Βασίλης Σπυρόπουλος

Εισαγωγή στην Τεχνολογία Χειρουργείου, Εντατικής και Επείγουσας Ιατρικής

Ελληνικά Ακαδημαϊκά Ηλεκτρονικά Συγγράμματα και Βοηθήματα
www.kallipos.gr
HEALLINK
Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών

ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΣΠΥΡΟΠΟΥΛΟΣ
Καθηγητής
ΤΕΙ ΑΘΗΝΑΣ, Σχολή Τεχνολογικών Εφαρμογών
Τμήμα Μηχανικών Βιοϊατρικής Τεχνολογίας

Εισαγωγή στην Τεχνολογία Χειρουργείου, Εντατικής και Επείγουσας Ιατρικής

Επιτήρηση, Υποστήριξη και Υποκατάσταση Ζωτικών Λειτουργιών και Οργάνων

Ελληνικά Ακαδημαϊκά Ηλεκτρονικά Συγγράμματα και Βοηθήματα
www.kallipos.gr

Εισαγωγή στην Τεχνολογία Χειρουργείου, Εντατικής και Επείγουσας Ιατρικής

Συγγραφή

Βασίλειος Σπυρόπουλος

Κριτικός αναγνώστης

Ερρίκος – Χάϊμ Βεντούρας

Συντελεστές έκδοσης

ΤΕΧΝΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ: Μαρία Μποτσιβάλη

ΓΛΩΣΣΙΚΗ ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ: Βασίλειος Παππάς

@ Copyright © ΣΕΑΒ, 2015

Το παρόν έργο αδειοδοτείται υπό τους όρους της άδειας Creative Commons Αναφορά Δημιουργού - Μη Εμπορική Χρήση - Παρόμοια Διανομή 3.0. Για να δείτε ένα αντίγραφο της άδειας αυτής επισκεφτείτε τον ιστότοπο https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/gr/

ΣΥΝΔΕΣΜΟΣ ΕΛΛΗΝΙΚΩΝ ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΩΝ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΩΝ

Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο

Ηρώων Πολυτεχνείου 9, 15780 Ζωγράφου

www.kallipos.gr

ISBN: 978-960-603-136-6

Πίνακας περιεχομένων

Πίνακας περιεχομένων **3**

Πίνακας συντομεύσεων-ακρωνύμια **11**

Ευρετήριο Επιστημονικών Όρων **14**

Πρόλογος **19**

Κεφάλαιο 1: Η ιστορική εξέλιξη και οι συνιστώσες της Τεχνολογίας της Εντατικής της Επείγουσας Ιατρικής και του Χειρουργείου **20**

1.1. Η ιστορική εξέλιξη της Χειρουργικής της Εντατικής και της Επείγουσας Ιατρικής **20**

1.2. Οι συνιστώσες της Τεχνολογίας Χειρουργείου Επείγουσας και Εντατικής Ιατρικής **23**

Βιβλιογραφία/Αναφορές **27**

Κριτήρια αξιολόγησης **28**

Κριτήριο αξιολόγησης 1 ..... **28**

Απάντηση/Λύση **28**

Κριτήριο αξιολόγησης 2 ..... **28**

Απάντηση/Λύση **28**

Κριτήριο αξιολόγησης 3 ..... **28**

Απάντηση/Λύση **28**

Κεφάλαιο 2: Συστήματα Επιτήρησης Καταγραφής και Επεξεργασίας Ηλεκτρικών και άλλων Βιοσημάτων **29**

2.1. Οργάνωση του Νευρικού Συστήματος **29**

2.2. Ηλεκτρικές διεργασίες στο Νευρικό Σύστημα **31**

2.3. Διεργασίες στις συνάψεις **34**

2.4. Ηλεκτρόδια για την απαγωγή βιοηλεκτρικών συστημάτων **34**

2.5. Ηλεκτρική δραστηριότητα του μυοκαρδίου **37**

2.6. Το Ηλεκτροκαρδιογράφημα **38**

2.7. Απαγωγή, ενίσχυση και καταγραφή του ΗΚΓ **42**

2.8. Ηλεκτρεγκεφαλογραφία (ΗΕΓ, EEG) **47**

2.9. Προκλητά Δυναμικά **53**

2.10. Χαρτογράφηση του Εγκεφάλου **54**

2.11. Ηλεκτρομυογραφία (ΗΜΓ, EMG) **55**

2.12. Ανίχνευση εμβρυϊκών βιοηλεκτρικών σημάτων **58**

2.13. Ανίχνευση βιοηλεκτρικών σημάτων των οφθαλμών **60**

2.14. Άλλα είδη βιοηλεκτρικών σημάτων **62**

2.15. Η δομή και η λειτουργία των Βιομετατροπέων **63**

2.16. Μηχανοηλεκτρικοί μετατροπείς **63**

2.16.1. Μετατροπείς αντίστασης **63**

2.16.2. Επαγωγικοί μετατροπείς 65
2.16.3. Χωρητικοί μετατροπείς 66
2.16.4. Πιεζοηλεκτρικοί μετατροπείς 67
2.17. Μετατροπείς που βασίζονται στο φαινόμενο Hall 68
2.18. Φωτοηλεκτρικοί μετατροπείς 68
2.19. Θερμοηλεκτρικοί μετατροπείς 69
2.19.1. Θερμίστορς (thermistors) 69
2.19.2. Θερμοστοιχεία 71
2.20. Χημειοηλεκτρικοί μετατροπείς 71
2.20.1. Ηλεκτρόδιο Καλομέλανος 71
2.20.2. Ηλεκτρόδιο Αργύρου - Χλωριούχου Αργύρου 72
2.20.3. Ηλεκτρόδιο Υάλου 72
2.20.4. Σύστημα μετρήσεως του pH διαλύματος 73
2.20.5. Ηλεκτρόδια PCO2 και PO2 73
2.21. Γενικές αρχές των συστημάτων επιτήρησης ασθενούς 74
2.21.1. Τμήμα (module) ΗΚΓ 75
2.21.2. Τμήμα (module) Πίεσης 75
2.21.3. Τμήμα (module) Μετρήσεως Θερμοκρασιών 78
2.21.4. Νεογνική ΜΕΘ και Θερμοκοιτίδες 78

Βιβλιογραφία/Αναφορές 80

Κριτήρια αξιολόγησης 82

Κριτήριο αξιολόγησης 1 82
Απάντηση/Λύση 82
Κριτήριο αξιολόγησης 2 82
Απάντηση/Λύση 82
Κριτήριο αξιολόγησης 3 82
Απάντηση/Λύση 82

Κεφάλαιο 3: Συστήματα ανάλυσης Καρδιοπνευμονικής Λειτουργίας 83

3.1. Βασική Οργανολογία Πνευμονικών Μετρήσεων 83
3.2. Βασική Οργανολογία Μετρήσεων του Κυκλοφορικού Συστήματος 87
3.3. Βασική Οργανολογία Ανίχνευσης ήχων και θορύβων του σώματος 90
3.4. Βασική Οργανολογία Θερμικών Μετρήσεων 93
3.5. Πνευμονικοί-αναπνευστικοί όγκοι και Σπειρομετρία 96
3.5.1. Σπειρομετρία 98
3.5.2. Αναλυτές Αναπνευστικών Αερίων 107
3.5.3. Αναλυτές Πνευμονικής Λειτουργίας 114
3.6. Η κατ' οίκον επιτήρηση ασθενών μετά την έξοδό τους από τη ΜΕΘ, το ΤΕΠ και το Νοσοκομείο 117
3.6.1. Η κατ' οίκον ιατρική επίσκεψη 118
3.6.2. Η Λήψη Ιατρικής Απόφασης κατά την διάρκεια της κατ' οίκον επίσκεψης 118
3.6.3. Η προσαρμογή της Βιοϊατρικής Τεχνολογίας στις ανάγκες της κατ' οίκον επίσκεψης 120

Βιβλιογραφία/Αναφορές **134**

Κριτήρια αξιολόγησης **139**

Κριτήριο αξιολόγησης 1 ..... **139**

Απάντηση/Λύση **139**

Κριτήριο αξιολόγησης 2 ..... **139**

Απάντηση/Λύση **139**

Κριτήριο αξιολόγησης 3 ..... **140**

Απάντηση/Λύση **140**

Κεφάλαιο 4: Συστήματα υποστήριξης Αναπνευστικής και Νεφρικής Λειτουργίας στις ΜΕΘ **141**

4.1. Συστήματα υποστήριξης Αναπνευστικής Λειτουργίας **141**

4.1.1. Η Φυσιολογία της Αναπνοής **141**

4.1.2. Οξυγονοθεραπεία **145**

4.1.3. Θεραπεία IPPB **147**

4.1.4. Τεχνητός Μηχανικός Αερισμός **149**

4.1.5. Άλλες μέθοδοι Μηχανικού Αερισμού **155**

4.1.6. Ευενδοτότητα Πνευμόνων, Αντίσταση Αεραγωγών και Κατατανομή Αερισμού & Αιμάτωσης **156**

4.2. Συστήματα υποστήριξης Νεφρικής Λειτουργίας **160**

4.2.1. Η Νεφρική Λειτουργία **160**

4.2.2. Ο «Τεχνητός Νεφρός» (Αιμοκάθαρση) **163**

4.2.3. Η Περιτοναϊκή Κάθαρση **167**

4.2.4. Κατ' οίκον Αιμοκάθαρση **169**

Βιβλιογραφία/Αναφορές **172**

Κριτήρια αξιολόγησης **174**

Κριτήριο αξιολόγησης 1 ..... **174**

Απάντηση/Λύση **174**

Κριτήριο αξιολόγησης 2 ..... **174**

Απάντηση/Λύση **174**

Κριτήριο αξιολόγησης 3 ..... **174**

Απάντηση/Λύση **174**

Κεφάλαιο 5: Τεχνολογία Αναισθησιολογικών Συσκευών **175**

5.1. Εισαγωγή **175**

5.2. Ροόμετρα Αναισθησιολογικών Συσκευών **176**

5.3. Εξαερωτές **179**

5.4. Βαθμονόμηση Εξαερωτών **186**

5.5. Η απορρόφηση του Διοξειδίου του Άνθρακα **190**

5.6. Αναπνευστικά Κυκλώματα Αναισθησίας **193**

5.7. Συστήματα επιτήρησης και συναγερμού **198**

5.8. Συστήματα εξουδετέρωσης **201**

Βιβλιογραφία/Αναφορές **203**

Κριτήρια αξιολόγησης **204**
Κριτήριο αξιολόγησης 1 ..... **204**
Απάντηση/Λύση **204**
Κριτήριο αξιολόγησης 2 ..... **205**
Απάντηση/Λύση **205**
Κριτήριο αξιολόγησης 3 ..... **205**
Απάντηση/Λύση **205**
Κεφάλαιο 6: Χειρουργική Τεχνολογία και Διεγχειριτική Εξωσωματική Υποκατάσταση Καρδιοπνευμονικών Λειτουργιών **206**
6.1. Ιστορική Αναδρομή **206**
6.2. Ο Σχεδιασμός των σύγχρονων Χειρουργείων **207**
6.3. Ο Εξοπλισμός των Χειρουργείων **211**
6.4. Ηλεκτροχειρουργική **217**
6.5. Χειρουργικά LASERS **226**
6.6. Κρυοχειρουργική **230**
6.7. Χειρουργικά Μικροσκόπια **233**
6.8. Ενδοσκοπική Χειρουργική **238**
6.9. Ρομποτική Ενδοσκοπική και Λαπαροσκοπική Χειρουργική **242**
6.10. Οιονεί Χειρουργικά Συστήματα (Λιθοθρυψία, Διεγχειρητική Ακτινοθεραπεία, Αυτόλογη Διεγχειριτική Μετάγγιση Εναιωρήματος Ερυθροκυττάρων κλπ.) **243**
6.10.1. Λιθοθρυψία **244**
6.10.2. Διαδερμική Νεφρολιθοθρυψία **245**
6.10.3. Ουρητηροσκόπηση **247**
6.10.4. Διεγχειρητική Ακτινοθεραπεία **248**
6.10.5. Διεγχειρητική (ή μετεγχειρητική) Κυτταρική Διάσωση **251**
6.11. Διεγχειρητική εξωσωματική υποκατάσταση Καρδιοπνευμονικών Λειτουργιών **254**
6.12. Η Ασφάλεια των Ασθενών και του Προσωπικού στα Χειρουργεία, στις ΜΕΘ και στα ΤΕΠ **261**
6.12.1. Βιολογική Ασφάλεια **261**
6.12.2. Ηλεκτρική Ασφάλεια **262**
6.12.3. Χημική Ασφάλεια **263**
6.12.4. Μηχανική Ασφάλεια **264**
6.12.5. Ακτινοπροστασία στα χειρουργεία **264**
6.12.6. Πυροπροστασία από LASER στα Χειρουργεία **265**
Βιβλιογραφία/Αναφορές **267**
Κριτήρια αξιολόγησης **272**
Κριτήριο αξιολόγησης 1 ..... **272**
Απάντηση/Λύση **272**
Κριτήριο αξιολόγησης 2 ..... **272**
Απάντηση/Λύση **272**
Κριτήριο αξιολόγησης 3 ..... **272**
Απάντηση/Λύση **272**

Κεφάλαιο 7: Συστήματα Απινίδωσης, Βηματοδότες και συναφείς Εμφυτευόμενες Διατάξεις 273
7.1. Ιστορική Αναδρομή ... 273
7.2. Η εξέλιξη της Απινίδωσης ... 274
7.3. Οι Αυτομάτοι Εξωτερικοί Απινιδωτές (AED) ... 279
7.4. Βηματοδότες: Αποστολή-Γεννήτρια παλμών-Ηλεκτρόδια-Μπαταρίες ... 280
7.5. Οι Βηματοδότες του άμεσου μέλλοντος ... 285
7.6. Τα Χειρουργικά Εμφυτεύματα (Ορθοπεδικά, Μηχανικά, Ηλεκτρονικά, Αγγειακά, Νευροεμφυτεύματα κλπ) ... 287
7.7. Τα Βιολογικά Εμφυτεύματα: Βλαστοκύτταρα, Ιστοί και Όργανα ... 291
7.8. Κοινωνικές και Ηθικές παράμετροι σχετιζόμενες με τα Εμφυτεύματα ... 294
7.9. Η κατ' οίκον Μετεγχειρητική επιτήρηση ασθενούς ... 296

Βιβλιογραφία/Αναφορές ... 299

Κριτήρια αξιολόγησης ... 302
Κριτήριο αξιολόγησης 1 ... 302
Απάντηση/Λύση ... 302
Κριτήριο αξιολόγησης 2 ... 302
Απάντηση/Λύση ... 302
Κριτήριο αξιολόγησης 3 ... 302
Απάντηση/Λύση ... 302

Κεφάλαιο 8: Τεχνολογία της in vitro Διαγνωστικής Εργαστηριακής Υποστήριξης των ΤΕΠ, των ΜΕΘ και των Χειρουργείων ... 303
8.1. Φασματοφωτομετρία και Φθορισμοφασματοφωτομετρία ... 303
8.2. Φθορισμοφασματοφωτομετρία ... 312
8.3. Φασματοφωτομετρία Ατομικής Εκπομπής και Απορρόφησης ... 313
8.4. Υγρή και Αέριος Χρωματογραφία, HPLC, TLC κλπ ... 321
8.5. Η Τεχνολογία της κλασικής, της τριχοειδούς και της δισδιάστατης Ηλεκτροφόρησης ... 331
8.6. Αυτόματοι αναλυτές αερίων αίματος ... 340
8.7. Οι Ανοσοπροσδιορισμοί και η Οργανολογία τους ... 348
8.8 Μέθοδοι και εξοπλισμός της Μοριακής Βιολογίας ... 363
8.9. Τεχνολογία Συστημάτων Απαρίθμησης Κυττάρων ... 366
8.10. Τεχνολογία των μεθόδων προσδιορισμού των διαταραχών του μηχανισμού Πήξης του Αίματος ... 373
8.11. Η αυτοματοποίηση, διαδικτύωση και σμίκρυνση των αναλυτικών διατάξεων του IVD Εργαστηρίου, οι παρακλίνιες εξετάσεις σε ΕΠ-ΜΕΘ-Χειρουργεία και η μετεγχειρητική παρακολούθηση ασθενών κατ' οίκον (IVD-PoCT). ... 377

Βιβλιογραφία/Αναφορές ... 382

Κριτήρια αξιολόγησης ... 386
Κριτήριο αξιολόγησης 1 ... 386
Απάντηση/Λύση ... 386
Κριτήριο αξιολόγησης 2 ... 386
Απάντηση/Λύση ... 386
Κριτήριο αξιολόγησης 3 ... 386

Απάντηση/Λύση **386**

Κεφάλαιο 9: Η Τεχνολογία της Ιατρικής των Μεταγγίσεων και των Μεταμοσχεύσεων στα ΤΕΠ στις ΜΕΘ και στα Χειρουργεία **387**

9.1. Η ιστορία της Αιμοδοσίας στην Ελλάδα **387**

9.2. Το σημερινό νομοθετικό και ιατροτεχνολογικό πλαίσιο της αιμοδοσίας στην Ελλάδα **389**

9.3. Τεχνολογία Αιμοπεταλιαφαίρεσης. **393**

9.4. Αυτόλογη διεγχειρητική Μετάγγιση με προεγχειρητική συλλογή **394**

9.5. Τεχνολογία Ελέγχου του αίματος για μεταδιδόμενα μέσω μετάγγισης νοσήματα. **394**

9.6. Άλλες μετρήσεις σχετικές με την αιμοδοσία **397**

9.7. Τεχνολογία Συστημάτων Απαρίθμησης και Ταξινόμησης Κυττάρων (Αιματολογικοί Αναλυτές. Κυτταρομετρία Ροής κλπ.). **397**

9.8. Οπτική μέθοδος απαρίθμησης κυττάρων **401**

9.9 Η Κυτταρομετρία Ροής **402**

9.10. Η Μέτρηση της πηκτικότητας του Αίματος **405**

9.11. Αναδυόμενες σμικρυσμένες τεχνικές στην ανίχνευση μεταδιδομένων με την μετάγγιση παραγόντων. **407**

9.11.1. Εισαγωγή **407**

9.11.2. Μικροδιατάξεις για την παράλληλη ανίχνευση διαφορετικών Βιομορίων **409**

9.11.3. Οπτικοί Βιοαισθητήρες **411**

9.11.4. Ηλεκτροχημικοί Βιοαισθητήρες. **414**

9.11.5. Νανομηχανικοί Βιοαισθητήρες. **415**

9.11.6. Η ενσωμάτωση Βιοαισθητήρων και Μεθόδων σε Μικρογραφημένες Διατάξεις **418**

9.11.7. Συμπεράσματα και προοπτικές. **420**

9.12. Τεχνολογία της Ανοσοαιματολογίας (Προσδιορισμός AB0, Rhesus, HLA κλπ.) **421**

9.13. Μεταμόσχευση ιστών και οργάνων **421**

9.14. Η χρήση Ομφαλοπλακουντικών βλαστοκυττάρων και η φύλαξη του ομφαλο-πλακουντικού αίματος. **422**

9.15. Η απόπειρα δημιουργίας ιστών (και οργάνων;) προς μεταμόσχευση **422**

Βιβλιογραφία/Αναφορές **424**

Κριτήρια αξιολόγησης **426**

Κριτήριο αξιολόγησης 1 ..... **426**

Απάντηση/Λύση **426**

Κριτήριο αξιολόγησης 2 ..... **426**

Απάντηση/Λύση **426**

Κριτήριο αξιολόγησης 3 ..... **427**

Απάντηση/Λύση **427**

Κεφάλαιο 10: Η Ιατρική Απεικόνιση στα ΤΕΠ, στις ΜΕΘ και στα Χειρουργεία **428**

10.1. Η εξέλιξη της Ιατρικής Απεικόνισης στα ΤΕΠ στις ΜΕΘ και στα Χειρουργεία **428**

10.2. Η προεγχειρητική, διεγχειρητική και μετεγχειρητική απεικονιστική υποστήριξη των Χειρουργείων **429**

10.3. Η υβριδική χειρουργική αίθουσα **431**

10.4. Οιονεί Χερουργικές Διαδικασίες **432**

10.5. Ιατρική Απεικόνιση στα ΤΕΠ και στις ΜΕΘ **435**

10.6. Μετρήσεις Ακτινοπροστασίας και Διασφάλισης Ποιότητας **436**

10.7. Οι Υπέρηχοι στο ΤΕΠ και στη ΜΕΘ 438

Βιβλιογραφία/Αναφορές 439

Κριτήρια αξιολόγησης 441

Κριτήριο αξιολόγησης 1 441

Απάντηση/Λύση 441

Κριτήριο αξιολόγησης 2 441

Απάντηση/Λύση 441

Κριτήριο αξιολόγησης 3 441

Απάντηση/Λύση 441

Κεφάλαιο 11: Ηλεκτρονικά Αρχεία και υποστήριξη λήψης Ιατρικής Απόφασης στα ΤΕΠ στις ΜΕΘ και στα Χειρουργεία 442

11.1. Διαγνωστικός Συλλογισμός και Λήψη Ιατρικής Απόφασης 442

11.2. Διαδικτυακά Ιατρικά Αρχεία: Ολοκληρωμένη διαχείριση Πληροφοριών και Τεχνολογίας 445

11.3. Εργαστηριακά Συστήματα Πληροφοριών 456

11.4. Συστήματα Αρχειοθέτησης και Επικοινωνίας Ιατρικών Εικόνων. 459

11.5. Χειρουργική Επεμβατική και Ιατρική Ρομποτική ολοκληρωμένες με Υπολογιστές (Computer-integrated interventional medicine, CIIM) 462

11.6. Άλλες σημαντικές εφαρμογές των Ηλεκτρονικών Αρχείων για Χειρουργεία-ΤΕΠ-ΜΕΘ 467

Βιβλιογραφία/Αναφορές 471

Κριτήρια αξιολόγησης 472

Κριτήριο αξιολόγησης 1 472

Απάντηση/Λύση 472

Κριτήριο αξιολόγησης 2 472

Απάντηση/Λύση 472

Κριτήριο αξιολόγησης 3 473

Απάντηση/Λύση 473

Κεφάλαιο 12: Διαχείριση Ποιότητας, Ιατρικές Κωδικοποιήσεις και Πρωτόκολλα, Τεχνικά Πρότυπα και Διανοητική Ιδιοκτησία και Βιοϊατρική Τεχνολογία 474

12.1. Συστήματα Διαχείρισης της Ποιότητας, ISO 9001:2008 474

12.2. Διαχείριση Ποιότητας: Πιστοποίηση και Διαπίστευση στο Ελληνικό Νοσοκομείο 476

12.3. Λογισμικό υποστήριξης της Πιστοποίησης μιας Υπηρεσίας IVD-POCT σύμφωνα με τα Πρότυπα ISO-15189 και ISO-22870 477

12.4. Συστήματα Ανάκτησης Ιατρικής Πληροφορίας-Ιατρικές Κωδικοποιήσεις-Πρωτόκολλα 481

12.5. Διανοητική Ιδιοκτησία: Ιστορική Ανασκόπηση 488

12.6. Καινοτομία και Βιομηχανική Ιδιοκτησία 492

12.6.1. Είδη Διπλωμάτων Ευρεσιτεχνίας 492

12.6.2. Η Οικονομική διάσταση του Διπλώματος Ευρεσιτεχνίας 493

12.6.3. Η προστασία του δικαιώματος ευρεσιτεχνίας 493

12.6.4. Διεθνές Δίκαιο και Βιομηχανική Ιδιοκτησία 494

Βιβλιογραφία/Αναφορές 494

Κριτήρια αξιολόγησης **495**
Κριτήριο αξιολόγησης 1 ..... **495**
Απάντηση/Λύση **495**
Κριτήριο αξιολόγησης 2 ..... **495**
Απάντηση/Λύση **495**
Κριτήριο αξιολόγησης 3 ..... **496**
Απάντηση/Λύση **496**

Πίνακας συντομεύσεων-ακρωνύμια

ΑΕΑ, AED	Αυτόματη Εξωτερική Απινίδωση
ΑΝΣ	Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα
ΑΠΑ	Αυτόλογη προκατάθεση αίματος
ATP	Τριφωσφορική αδενοσίνη
BIT	Βιοϊατρική Τεχνολογία
Δ.Ε.	Δίπλωμα Ευρεσιτεχνίας
ΔΚΔ	Διεγχειρητική (ή μετεγχειρητική) Κυτταρική Διάσωση
ΔΚΔ	Διεγχειρητική ή μετεγχειρητική κυτταρική διάσωση
Ε.Β.Ι	Έγγραφα Βιομηχανικής Ιδιοκτησίας
Ε.Ο.Φ.	Ελληνικός Οργανισμός Φαρμάκων
EBIT	Εργαστήρο Βιοϊατρικής Τεχνολογίας
ΕΕΑΕ	Ελληνική Επιτροπή Ατομικής Ενέργειας
EHR	Ηλεκτρονικά Αρχεία Υγείας
ΕΚΕΑ	Εθνικό Κέντρο Αιμοδοσίας
ΕΝΥ	Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό
ΗΑΓ, ΗΡΓ, ERG	Αμφιβληστροειδογράφημα ή Ηλεκτρορετινογράφημα
ΗΓΓ, EGG	Ηλεκτρογαστρογράφημα
ΗΔΓ, EDG	Ηλεκτροδερματογράφημα
ΗΕΓ, EEG	Ηλεκτρεγκεφαλογράφημα
ΗΚΓ, ECG, EKG	Ηλεκτροκαρδιογραφία
ΗΚΟΛΓ, EAG	Ηλεκτροκολπογράφημα
ΗΜΓ, EMG	Ηλεκτρομυογράφημα
ΗΝΓ	Ηλεκτρονευρογράφημα
ΗΝΣΓ, ENyG	Ηλεκτρονυσταγμογράφημα
ΗΟΓ, EOG	Ηλεκτροφθαλμογράφημα
ΗΟΣΦΓ, EOFG	Ηλεκτροσφρησεογράφημα
ΗΥΓ, EHG	Ηλεκτροϋστερογράφημα
ΚΑ	Κέντρα Αιμοδοσίας
ΚΕΝ	Κλειστά Ενοποιημένα Νοσήλεια
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
ΜΑΦ	Μονάδας Αυξημένης Φροντίδας
ΜΕΘ	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
MZI	Ολοκληρωμένο Συμβολόμετρο Mach-Zehnder
ΝΥΑ	Νοσοκομειακές Υπηρεσίες Αιμοδοσίας
ΟΙΑ	Οξεία ισοογκαιμική αιμοαραίωση
Π.Κ.Α.	Περιφερειακά Κέντρα Αιμοδοσίας
ΠΚ	Περιτοναϊκή Κάθαρση

ΠΝΣ	Περιφερικό Νευρικό Σύστημα
ΠΦΥ	Πρωτοβάθμια Φροντίδας Υγείας
PT	Χρόνος προθρομβίνης
PTT	Μερικός χρόνος θρομβοπλαστίνης
Σ.Α.	Σταθμοί Αιμοδοσίας
ΣΔΠ	Σύστημα Διαχείρισης Ποιότητας
ΤΕΠ	Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών
TT	Χρόνος θρομβίνης
ΧΑΠ	Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια
ΧΝΑ	Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια
ADP	Διφωσφορική αδενοσίνη
ARDS	Acute Pespiratory Distress Syndrome
ARPA	Advanced Research Projects Agency
ATC	Anatomic Therapeutical Classification System
B.L.E.S	Breast lesion excision system
BTE	Biphasic Truncated Waveform
CCR	Continuity of Care Record
CDA	Clinical Document Architecture
CDA	Clinical Document Architecture
CIIM	Computer-integrated interventional medicine
CPAP	Συνεχής θετική πίεση αεραγωγών
CPB	Cardiopulmonary bypass
CRP	C-reactive protein
DBP	Διαστολική Πίεση
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
ECD	Ανιχνευτής σύλληψης ηλεκτρονίων
ECRI	Emergency Care Research Institute
EDMA	European Diagnostic Manufacturers Association
FGI	Fluoroscopically-Guided Interventional Procedures
FID	Φλογοϊονιστής
FID	Ανιχνευτής ιονισμού φλόγας
FSF	Σταθεροποιητικός Παράγων του Ινώδους
GLU	Γλυκόζη
HBV	Ηπατίτιδα Β
HCV	Ηπατίτιδα C
HL7	Health Level 7
HLA	Human Lymphocytes Antibodies
HPLC	Χρωματογραφία υψηλής πίεσης
ICPC	International Classification in Primary Care

ICPC	Διεθνής Ταξινόμηση Προβλημάτων Υγείας Πρωτοβάθμιας Περίθαλψης
IR	Υπέρυθρη Ακτινοβολία
IVD	in vitro Διαγνωστική
LDH	Lactate Dehydrogenase
LOC	Lab-on-a-Chip
LOINC	Laboratory Observation Identifier Names and Codes
MASER	Microwave Amplification by Stimulated Emission of Radiation
NSCs	Neural Stem Cells
PCR	Αλυσωτές Αντιδράσεις Πολυμεράσης
PDAs	Προσωπικοί ψηφιακοί βοηθοί
PID	Ανιχνευτής φωτοϊονισμού
PVC	Πολυχλωροβινύλιο
qPCR	Ποσοτική Αλυσιδωτή Αντίδραση Πολυμεράσης Πραγματικού Χρόνου
RIA	Ραδιοανοσολογικοί Προσδιορισμοί
RT-PCR	Αλυσιδωτή Αντίδραση Πολυμεράσης Αντίστροφης Μεταγραφής
RT-PCR	Real-Time PCR
SELDI-TOF-MS	Surface Enhanced LASER Desorption Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry
SMAC	Sequential Multiple Analyzer Computer
SOP	Standard Operating Procedures
SWOL	Standard web ontology language
TCD	Ανιχνευτής θερμικής αγωγιμότητας
TMA	Transcription Mediated Amplification
UNECE	United Nations Economic Commission for Europe
URS	Ουρητηροσκόπηση
UV	Υπεριώδης Ακτινοβολία
VF	Κοιλιακός Ινιδισμός
VIS	Ορατή Ακτινοβολία
VT	Κοιλιακή Ταχυκαρδία
WHO	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
XML	extensible mark-up language

Ευρετήριο Επιστημονικών Όρων

absorbance	απορρόφηση
adsorption chromatography	χρωματογραφία προσρόφησης
alkaline phosphatase	αλκαλική φωσφατάση
artefacts	ψευδενδείξεις
Artificial Mechanical Ventilation, AMV	τεχνητός μηχανικός αερισμός
Automated Peritoneal Dialysis, APD	αυτοματοποιημένη περιτοναϊκή κάθαρση
averager	σύστημα εξαγωγής μέσου όρου
base excess, BE	αλκαλική περίσσεια
baseline	μηδενική γραμμή
bedside monitor	παρακλίνιο σύστημα επιτήρησης
bellows	φυσητήρας
blood gas analyser	αναλυτής αερίων αίματος
brain enhancement	τεχνικές βελτίωσης του εγκεφάλου
brain mapping	χαρτογράφηση εγκεφάλου
brain-chips	εγκεφαλικά εμφυτεύματα
British Standards Institution, BSI	Βρετανικό Ινστιτούτο Τυποποίησης
buffer	ρυθμιστικό διάλυμα
buffer	ρυθμιστικό διάλυμα
Capillary Electrophoresis, CE	τριχοειδική ηλεκτροφόρηση
capillary tube	τριχοειδικός σωλήνας
Case based Reasoning, CBR	περιπτωσιολογική προσέγγιση
chemiluminescence	χημειοφωταύγεια
chopper	κατατμητής
Clinical Guidelines & Pathways	κλινικές οδηγίες και διαδρομές
Color Flow Mapping, CFM	χαρτογράφησης ροής χρώματος
Common Mode Rejection Ratio, CMRR	λόγος απόρριψης κοινού σήματος
comorbidities	επιπλοκές
compliance	ευενδοτότητα των πνευμόνων
Computed Radiography, CR	υπολογιστική ακτινογραφία
Computed Tomography, CT	υπολογιστική τομογραφία
Continuity of Care Record, CCR	αρχείου συνεχιζόμενης φροντίδας
continuity of medical care	συνέχειας της ιατρικής φροντίδας
Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis, CAPD	συνεχής Εξωνοσοκομειακή περιτοναϊκή κάθαρση
Continuous Positive Airway Pressure, CPAP	συνεχής θετική πίεση αεραγωγών
Continuous Renal Replacement	συνεχής θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης

Therapy, CRRT	
Continuous Veno-Venous Hemodiafiltration, CVVHDF	συνεχής φλεβο-Φλεβική αιμοδιαδιήθηση
Continuous Veno-Venous Hemodialysis, CVVHD	συνεχής φλεβοφλεβική αιμοκάθαρση
Continuous Veno-Venous Hemofiltration, CVVHF	συνεχής φλεβο-Φλεβική αιμοδιήθηση
cuff	σγιγκτήρας
data-bases	βάσεις δεδομένων
densitometer	πυκνόμετρο
Diagnosis related Groups, DRGs	ομοειδείς διαγνωστικές ομάδες
diffusion	διάχυση
Digital Angiography, DA	ψηφιακή αγγειογραφία
discriminator	διαχωριστής
discriminator	διαχωριστής
DNA chip	μικροσυστοιχίες γονιδίων (γενωμικό τσιπ)
Dot Immunobinding Assay, DIB	σημειακή ανοσοενζυμική μέθοδος
Elastic Recoil Pressure, ERP	πίεση ελαστικής επαναφοράς
Electronic Health Record, EHR	ηλεκτρονικά αρχεία υγείας
Enzyme Immuno Assay, EIA	ανοσοενζυμική μέθοδος
Enzyme Linked Immuno Sorbit Assay, ELISA	ετερογενής ανοσοενζυμική μέθοδος
Enzyme Multiplied Immunoassay Technique, EMIT	ομογενής ανοσοενζυμική μέθοδος
European Patent Office, EPO	Ευρωπαϊκό Γραφείο Ευρεσιτεχνιών
evoked potentials	προκλητά δυναμικά
Expiratory Reserve Volume, ERV	εφεδρικός όγκος εκπνοής
Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy, ESWL	εξωσωματική λιθοθρυψία
Fetal ECG, FECG, FEKG	εμβρυϊκό ηλεκτροκαρδιογράφημα
Fluorescence Polarization Immunoassay, FPIA	τεχνική του πολωμένου ανοσοφθορισμού
Food and Drug Administration, FDA	Οργανισμός Ελέγχου Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ
Functional Residual Capacity, FRC	λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα
Functional Pesidual Capacity, FRC	φυσιολογικός τελοεκπνευστικός όγκος
fuzzy logic	ασαφής λογική
gas - liquid chromatography	αεριο - υγρή χρωματογραφία
gas - solid chromatography	αέρια - στερεά χρωματογραφία
gel permeation chromatography	χρωματογραφία διαπερατότητας
Glomerular filtration rate, GFR	ρυθμός σπειραματικής διήθησης
Hemodiafiltration, HDF	αιμοδιαδιήθηση
Hemodialysis, HD	αιμοκάθαρση (επίσης αιμοδιύλιση, τεχνητός νεφρός)
Hemofiltration, HF	αιμοδιήθηση

high dose rate mode	υψηλός ρυθμός δόσης
Hospital Information Systems, HIS	νοσοκομειακά συστήματα πληροφοριών
Human Immunodeficiency Virus, HIV	ιός της (επίκτητης) ανθρώπινης ανοσοανενεπάρκειας
Inspiratory Capacity, IC	χωρητικότητα εισπνοής
Inspiratory Reserve Volume, IRV	εφεδρικός όγκος εισπνοής
Intermittent Positive Pressure Breathing, IPPB	διακοπτόμενη θετικής πίεσης αναπνοή
Internal Control, IC	εσωτερικός μάρτυρας
International Classification of Diseases, ICD	διεθνής κατηγοριοποίηση ασθενειών
International Normalised Ratio, INR	διεθνής κανονικοποιημένος λόγος
International Normalized Ratio, INR	διεθνής κανονικοποιημένος λόγος
Intra-Operative Cell Salvage, IOCS	διεγχειρητική (ή μετεγχειρητική) κυτταρική διάσωση
Intra-Operative Radiation Therapy, IORT	διεγχειρητική ακτινοθεραπεία
ion exchange chromatography	ιοντοανταλλακτική χρωματογραφία
knowledge-base	βάση γνώσης
Laboratory Information Systems, LIS	εργαστηριακά συστήματα πληροφοριών
Laboratory Information Management Systems, LIMS	συστήματα διαχείρισης εργαστηριακών πληροφοριών
laminar flow systems	συστήματα νηματικής ροής
liquid chromatography	υγρή χρωματογραφία
Luminescence Immmuno Assay / Immunoluminometric Assay, LIA/ILMA	ανοσοχημειοφωταύγεια
Magnetic Immunoassays	μαγνητικές ανοσολογικές δοκιμασίες
Magnetic Resonance Imaging, MRI	μαγνητικός τομογράφος
Micro-Electro-Mechanical Systems Acoustic Resonator	βιοαισθητήρες ακουστικών αντηχείων μικρο-ηλεκτρομηχανικών συστημάτων
Microparticle Enzyme Immunoassay, MEIA	μικροσωματιδιακή ανοσοενζυμική τεχνική
modules	τμήματα
monitoring	παρακολούθηση
Multichannel Analyser, MCA	πολυδιαυλικός αναλυτής
Neonatal Intensive Care Unit, NICU	εντατική νεογνών
Nuclear Medicine, NM	πυρηνική ιατρική
Nucleic-acid Amplification Technology, NAT	τεχνικές ενίσχυσης των πυρηνικών οξέων
overheads	πάγια λειτουργικά έξοδα
paddles	εφαρμογείς
partition chromatography	χρωματογραφία κατανομής

Peak End-Expiratory Pressure Valve, PEEP	βαλβίδα μέγιστης τελικής πίεσης εκπνοής
peaks	μέγιστα
peaks	επάρματα
PerCutaneous NephroLithotripsy, PCNL	διαδερμική νεφρολιθοθρυψία
Personal Digital Assistant, PDA	προσωπικός ψηφιακός βοηθός
Picture Archiving and Communication System, PACS	σύστημα αρχειοθέτησης και επικοινωνίας απεικονιστικών εξετάσεων
Point of Care Techniques, POCT	δοκιμασίες στο σημείο φροντίδας
Polymerase chain reaction, PCR	αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης
Polymerase Chain Reaction, PCR	αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης
Quality Assurance, QA	διασφάλιση ποιότητας
Quality Assurance, QA	διασφάλιση ποιότητας
Quartz Crystal Microbalance, QCM	βιοαισθητήρες μικροϊσορροπίας χαλαζία
Radio Frequency, RF	ραδιοσυχνότητα
Radioimmunoassay/Immuno Radiometric Assay, RIA/IRMA	ραδιοανοσολογικός προσδιορισμός
Radiology Information System, RIS	σύστημα πληροφοριών ακτινολογικού τμήματος
Reference Knowledge Base, RKB	βάση γνώσης αναφοράς
relief valve	ανακουφιστική βαλβίδα
relief valve	ανακουφιστική βαλβίδα
Residual Volume, RV	υπολοιπόμενος όγκος
Resonant Micro-cantilevers	βιοαισθητήρες συντονιζόμενων μικροδοκών
scintillation counter	απαριθμητής σπινθηρισμών
sensor	αισθητήρας
signal processing	επεξεργασία σήματος
Slow Continuous Ultrafiltration, SCUF	αργή συνεχής υπερδιήθηση
Spectral Bio-barcoding	φασματικός βιο-γραμμωτός κώδικας
spectro-desintometer	φασματο – πυκνόμετρο
Standard Operating Procedures, SOP	τυποποιημένες λειτουργικές διαδικασίες
stress test	δοκιμασία κοπώσεως
Surface Plasmon Resonance , SPR	συντονισμός πλασμονίων επιφανείας
Surface Plasmon Resonance, SPR	επιφανειακός συντονισμός πλασμονίων
Suspended Microchannel Resonator, SMR	βιοαισθητήρες αναρτημένων αντηχείων μικροδιαύλων
thin-layer chromatography	χρωματογραφία λεπτής στιβάδος
Thrombelastograph, TEG	θρομβοελαστογραφία
Tidal Volume, TV	αναπνεόμενος όγκος
Total Lung Capacity, TLC	συνολική χωρητικότητα πνευμόνων

transducer	μετατροπέας
triage	διαλογή
Ultrasound, US	υπερηχοτομογραφία
Ureteroscopy, URS	ουρητηροσκόπηση
Ventilation Alveolar, VA	κυψελλιδικός αερισμός
Ventricular Fibrillation, VF	κοιλιακή μαρμαρυγή
Vital Capacity, VC	ζωτική χωρητικότητα
World Health Organization, WHO	Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας

Πρόλογος

Στόχος του παρόντος συγγράμματος είναι η εισαγωγή των σπουδαστών στις συνιστώσες της Τεχνολογίας της Εντατικής και Επείγουσας Ιατρικής και του Χειρουργείου. Το εν λόγω σύγγραμμα περιλαμβάνει τα Συστήματα Επιτήρησης, Υποστήριξης και Υποκατάστασης ζωτικών λειτουργιών, τις σύγχρονες Χειρουργικές Τεχνολογίες και Τεχνικές και την Τεχνολογία της in vitro Διαγνωστικής, Αιμοδοτικής και Μεταμοσχευτικής κάλυψης του ασθενούς στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) και στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας.

Σκοπός του είναι η κατανόηση των βασικών Φυσικών Αρχών Λειτουργίας κάθε βασικής συσκευής, διάταξης ή εγκατάστασης Βιοϊατρικής Τεχνολογίας των ΤΕΠ/ΜΕΘ και Χειρουργείων, η αφομοίωση των πλέον διαδεδομένων Τεχνικών Λύσεων Εφαρμογής και τέλος, η αντιμετώπιση χαρακτηριστικών πλευρών που αφορούν στη Λειτουργικότητα, στην Ασφάλεια και στον Έλεγχο Ποιότητας των εξεταζομένων μεθόδων και υλικών.

Στο σύγγραμμα περιλαμβάνονται οι ακόλουθες Θεματικές Ενότητες: 1. Η ιστορική εξέλιξη και οι συνιστώσες της Τεχνολογίας της Εντατικής και Επείγουσας Ιατρικής και του Χειρουργείου. 2. Συστήματα Επιτήρησης Καταγραφής και Επεξεργασίας Ηλεκτρικών και άλλων Βιοσημάτων. 3. Τα συστήματα ανάλυσης πνευμονικής λειτουργίας. 4. Συστήματα υποστήριξης Αναπνευστικής και Νεφρικής Λειτουργίας στις ΜΕΘ. 5. Η Τεχνολογία των Αναισθησιολογικών Διατάξεων. 6. Χειρουργική Τεχνολογία και Διεγχειριτική Υποστήριξη και Υποκατάσταση Καρδιοαναπνευστικών Λειτουργιών. 7. Συστήματα Απινίδωσης, Βηματοδότες και συναφείς Εμφυτευόμενες Διατάξεις. 8. Τεχνολογία της in vitro Διαγνωστικής Εργαστηριακής υποστήριξης των ΤΕΠ-ΜΕΘ και των Χειρουργείων. 9. Η Τεχνολογία της Ιατρικής των Μεταγγίσεων και Μεταμοσχέυσεων στα ΤΕΠ στις ΜΕΘ και στα Χειρουργεία. 10. Η Απεικονιστική υποστήριξη στα ΤΕΠ στις ΜΕΘ και στα Χειρουργεία. 11. Ηλεκτρονικά Αρχεία και υποστήριξη λήψης Ιατρικής Απόφασης στα ΤΕΠ στις ΜΕΘ και στα Χειρουργεία. 12. Διαχείριση Ποιότητας, Ιατρικές Κωδικοποιήσεις, Πρωτόκολα, Τεχνικά Πρότυπα και Διανοητική Ιδιοκτησία στη Βιοϊατρική Τεχνολογία.

Κεφάλαιο 1: Η ιστορική εξέλιξη και οι συνιστώσες της Τεχνολογίας της Εντατικής της Επείγουσας Ιατρικής και του Χειρουργείου

Σύνοψη
Στο παρόν κεφάλαιο γίνεται μία σύντομη παρουσίαση της ιστορικής εξέλιξης της Χειρουργικής και της Εντατικής και Επείγουσας Ιατρικής. Παρουσιάζονται επίσης εν συντομία οι βασικές συνιστώσες των εφαρμοζόμενων τεχνολογιών, οι οποίες επιγραμματικά είναι:

- *Τα Συστήματα Επιτήρησης ζωτικών λειτουργιών Ασθενών και η Επιτήρηση Βιοηλεκτρικών και μη Σημάτων.*
- *Τα Συστήματα Υποστήριξης και Υποκατάστασης ζωτικών λειτουργιών του ασθενούς.*
- *Η Τεχνολογία της in vitro Διαγνωστικής του ασθενούς στα ΤΕΠ τις ΜΕΘ και τα Χειρουργεία.*
- *Η εξέλιξη των επιμέρους συνιστωσών και το σημερινό τεχνολογικό τους επίπεδο.*
- *Η εξέλιξη των τεχνολογιών αυτών, όπως αυτή αντανακλάται σε σχετικούς σημαντικούς Τίτλους Βιομηχανικής Ιδιοκτησίας.*

1.1. Η ιστορική εξέλιξη της Χειρουργικής της Εντατικής και της Επείγουσας Ιατρικής

Η Προϊστορία της Ιατρικής: Οι ρίζες της ιατρικής φτάνουν βαθιά στην ιστορία του ανθρώπινου γένους. Οι πρωτόγονοι λαοί, κάτω από την παρόρμηση του ενστίκτου της αυτοσυντήρησης, αναζήτησαν θεραπευτικούς τρόπους και μέσα για την αντιμετώπιση των ασθενειών. Συνήθως οι θεραπευτικοί τρόποι αποτελούσαν συνδυασμό των θρησκευτικών και μαγικών δοξασιών.

Πολύ αργότερα, στην αρχαία Αίγυπτο [1] και στη Βαβυλώνα πραγματοποιούνταν τρυπανισμοί με στόχο την απομάκρυνση των κακών πνευμάτων (π.χ. ο Λαμπαρτού) από το νου. Η εβραϊκή παράδοση παρουσιάζει τη νόσο και ως θεϊκή δοκιμασία (Ιώβ) ενώ στη Βίβλο και στο Ταλμούδ, η εβραϊκή Ιατρική [2] έθεσε τις πρώτες βάσεις της υγειονομικής νομοθεσίας. Στην Κίνα χρησιμοποιήθηκε ως φάρμακο ο σίδηρος και το όπιο, ο εμβολιασμός για την πρόληψη της ευλογιάς και η τεχνική του ευνουχισμού και του ακρωτηριασμού. Στην Ινδία έγινε τομή πτώματος και μελετήθηκε η ανατομία του. Παράλληλα καλλιεργήθηκαν οι άλλες ιατρικές γνώσεις [3], [4] και εντοπίστηκαν φαρμακευτικά βότανα. Τόσο στην Κίνα όσο και στην Ινδία έπαιζε πρωταρχικό ρόλο η Υγιεινή. Στην Ελλάδα λατρεύτηκε αρχικά ως θεός της ιατρικής ο Ασκληπιός, ενώ η τομή έρχεται τον $5^{ο}$ αιώνα π.Χ. με τον Ιπποκράτη.

*Ο **Ιπποκράτης*** γεννήθηκε στην Κω το 460 π.Χ. και έζησε μέχρι το 377 π.Χ. Ξεχώρισε την ιατρική από τη θρησκεία και τη μαγεία υποστηρίζοντας ότι οι ασθένειες οφείλονται σε παθολογικές διαταραχές, που επέρχονται στους χυμούς του σώματος, δηλαδή στο αίμα, στο φλέγμα, στην κίτρινη και μαύρη χολή. Διαπίστωσε πως, επί όσο διάστημα υπάρχει φυσιολογική σχέση ανάμεσα στους χυμούς αυτούς, ο οργανισμός λειτουργεί κανονικά και είναι υγιής. Αντίθετα, στις περιπτώσεις που διαταράσσεται η ισορροπία, επέρχονται διαταραχές στη φυσιολογική λειτουργία, με συνέπεια ο οργανισμός να νοσεί. Διερευνούσε κάθε συνήθεια του ασθενή και ιδιαίτερα τις διαιτητικές του συνήθειες και την ψυχική του κατάσταση, καθώς και την επίδραση που ασκεί στον ανθρώπινο οργανισμό το κλίμα του τόπου. Παρακολουθούσε τις διάφορες επιδημίες που εμφανίζονταν στη διάρκεια κάθε έτους και έκανε σοβαρές παρατηρήσεις, όπως ότι η φυματίωση ήταν μολυσματική ασθένεια. Τα συγγράμματά του (πιθανώς πολλά απο αυτά ίσως γράφτηκαν από μαθητές του αλλά εξέφραζαν τις απόψεις του) υπολογίζονται περισσότερα από εβδομήντα και περιγράφουν τις κρίσεις, τα οιδήματα, τις συνταγές, την πρόγνωση των παθήσεων και την ιατρική ηθική [5].

Ο ***Γαληνός*** έζησε από το 131 μέχρι το 201 μ.Χ. Καταγόταν από τη Μ. Ασία. Παρακολούθησε τις ιατρικές σχολές της Μ. Ασίας και της Αλεξάνδρειας. Σε ηλικία 33 χρονών πήγε στη Ρώμη, όπου ασχολήθηκε με τη χειρουργική, θεραπεύοντας τα τραύματα των μονομάχων. Ο Γαληνός ασχολήθηκε συστηματικά με τη συγκριτική ανατομική. Περιέγραψε με αρκετή ακρίβεια την πλευρίτιδα, την περιπνευμονία, τη φυματίωση, τον καρκίνο του πνεύμονα, τις παθήσεις του ήπατος, της σπλήνας, τη λιθίαση και άλλες παθήσεις. Επίσης, ασχολήθηκε και με τη βοτανοθεραπεία και μελέτησε περισσότερα από 600 είδη θεραπευτικών φυτών και έγραψε για ιατρικά, φυσιογνωστικά και φιλοσοφικά θέματα [6].

Ο Ιπποκράτης και ο Γαληνός οριοθετούν την περίοδο της «Ελληνορωμαϊκής Ιατρικής», στη διάρκεια της οποίας εμφανίζεται μια πλειάδα (άνω των 40) σημαντικών Ελλήνων Ιατρών (π.χ. Απολλώνιος ο Κιτιεύς,

Αρεταίος ο Καππαδόκης, Ασκληπιάδης ο Προυσίας, Διοσκουρίδης ο Πεδάνιος, Εμπεδοκλής, Ερασίστρατος, Σορανός ο Εφέσιος και πολλοί άλλοι), που έθεσαν τα θεμέλεια της πρώτης στην Ιστορία της Ανθρωπότητας «Επιστημονικής Ιατρικής», που αρχίζει να απαλλάσσεται βαθμιαία από τις μεταφυσικές της δουλείες, αρχίζει να συστηματοποιεί την «Κλινική Γνώση» και συνεισφέρει ουσιωδώς στην οικοδόμηση του Ελληνικού, Ελληνιστικού και Ρωμαϊκού πολιτισμού, μέχρι και τον 4^{ο} μ.Χ. αιώνα.

Ο ***Αμπού Ιμπν Σινά (Αβικέννας)*** ήταν Άραβας, περσικής καταγωγής φιλόσοφος και γιατρός (980 - 1037), αποτελεί τον τρίτο σημαντικό σταθμό στην Ιστορία της Ιατρικής. Έγραψε πολλά σημαντικά φιλοσοφικά και ιατρικά έργα, με τα οποία έδωσε σημαντική ποιοτική ώθηση στο επί πολλούς αιώνες κυρίαρχο, αλλά πλέον αδιέξοδο ιπποκρατικό – γαληνικό σύστημα. Το 14τομο έργο του *Κανόνας της Ιατρικής* περιλαμβάνει τα πορίσματα των αρχαίων Ελλήνων γιατρών σχετικά με τις αρρώστιες (αναφέρονται ο Ιπποκράτης, ο Γαληνός, ο Διοσκουρίδης κ.ά.).

Αποτελούσε το κύριο ιατρικό κείμενο στην Ευρώπη και τον Ισλαμικό κόσμο μέχρι τον 18^{ο} αιώνα, που εισάγει ως κεντρικό μεθοδολογικό στοιχείο για την ανάπτυξη της Ιατρικής γνώσης τη βασισμένη στο πείραμα και την ποσοτικοποίηση ιατρική έρευνα και την αξιοποίηση της τότε γνωστής Χημείας (Αλχημείας) στην Ιατρική. Επίσης έγραψε τη φιλοσοφική και ιατρική εγκυκλοπαίδεια *Ας - Σιφά*. Συνέβαλε με την δραστηριότητά του στην επαναφορά του ιατρικού πειράματος, που είχε απαγορευθεί το Μεσαίωνα και προετοίμασε το έδαφος για την Αναγέννηση της Ιατρικής στη Δυτική Ευρώπη.

Εικόνα 1.1 *Ο Γαληνός, ο Αβικέννα και ο Ιπποκράτης [7] (Α) και ο Παράκελσος (Β) και η σημαντική για την Ιατρική παρατήρησή του: «Τι δεν είναι δηλητήριο; Όλα τα πράγματα είναι δηλητήριο και τίποτε δεν είναι ελεύθερο δηλητηρίου. Μόνο η Δόση καθορίζει αν κάτι δεν είναι δηλητήριο».*

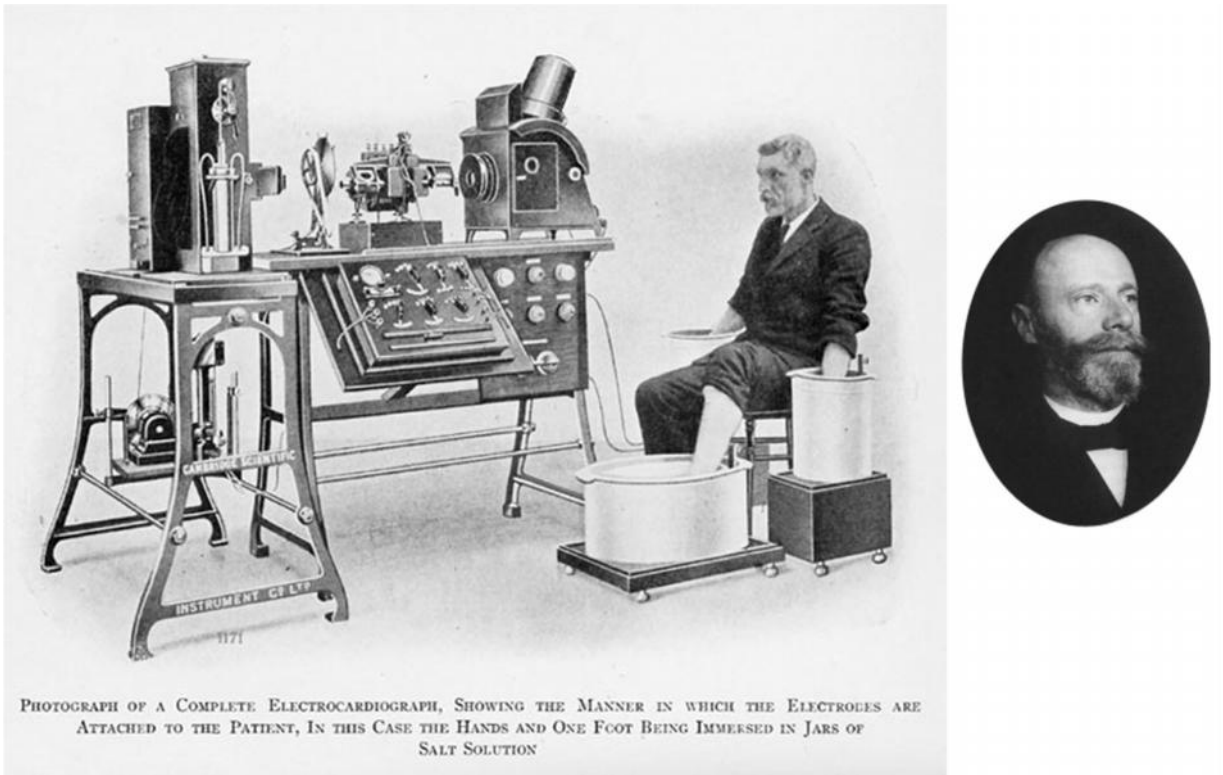
Ο Παράκελσος ήταν Ελβετός γιατρός, φιλόσοφος και αλχημιστής (1493-1541), του οποίου το πραγματικό όνομα είναι Theophrastus Bombast von Hohenheim (Θεόφραστος Μπομπάστ φον Χόχενχαϊμ). Σπούδασε Ιατρική με τον πατέρα του, στη Φεράρα Αλχημεία και τη νεοπλατωνική φιλοσοφία. Πλούτισε πολύ τις γνώσεις και την πείρα του χάρη στις περιοδείες που έκανε ως στρατιωτικός γιατρός. Γυρίζοντας μετά από απουσία 10 ετών έγινε καθηγητής του Πανεπιστημίου της Βασιλείας. Δίδασκε στα γερμανικά και όχι στα λατινικά, την επίσημη ακαδημαϊκή γλώσσα της εποχής και εξέφρασε αντιρρήσεις εναντίον του Γαληνού και του Αβικένα. Η πανεπιστημιακή του σταδιοδρομία δεν κράτησε πολύ και εξαιτίας των προστριβών του με τις ακαδημαϊκές και δημοτικές αρχές, αναγκάστηκε να εγκαταλείψει τη Βασιλεία. Περιόδευε συνεχώς εξασκώντας την Ιατρική και συγγράφοντας. Πέθανε στο Σάλτσμπουργκ το 1541. Εδωσε βάρος στη θεραπευτική, υποτιμώντας την ανατομία και τη φυσιολογία, αλλά έδωσε την πρέπουσα σημασία στη χημεία και στις φυσικές επιστήμες και αναγνώρισε ότι η ασθένεια είναι διεργασία που συντελείται μέσα στον οργανισμό. Ο Παράκελσος αντιλαμβάνεται προφητικά την τεράστια σημασία της υιοθέτησης των μεθόδων των φυσικών επιστημών, ανεξάρτητα από το αν χρειάστηκαν τρεις σχεδόν αιώνες για να γίνει ο οραματισμός του πραγματικότητα. Τέλος, αντελήφθη πολύ νωρίς την τοξικότητα όλων των ουσιών, αν ληφθούν σε υπερβολική δόση, θέτοντας έτσι τα θεμέλια της «Ιατρικής Χημείας» και της Τοξικολογίας [7].

Από την ***Αναγέννηση*** στον ***19ο Αιώνα*** η Ιατρική εξελίσσεται ταχύτερα και πιο ελεύθερα. Ενδεικτικά: Το 1618 ο William Harvey (1578-1657) μελέτησε την κυκλοφορία του αίματος, στα τέλη του 18ου αιώνα ο Marie François Xavier Bichat (1771-1802) έθεσε τις βάσεις της πειραματικής φυσιολογίας, ο Edward Jenner (1749–1823) ανακάλυψε το εμβόλιο για την ευλογιά, οι Baron Guillaume Dupuytren (1777-1835), Jacques Lisfranc de St. Martin (1790-1847), Auguste Nélaton (1807-1873) και Alfred-Armand-Louis-Marie Velpeau (1795-1867) κλπ. μελέτησαν τους κανόνες της χειρουργικής ανατομίας. Στο διάστημα από το 1847 μέχρι το 1867 οι Sir James Young Simpson (1811-1870), Crawford Long (1815-1878), Horace Wells (1815-1848), William Morton (1819-1868) και άλλοι, ανακάλυψαν μεθόδους αναισθησίας, γεγονός που συντέλεσε στην ταχύρρυθμη ανάπτυξη της χειρουργικής.

Η «σύγχρονη» Ιατρική άρχισε σε μεγάλο βαθμό με τις εργασίες του Louis Pasteur (1822-1895) πάνω στις ζυμώσεις. Ο Pasteur απέδειξε ότι οι ζυμώσεις οφείλονται στη δράση που αναπτύσσουν ορισμένοι οργανισμοί. Αυτοί έχουν την ικανότητα να προκαλούν φυσικοχημικές μεταβολές στις διάφορες ουσίες που περιέχονται σ' αυτούς. Έτσι, αποκάλυψε μερικές από τις πλέον σημαντικές αιτίες, που προκαλούν τα νοσήματα. Οι επόμενοι ερευνητές κατόρθωσαν να εντοπίσουν με τις εργασίες τους πολλούς από τους μικροοργανισμούς, που προκαλούν τα νοσήματα.

Η σύγχρονη Βιοϊατρική Τεχνολογία γεννήθηκε πολύ αργότερα και με εξαιρετικά αργούς ρυθμούς: από τα εργαλεία τρυπανισμού, το πυρωμένο εγχειρίδιο και τα πρώτα χειρουργικά εργαλεία, τα τεχνητά μέλη του Μεσαίωνα, μέχρι το πρώτο μικροσκόπιο, που φτιάχνεται περίπου το 1595 στο Middelburg των Κάτω Χωρών από τον Hans Lippershey ή/και τον Sacharias Jansen και βελτιώνεται αργότερα από τον Christopher Wren (~1659), η Βιοϊατρική Τεχνολογία γράφει την δική της παράλληλη Ιστορία. Χρειάστηκαν περισσότερα από 150 χρόνια για να αποτελέσει το ιατρικό μικροσκόπιο ένα σημαντικό εργαλείο της in vitro Διαγνωστικής Τεχνολογίας, αλλά η αρχή είχε γίνει. Το 1675 ο Anton van Leeuwenhoek χρησιμοποιεί το μικροσκόπιο για να μελετήσει αίμα και έντομα, εγκαινιάζοντας μια νέα εποχή για την εργαστηριακή Ιατρική. [3]-[5]. Η γέννηση όμως της σύγχρονης Βιοϊατρικής Τεχνολογίας οριοθετείται από δύο μεγάλες εφευρέσεις [8]:

- Την μη επεμβατική απεικόνιση του ανθρώπινου σώματος, με τη χρήση των Ακτίνων Χ, που ανακάλυψε ο Conrad Wilhelm Roentgen το 1896, στο Wuerzburg της Γερμανίας.
- Την απαγωγή μέσω του γαλβανομέτρου χορδής, της ηλεκτρικής δραστηριότητας του μυοκαρδίου, από τον Ολλανδό φυσιολόγο Willem Einthoven, το 1903.



PHOTOGRAPH OF A COMPLETE ELECTROCARDIOGRAPH, SHOWING THE MANNER IN WHICH THE ELECTRODES ARE ATTACHED TO THE PATIENT, IN THIS CASE THE HANDS AND ONE FOOT BEING IMMERSED IN JARS OF SALT SOLUTION

Εικόνα 1.2 *Η απαγωγή μέσω του γαλβανομέτρου χορδής, της ηλεκτρικής [9], [10] δραστηριότητας του μυοκαρδίου, από τον Ολλανδό φυσιολόγο Willem Einthoven, το 1901 (δεξιά).*

Με τις μεγάλες αυτές εφευρέσεις και άλλες σημαντικές καινοτομίες στις αρχές του αιώνα, αρχίζουν να δημιουργούνται τα πρώτα τμήματα Βιοϊατρικής Τεχνολογίας στις βιομηχανικές μονάδες της εποχής και τα προϊόντα τους διαδίδονται γρήγορα στα νοσοκομεία της Ευρώπης και της Β. Αμερικής. Η Βιοϊατρική Τεχνολογία ακολούθησε την ανάπτυξη των φυσικών επιστημών και της τεχνολογίας γενικότερα μέχρι τις ημέρες μας. Η ανακάλυψη της Ραδιενέργειας, η ανάπτυξη της Τεχνολογίας των Μικροκυμάτων και της Πυρηνικής Τεχνολογίας στη διάρκεια του Β΄ Παγκοσμίου Πολέμου, η εφεύρεση και η ραγδαία ανάπτυξη των ηλεκτρονικών υπολογιστών, η ανάπτυξη των LASERS κλπ. διαμόρφωσαν τελικά την Βιοϊατρική Τεχνολογία στη σημερινή της μορφή.

1.2. Οι συνιστώσες της Τεχνολογίας Χειρουργείου Επείγουσας και Εντατικής Ιατρικής

Η Βιοϊατρική Τεχνολογία δεν αποτελεί αυτοτελή και αυτοδύναμο κλάδο του επιστητού, αλλά αποτελεί την τομή τεσσάρων τουλάχιστον ομάδων επιστημών, των βασικών και κλινικών Ιατρικών Επιστημών, των Φυσικών Επιστημών, των «Επιστημών του Μηχανικού» (Τεχνολογία) και των Επιστημών Διοίκησης και Οικονομίας.

Η δυσκολία προσέγγισης ενός τυπικά διεπιστημονικού αντικειμένου, όπως η Βιοϊατρική Τεχνολογία, καθιστά την διεξαγωγή μαθημάτων και εργαστηρίων, καθώς και τη συγγραφή σχετικών συγγραμμάτων εξαιρετικά περίπλοκο εγχείρημα. Μια αποτελεσματική μέθοδος προσέγγισης του γνωστικού αντικειμένου, πρέπει να περιλαμβάνει, εκτός των βασικών εισαγωγικών γνώσεων στα ανωτέρω γνωστικά πεδία, τις ακόλουθες τουλάχιστον πλευρές [8]-[15]:

- Τις βασικές αρχές λειτουργίας οργάνων, συσκευών, διατάξεων ή εγκαταστάσεων Βιοϊατρικής Τεχνολογίας.
- Τις πλέον διαδεδομένες Τεχνικές Λύσεις Εφαρμογής, σε επίπεδο υλικού αλλά και τυχόν αναγκαίου λογισμικού, όπως αυτές καταγράφονται σε εγγραφα Βιομηχανικής Ιδιοκτησίας.
- Τον σχολιασμό χαρακτηριστικών πλευρών, που αφορούν στη Λειτουργικότητα, στην Ασφάλεια και στον Ελεγχο Ποιότητας των εξεταζόμενων μεθόδων και υλικών.
- Αναφορά στα οικονομικά χαρακτηριστικά, το λειτουργικό κόστος και τις απαιτήσεις διαχείρισης των πλέον αντιπροσωπευτικών συσκευών ή/και συστημάτων.

Η σύγχρονη Βιοϊατρική Τεχνολογία (BIT) περιλαμβάνει τις ακόλουθες βασικές συνιστώσες:

Βασικές συνιστώσες της BIT	**Βασικές συνιστώσες της BIT**
Τεχνολογία της in vivo Διαγνωστικής	Τεχνολογία της Ακτινοθεραπείας
Τεχνολογία της in vitro Διαγνωστικής	Τεχνολογία των Διατάξεων Υποκατάστασης και Αποκατάστασης Φυσικών Λειτουργιών
Τεχνολογία της Ιατρικής Απεικόνισης	Τεχνολογία Υποστήριξης Λήψης Ιατρικής Απόφασης
Τεχνολογία της Εντατικής και Επείγουσας Ιατρικής	Τεχνολογία Διαχείρισης της Βιοϊατρικής Τεχνολογίας
Τεχνολογία Χειρουργείου	Τεχνολογία Εμφυτευμάτων και Τεχνητών Μελών
Τεχνολογία Ηλεκτροθεραπευτικών Διατάξεων	Τεχνολογία Ιατρικής Μεταγγίσεων και Μεταμοσχεύσεων Ιστών & Κυττάρων

Πίνακας 1.1 *Οι βασικές συνιστώσες της σύγχρονης Βιοϊατρικής Τεχνολογίας.*

Οι δραστηριότητες τέλος, που άπτονται του ευρύτατου αυτού Διεπιστημονικού Πεδίου που περιγράψαμε, περιλαμβάνουν συνήθως την:

- Διαδικασία Ερευνας και Ανάπτυξης Βιοϊατρικής Τεχνολογίας.
- Διαδικασία Παραγωγής Βιοϊατρικής Τεχνολογίας.
- Διαδικασία Παροχής Υπηρεσιών Υποστήριξης (Εγκατάστασης, Συντήρησης, Επισκευής, Ελέγχου Ποιότητας κλπ.) Βιοϊατρικής Τεχνολογίας.
- Διαδικασία Διαχείρισης και Εμπορίας Βιοϊατρικής Τεχνολογίας.
- Διαδικασία Εκπαίδευσης στη Βιοϊατρική Τεχνολογία.
- Διαδικασίες διαχείρισης Συστημάτων Ποιότητας σε συνδυασμό με τις Ιατρικές Κατευθυντήριες Γραμμές, τα Διεθνή Τεχνικά Πρότυπα και τους Τίτλους Βιομηχανικής Ιδιοκτησίας.

Οι βασικές ενότητες των εφαρμοζόμενων τεχνολογιών στα Χειρουργεία και στην Επείγουσα και στην Εντατική Ιατρική είναι:

- Τα Συστήματα Επιτήρησης ζωτικών λειτουργιών Ασθενών και η Επιτήρηση Βιοηλεκτρικών και μη Σημάτων.
- Τα Συστήματα Υποστήριξης και Υποκατάστασης ζωτικών λειτουργιών του ασθενούς.
- Η Τεχνολογία της in vitro Διαγνωστικής του ασθενούς στα ΤΕΠ τις ΜΕΘ και τα Χειρουργεία.

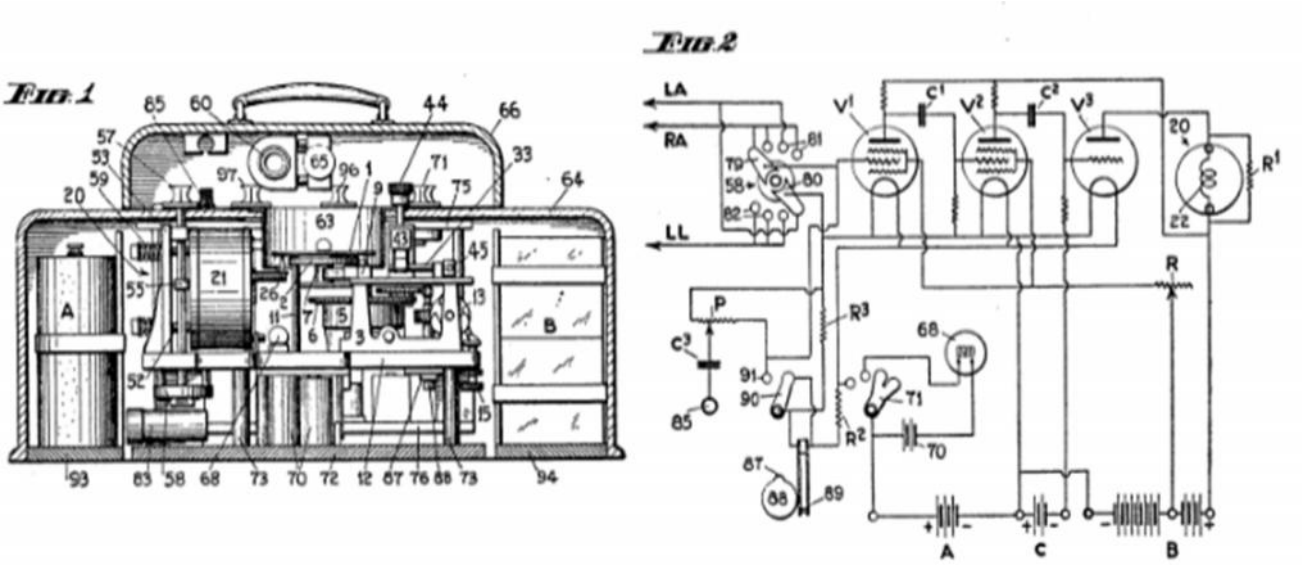
Εννοιλογική Ενότητα	**Εννοιλογική Ενότητα**	**Εννοιλογική Ενότητα**	**Εννοιλογική Ενότητα**
Η ιστορική εξέλιξη και οι συνιστώσες της Τεχνολογίας της Εντατικής και Επείγουσας Ιατρικής και του Χειρουργείου.	Συστήματα υποστήριξης Αναπνευστικής και Νεφρικής Λειτουργίας στις ΜΕΘ	Συστήματα Απινίδωσης, Βηματοδότες και συναφείς Εμφυτευόμενες Διατάξεις.	Η Ιατρική Απεικόνιση στα ΤΕΠ στις ΜΕΘ και στα Χειρουργεία.
Συστήματα Επιτήρησης Καταγραφής και Επεξεργασίας Ηλεκτρικών και άλλων Βιοσημάτων.	Τεχνολογία Αναισθησιολογικών Συσκευών.	Τεχνολογία της in vitro Διαγνωστικής Εργαστηριακής υποστήριξης των ΤΕΠ των ΜΕΘ και των Χειρουργείων.	Ηλεκτρονικά Αρχεία και υποστήριξη λήψης Ιατρικής Απόφασης στα ΤΕΠ στις ΜΕΘ και στα Χειρουργεία.
Τα συστήματα ανάλυσης καρδιο-πνευμονικής λειτουργίας	Χειρουργική Τεχνολογία και διεγχειριτική εξωσωματική υποκατάσταση καρδιοπνευμονικών λειτουργιών.	Η Τεχνολογία της Ιατρικής των Μεταγγίσεων και Μεταμοσχεύσεων στα ΤΕΠ στις ΜΕΘ και στα Χειρουργεία.	Διαχείριση Ποιότητας, Ιατρικές Κωδικοποιήσεις και Πρωτόκολα, Τεχνικά Πρότυπα και Διανοητική Ιδιοκτησία στη σύγχρονη Βιοϊατρική Τεχνολογία.

Πίνακας 1.2 *Οι βασικές Ενότητες της σύγχρονης Τεχνολογίας της Εντατικής και Επείγουσας Ιατρικής και του Χειρουργείου όπως παρουσιάζονται στο παρόν Σύγγραμμα.*

Τέλος, ουσιώδες στοιχείο είναι η παρακολούθηση της εξέλιξης των επιμέρους συνιστωσών και το σημερινό τεχνολογικό τους επίπεδο, όπως αυτή αντανακλάται σε σχετικούς σημαντικούς Τίτλους Βιομηχανικής Ιδιοκτησίας.

Η λεπτομερής μελέτη της ιστορικής εξέλιξης της Τεχνολογίας της Χειρουργικής και της Εντατικής και Επείγουσας Ιατρικής, των βασικών συνιστωσών τους και των εφαρμοζόμενων σχετικών τεχνικών λύσεων, ξεφεύγει προφανώς από τους σκοπούς και του στόχους του διδακτικού αυτού συγγράμματος. Θα παρατεθούν στη συνέχεια μερικά χαρακτηριστικά παραδείγματα – σταθμοί στην πορεία αυτής της εξέλιξης, που στηρίζονται σε σχετικούς σημαντικούς Τίτλους Βιομηχανικής Ιδιοκτησίας, δηλαδή σε Διπλώματα Ευρεσιτεχνίας (Δ.Ε.) και αιτήσεις για Δ.Ε., ευρέως γνωστά ως «Πατέντες». Επίσης, θα χρησιμοποιήσουμε την εξαιρετική αυτή πηγή τεχνολογικής και ιστορικής γνώσης σε πολλές επιμέρους συσκευές και τεχνικές μεθόδους στα επόμενα κεφάλαια.

Όσον αφορά στα Συστήματα Επιτήρησης ζωτικών λειτουργιών Ασθενών και την Επιτήρηση Βιοηλεκτρικών και μη Σημάτων, ενδεικτικά παρουσιάζεται μια από τις πρώτες για την εποχή της (1937) ευρεσιτεχνία στο πεδίο της Ηλεκτροκαρδιογραφίας.



Εικόνα 1.3 *Ένα από τα πρώτα βελτιωμένα συστήματα Ηλεκτροκαρδιογραφίας (ΗΚΓ) με ηλεκτρομηχανικό σύστημα καταγραφής των επαρμάτων (αριστερά) καί με ενισχυτική διάταξη, χρονισμό, εξομάλυνση κλπ. με ηλεκτρονικές λυχνίες (δεξιά) [16].*

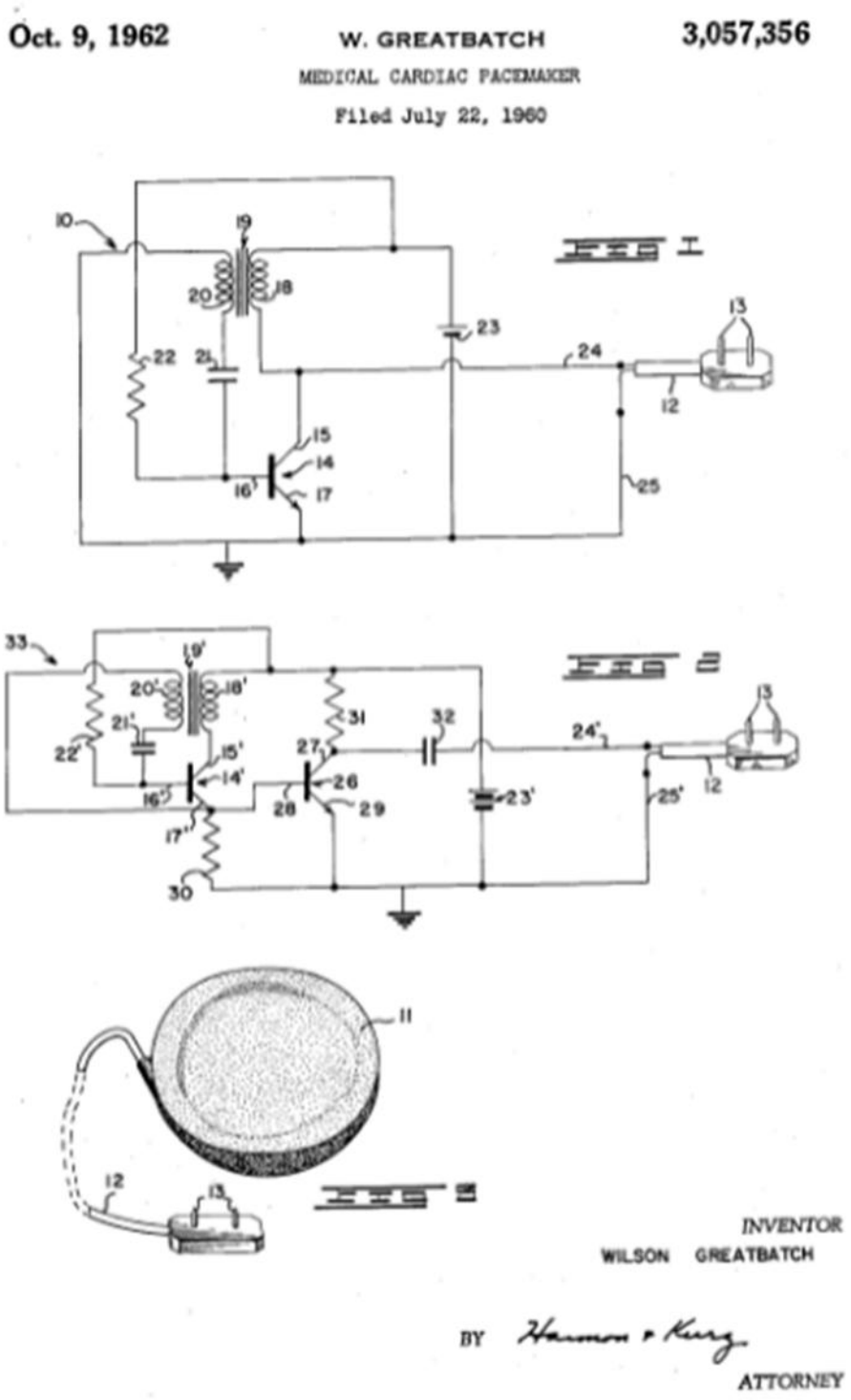
Όσον αφορά στα Συστήματα Υποστήριξης και Υποκατάστασης ζωτικών λειτουργιών του ασθενούς, δεν υπάρχει αμφιβολία ότι το σημαντικότερο υπήρξε ο Καρδιακός Βηματοδότης, του οποίου η εφαρμογή παρέτεινε εκατομμύρια ζωές.

Η πρώτη κλινική εμφύτευση ενός βηματοδότη σε άνθρωπο ήταν το 1958 στο Ινστιτούτο Καρολίνσκα στη Σόλνα της Σουηδίας. Σχεδιάστηκε από τον Rune Elmqvist και τον χειρουργό Åke Senning και συνδεόταν με ηλεκτρόδια με το μυοκάρδιο, μετά από θωρακοτομή. Η συσκευή απέτυχε μετά από τρεις ώρες, ενώ μία δεύτερη συσκευή που εμφυτεύτηκε ακολούθως, λειτούργησε για δύο ημέρες. Ο πρώτος ασθενής στον κόσμο με εμφυτευμένο βηματοδότη, ο Arne Larsson, άλλαξε 26 διαφορετικούς βηματοδότες κατά τη διάρκεια της ζωής του και πέθανε το 2001, σε ηλικία 86 ετών.

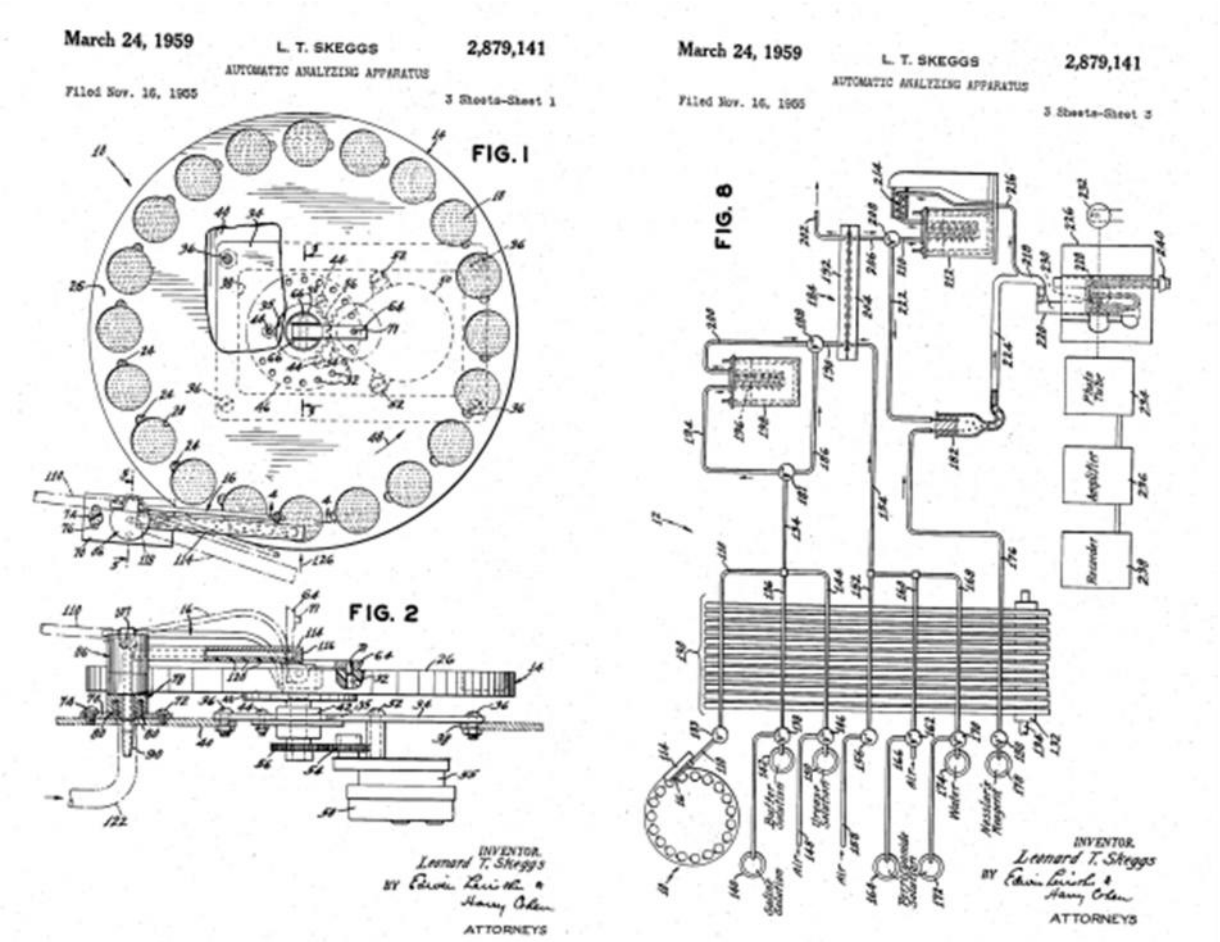
Βελτιωμένοι και σταθεροί βηματοδότες κατασκευάστηκαν από τον μηχανικό Wilson Greatbatch και εμφυτεύθηκαν σε άνθρωπο από τον Απρίλιο του 1960, μετά από εκτενείς δοκιμές σε ζώα. Η καινοτομία του Greatbatch σε σχέση με τις προηγούμενες σουηδικές συσκευές, έγκειται στη χρήση μπαταριών Υδραργύρου ως πηγή ενέργειας. Ο πρώτος ασθενής έζησε 18 μήνες, μετά την εμφύτευση [17].

Όσον αφορά στα Συστήματα της in vitro Διαγνωστικής του ασθενούς στα ΤΕΠ, τις ΜΕΘ και τα Χειρουργεία, ο «πατέρας» του Αυτόματου Βιοχημικού Αναλυτή τυχαίας προσπέλασης ήταν αναμφισβήτητα ο Leonard T. Skeggs Jr. (1918-2002). Στην Εικόνα 1.5 παρουσιάζονται ορισμένα κρίσιμα σκαριφήματα από το βασικό Δίπλωμα Ευρεσιτεχνίας (ΔΕ) του Skeggs, στη λογική του οποίου στηρίχθηκαν σε μεγάλο βαθμό οι πολυάριθμοι Αυτόματοι Αναλυτές για τις επόμενες δεκαετίες. Ο πρώτος πολλαπλός αναλυτής περιγράφεται στο περιοδικό *Clinical Chemistry*το 1964 [18] και έδωσε εξαιρετικά αναλυτικά αποτελέσματα, με ρυθμό 20 δειγμάτων ανά ώρα. Απέδειξε την ορθότητα της ιδέας και οδήγησε στην πολύ επιτυχημένη διάταξη SMA 12/60, που ήταν και ο πρώτος αναλυτής που χρησιμοποίησε ελεγχόμενη εισαγωγή φυσσαλίδων, η οποία μείωσε το θόρυβο και επέτρεπε ρυθμό 60 δειγμάτων ανά ώρα. Το αποκορύφωμα της σειράς ήταν ο SMAC (Sequential Multiple Analyzer Computer), ο οποίος πραγματοποιούσε 20 αναλύσεις για κάθε δείγμα ανά 20 δευτερόλεπτα και ήταν ο πρόδρομος των μελλοντικών αναλυτών τυχαίας προσπέλασης.

Στα επόμενα 11 ειδικά κεφάλαια του συγγράμματος θα περιγραφούν πιο εμπεριστατωμένα, οι βασικές ενότητες της σύγχρονης Τεχνολογίας της Εντατικής και Επείγουσας Ιατρικής και του Χειρουργείου, οι πλέον ανιπροσωπευτικές συσκευές και διατάξεις, καθώς και μεμονωμένα αλλά σημαντικά σχετικά όργανα.



Εικόνα 1.4 *Ένα από τα πρώτα βελτιωμένα συστήματα εμφυτευόμενου Καρδιακού Βηματοδότη [17] όπως εμφανίζεται στην σχετική αίτηση ΔΕ του εφευρέτη του Wilson Greatbatch (1919-2011).*



Εικόνα 1.5 *Δύο βασικά σχήματα από το ιστορικό Δίπλωμα Ευρεσιτεχνίας (ΔΕ) του L.T. Skeggs: Αριστερά η κάτοψη και η τομή του αυτόματου συστήματος τροφοδότησης δειγμάτων του Αναλυτή και δεξιά η σχηματική αναπαράσταση του όλου συστήματος [19].*

Βιβλιογραφία/Αναφορές

1. Breasted J. H. (Ed.,trans.,comm). *The Edwin Smith Surgical Papyrus*, Chicago: The University of Chicago Press, 1930.
2. Canguilhem G. La sante. *Concept vulgaire & Question philosophique, Toulouse*: Sables, 1990.
3. Cartwright F. A Social History of Medicine, London: Longman, 1977.
4. Culver C.M. Gert B. *Philosophy in Medicine. Conceptual and Ethical Issues in Medicine and Psychiatry*, New York/Oxford: Oxford University Press, 1982.
5. King L. S. *Medical Thinking*, Princeton, N.J.: Princeton University Press, 1982.
6. Λυπουρλής Δ. *Ιπποκρατική Ιατρική*, Παρατηρητής, Θεσσαλονίκη, 1983.
7. "Galen, Avicenna, and Hippocrates: The Three Authorities on Medical Theory and Practice", Source: University of California at Irvine, CA, Department of History. http://faculty.humanities.uci.edu/bjbecker/PlaguesandPeople/lecture5.html
8. Spyropoulos, B., Papagounos, G., "A theoretical approach to Artificial Intelligence Systems in Medicine", *Artificial Intelligence in Medicine*, 7, (1995), 455-465.
9. Einthoven, W. "Un noveau galvanometer", Arch. Neer. Sci. ser. II 6, 625, 1901.
10. Einthoven, W., "Le telecardiogramme", Arch. int. Physiol. 4, 131, 1906.

11. Papagounos, G., Spyropoulos, B. “The Multifarious Function of Medical Records: Ethical Issues”, *Methods of Information in Medicine* 38 (1999), 317–20.98.
12. Spyropoulos B., “The "Networked Society" Hospital as an important interdisciplinary Distance Learning Facility”, *EDEN 10th Anniversary Conference "Learning without limits: Developing the next Generation of Education"*, Stockholm, June 10-13, 2001.
13. Spyropoulos B., “50 years LASERS: In vitro Diagnostics, Clinical Applications and Perspectives, Clinical Laboratory”, *Clin. Lab*. 2011;57, pp. 131-142.
14. B. Spyropoulos, A short report about the “XXIII World Congress of Philosophy, Athens, 4th - 10th August 2013”: A special essay, pp. 65-73 Vol. 8-5/2013 http://e-jst.teiath.gr/triantatria_teuxos.htm
15. Spyropoulos B., “Artificial Intelligence Systems in Medicine: Limits and Perspectives”, *Evening Workshop, 1996 AMIA Annual Symposium, October 26-30,* 1996, Washington DC, p.27, W1.
16. Both E. T., “Improved electrocardiograph”, *GB* 502043 (A), 13/09/1937.
17. Wilson Greatbatch, “Medical cardiac pacemaker”, *US3057356* (A), 09/10/1962.
18. Skeggs L.T. Jr, Hochstrasser H. “Multiple automatic sequential analysis”, *Clin Chem* 1964; 10:918.
19. Skeggs, L. T. Jr, “Automatic analyzing apparatus”, *US Patent* 2879141,16/11/1955, Assignee: Technicon, Instr., USA.

Κριτήρια αξιολόγησης

Κριτήριο αξιολόγησης 1

Ποιοί είναι οι τρεις πιο σημαντικές φυσιογνωμίες της Ιατρικής από την Αρχαιότητα μέχρι την Αναγέννηση;

Απάντηση/Λύση

Ο Ιπποκράτης, ο Γαληνός και ο Αβικένας.

Κριτήριο αξιολόγησης 2

Ποιές ήταν οι δύο στρατηγικές εφευρέσεις που οριοθετούν την «γέννηση» της σύγχρονης Βιοϊατρικής Τεχνολογίας;

Απάντηση/Λύση

Η απεικόνιση του ανθρωπίνου σώματος με την χρήση των Ακτίνων Χ (Conrad Wilhelm Roentgen, 1896) και η απαγωγή μέσω του γαλβανομέτρου χορδής, της ηλεκτρικής δραστηριότητας του Μυοκαρδίου (Willem Einthoven, 1903).

Κριτήριο αξιολόγησης 3

Ποιές είναι οι τρεις βασικές ενότητες Τεχνολογιών στα Χειρουργεία στην Επείγουσα και στην Εντατική Ιατρική;

Απάντηση/Λύση

α) Τα Συστήματα Επιτήρησης ζωτικών λειτουργιών Ασθενών και Βιοηλεκτρικών και μη Σημάτων, β) Τα Συστήματα Υποστήριξης και Υποκατάστασης ζωτικών λειτουργιών του ασθενούς, γ) Η Τεχνολογία της in vitro Διαγνωστικής στα ΤΕΠ στις ΜΕΘ και στα Χειρουργεία.

Κεφάλαιο 2: Συστήματα Επιτήρησης Καταγραφής και Επεξεργασίας Ηλεκτρικών και άλλων Βιοσημάτων

Σύνοψη

Στο παρόν κεφάλαιο θα καλυφθούν τα ακόλουθα θέματα:

- *Ηλεκτρική δραστηριότητα του μυοκαρδίου.*
- *Ηλεκτροκαρδιογραφία: Απαγωγή, ενίσχυση και καταγραφή του ΗΚΓ.*
- *Ηλεκτρεγκεφαλογραφία.*
- *Προκλητά Δυναμικά.*
- *Ηλεκτρομυογραφία.*
- *Ανίχνευση εμβρυϊκών βιοηλεκτρικών σημάτων.*
- *Ανίχνευση βιοηλεκτρικών σημάτων των οφθαλμών.*
- *Άλλα είδη βιοηλεκτρικών σημάτων.*
- *Μη ηλεκτρικά Βιοσήματα.*
- *Βιομετατροπείς (Μηχανοηλεκτρικοί, Επαγωγικοί, Χωρητικοί, Φωτοηλεκτρικοί, Θερμοηλεκτρικοί κλπ.).*
- *Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (Πολυδύναμη, Μετεγχειρητική, Εμφραγμάτων, Αναπνευστικής Ανεπάρκειας, Νεογνική κλπ.).*
- *Γενικές τεχνολογικές αρχές των συστημάτων επιτήρησης ασθενούς.*
- *Οι πιο συχνά επιτηρούμενες παράμετροι στο παρακλίνιο σύστημα (bedside monitor) και τα αντίστοιχα τμήματα (modules).*
- *Θερμοκοιτίδες.*

2.1. Οργάνωση του Νευρικού Συστήματος

Για να δημιουργηθεί στον οργανισμό ένα ηλεκτρικό σήμα, θα πρέπει να υπάρχει κίνηση ηλεκτρικών φορτίων, εφόσον ένα ακίνητο φορτίο δεν μπορεί να παράγει σήμα. Το ρεύμα από τους υποδοχείς με τη μεσολάβηση του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ), προκαλεί «εντολές», προς τα λεγόμενα εκτελεστικά όργανα (μυς και αδένες). Στον οργανισμό, το ρόλο των φορτίων τον παίζουν θετικά και αρνητικά ιόντα.

Μέσα από ένα σύστημα μεταφοράς ιόντων, το οποίο ρυθμίζεται και από το μεταβολισμό του οργανισμού, τα ιόντα συγκεντρώνονται εκατέρωθεν της ημιπερατής κυτταρικής μεμβράνης, έτσι ώστε σε κάθε πλευρά της να δημιουργείται για κάθε είδος ιόντων, μια διαφορετική συγκέντρωση. Έτσι, δημιουργείται μία πόλωση της μεμβράνης.

Τη στιγμή της παραγωγής του σήματος (που λέγεται και νευρική ώση), καταργείται προσωρινά ο διαχωρισμός των φορτίων και η πόλωση αίρεται ή και αναστρέφεται, με ταυτόχρονη παραγωγή ηλεκτρικού σήματος (βιοδυναμικού), από την κίνηση των ιόντων. Οι διεργασίες αυτές συμβαίνουν κυρίως στο νευρικό σύστημα, το οποίο αποτελείται από ένα περίπλοκο δίκτυο νευρικών κυττάρων (νευρώνων). Το Νευρικό Σύστημα αποτελείται από τρία επιμέρους συστήματα:

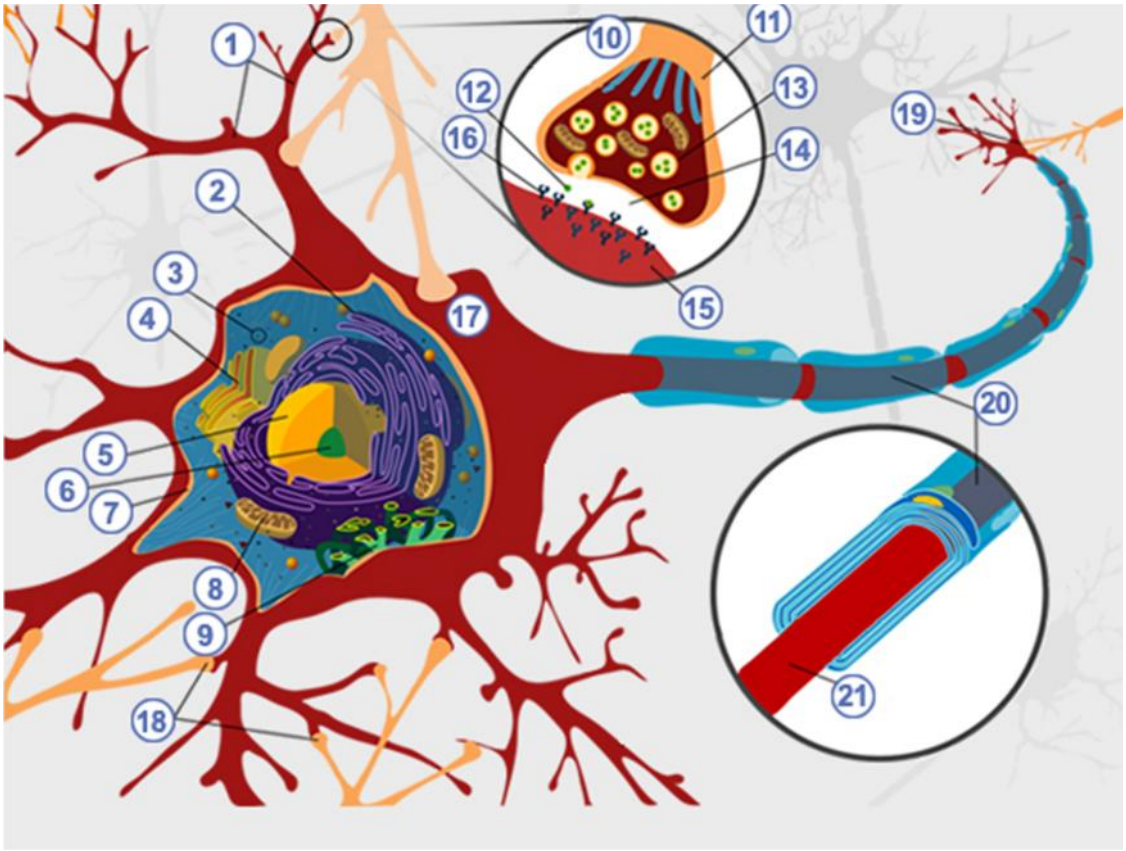
- Το Περιφερικό Νευρικό Σύστημα (ΠΝΣ).
- Το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ).
- Το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα(ΑΝΣ).

Το ΠΝΣ δέχεται το ρεύμα των συστημάτων (Σ) από τους υποδοχείς των αισθητηρίων οργάνων και δίνει αντίστοιχες εντολές (Ε) στα λεγόμενα εκτελεστικά όργανα. Συνδέεται με εξερχόμενες και εισερχόμενες νευρικές οδούς με το ΚΝΣ.

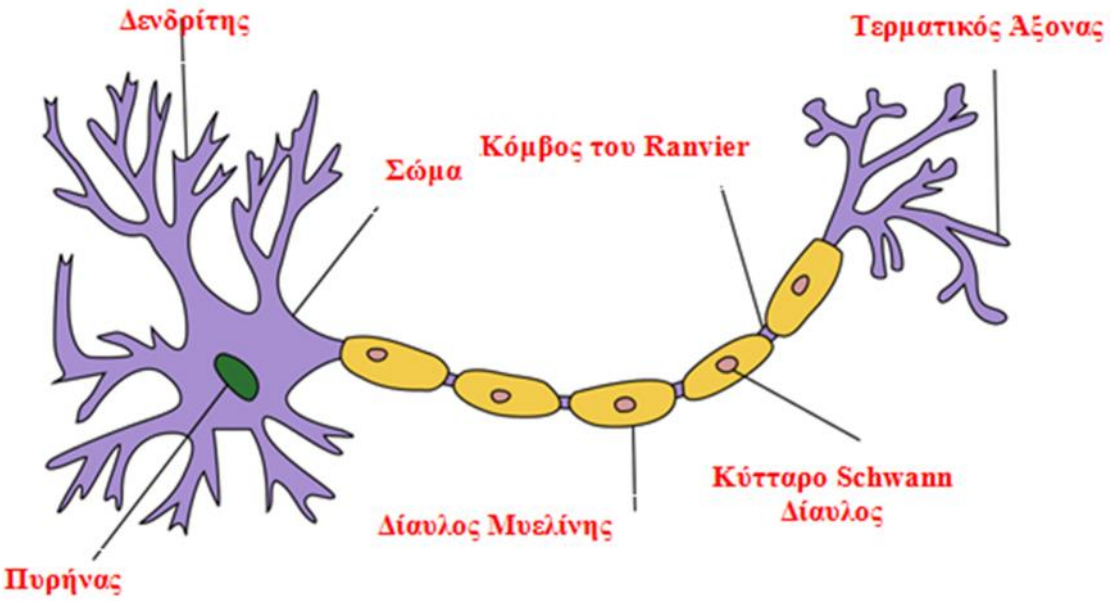
Οι δομικοί λίθοι του νευρικού συστήματος είναι οι νευρικές ίνες (νευρίτες) και τα σημεία επαφής τους (συνάψεις). Οι δενδρίτες έχουν μήκος μέχρι μερικά χιλιοστόμετρα, οι νευρικές ίνες από μερικά εκατοστόμετρα μέχρι και πάνω από ένα μέτρο. Ο αριθμός των συνάψεων κυμαίνεται από 10.000-100.000.

ΝΕΥΡΩΝΕΣ - ΝΕΥΡΟΓΛΟΙΑΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ - ΝΕΥΡΙΚΗ ΣΥΝΑΨΗ			
1	Δενδρίτες	12	Νευροδιαβιβαστής
2	Αδρό Ενδοπλασματικό Δίκτυο	13	Συναπτικό Κοκκίο
3	Ριβόσωμα	14	Συναπτική Σχισμή
4	Σύμπλεγμα Colgi	15	Μετασυναπτικό Άκρο
5	Πυρήνας	16	Υποδοχείς Νευροδιαβιβαστών
6	Πυρηνίσκος	17	Αξονοσωματική Σύναψη
7	Κυτταρική Μεμβράνη	18	Αξονοδενδριτική Σύναψη
8	Μιτοχόνδριο	19	Αξονοαξονική Σύναψη
9	Λείο Ενδοπλασματικό Δίκτυο	20	Νευρογλοιακά Κύτταρα
10	Σύναψη	21	Νευροάξονας ή Νευρίτης
11	Τελικό Κομβίο		

Πίνακας 2.1 *Οι βασικοί δομικοί λίθοι και τα στοιχεία που συνθέτουν το Νευρικό Σύστημα.*

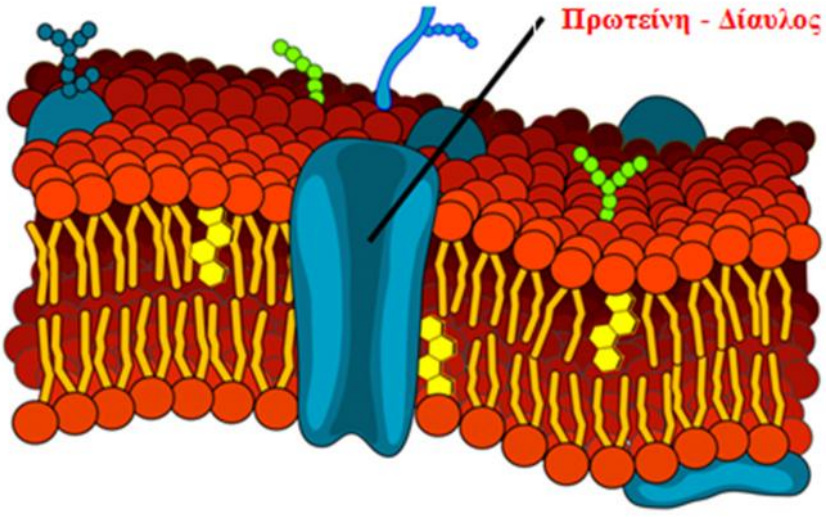


Εικόνα 2.1 *Η τοπογραφία του συστήματος Νευρώνες-Νευρογλοιακά Κύτταρα-Νευρικές Συνάψεις. Οι αριθμοί αντιστοιχούν σε αυτούς του Πίνακα 2.1 [1].* *http://ebooks.edu.gr/modules/ebook/show.php/DSGL-A105/321/2155,7812/extras/Texts/KEF9_neuron_synapse/index.htm.*



Εικόνα 2.2 *Απλουστευμένη δομή ενός νευρικού κυττάρου: Διακρίνονται ο Δίαυλος Μυελίνης, τα κύτταρα Schwann, ο κόμβος του Ranvier κλπ. [2].*

Η μεμβράνη των νευρικών ινών αποτελείται από δύο στοιβάδες μορίων φωσφολιπιδίων. Ανάμεσά τους και στην επιφάνεια της μεμβράνης βρίσκονται μόρια πρωτεϊνών. Τα μόρια των πρωτεϊνών λειτουργούν σαν αντλίες, κανάλια, υποδοχείς και δομικοί λίθοι. Τα μόρια-αντλίες εκτελούν ενεργό μεταφορά ύλης, μέσω της μεμβράνης. Ένα μόριο του μεταφερόμενου υλικού συνδέεται με το μόριο-αντλία, το οποίο στρέφεται (αλλάζοντας τη στερεό-δομή του) κατά 180° και αποδίδει το μεταφερόμενο μόριο. Τα κανάλια επηρεάζουν, μέσω του προσωρινού ανοίγματός τους, τη διάρκεια της διέγερσης της μεμβράνης.



Εικόνα 2.3 *Η λεπτή υφή της μεμβράνης μιας νευρικής ίνας με δύο στοιβάδες φωσφολιπιδίων, με την υδρόφιλη «κεφαλή» και υδρόφοβη «ουρά» και τέλος, ενσωματωμένο μόριο πρωτεϊνης, που παίζει τον ρόλο του Διαύλου Ιόντων [3].*

2.2. Ηλεκτρικές διεργασίες στο Νευρικό Σύστημα

Το Νευρικό Σύστημα χρησιμεύει στη διαβίβαση πληροφοριών, με τη βοήθεια ηλεκτρικών παλμών (νευρικών παλμών), οι οποίοι άγονται μέσω των νευριτών. Γεννήτριες των παλμών είναι τα κύτταρα - υποδοχείς των αισθητηρίων οργάνων, καθώς και αυτόνομοι νευρώνες. Σε όλους τους άλλους νευρώνες, οι παλμοί (ώσεις) εκφόρτισης, προκαλούνται από τις συνάψεις. Στα κύτταρα - υποδοχείς (φωτο -, μηχανικο -, θερμο-πιεσο - και χημειο - υποδοχείς), η ένταση του ερεθίσματος, μετατρέπεται αρχικά σε ένα αναλογικό δυναμικό του

υποδοχέα και στη συνέχεια, σε μια σειρά νευρικών ώσεων, έχουμε δηλαδή, μια κωδικοποίηση, μέσω διαμόρφωσης κατά συχνότητα.

Οι παραγόμενες ώσεις, οδεύουν μέσα από τους νευρίτες, στις συνάψεις και εκεί, δίνουν ένα συνολικό αθροιστικό δυναμικό, το οποίο δραστηριοποιεί τα εκτελεστικά όργανα (μυς και αδένες). Η αγωγή (όδευση) των ώσεων (παλμών) κατά μήκος των νευρικών ινών, πραγματοποιείται μέσω της προσωρινής αλλαγής της συγκέντρωσης ιόντων, εκατέρωθεν της μεμβράνης. Σε κατάσταση ηρεμίας, στην μεμβράνη μιας νευρικής ίνας, υφίσταται μια διαφορά δυναμικού U (δυναμικό ηρεμίας, εξωτερικός «αγωγός» θετικός, εσωτερικός «αγωγός» αρνητικός). Αυτή δημιουργείται, γιατί η επιλεκτικά ιοντοδιαπερατή μεμβράνη, παρουσιάζει για τα ιόντα K^+, πολύ μεγαλύτερη διαπερατότητα, από ότι για τα υπόλοιπα ιόντα.

Μέσω της διάχυσης των ιόντων K^+ προς τα έξω, η εξωτερική πλευρά της μεμβράνης φορτίζεται θετικά, σε ένα δυναμικό U_R , μέχρι να επέλθει ισορροπία, ανάμεσα στις δυνάμεις διάχυσης των ιόντων K^+ και τις δυνάμεις του ηλεκτρικού πεδίου, το οποίο δημιουργείται από τη διάχυση (δυναμικό εξισορρόπησης διάχυσης ιόντων K^+). Το μέγεθος U_R δίνεται από την εξίσωση Nernst:

$$U_R = \left(\frac{R}{F}\right) \ln \frac{P_{[K^+]a} + P_{[N^+]a} + P_{[C^-]i}}{P_{[K^+]i} + P_{[N^+]i} + P_{[C^-]a}} = 58\, m \quad \log\left(\frac{[K^+]a}{[K^+]i}\right),$$

όπου:

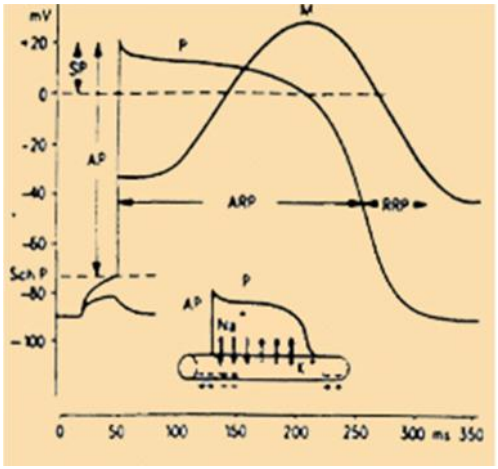
- R: η παγκόσμια σταθερά των αερίων,
- T: απόλυτη θερμοκρασία,
- Fe: σταθερά Faraday,
- PK, PNa, PCl: σταθερές διαπερατότητας,
- δείκτης a: εξωτερικά της μεμβράνης
- δείκτης i: εσωτερικά της μεμβράνης.

Η αντλία Na/K αποτελείται από μεμονωμένα μόρια - αντλίες (μόρια πρωτεϊνών), τα οποία βρίσκονται στη μεμβράνη. Κάθε ένα από αυτά, μπορεί να μεταφέρει 200 Na^+ και 130 K^+ ανά δευτερόλεπτο. Στην επιφάνεια ενός νευρώνος, βρίσκονται περίπου 1.000.000 μόρια-αντλίες Na^+ (100 έως 200 ανά μm²), που έχουν τη δυνατότητα να προωθήσουν 2 x 10^8 ιόντα Na^+, διαμέσου της μεμβράνης. Η ενέργεια της αντλίας προέρχεται από τη διάσπαση τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) σε διφωσφορική αδενοσίνη (ADP). Τα ηλεκτρικά στοιχεία της μεμβράνης είναι:

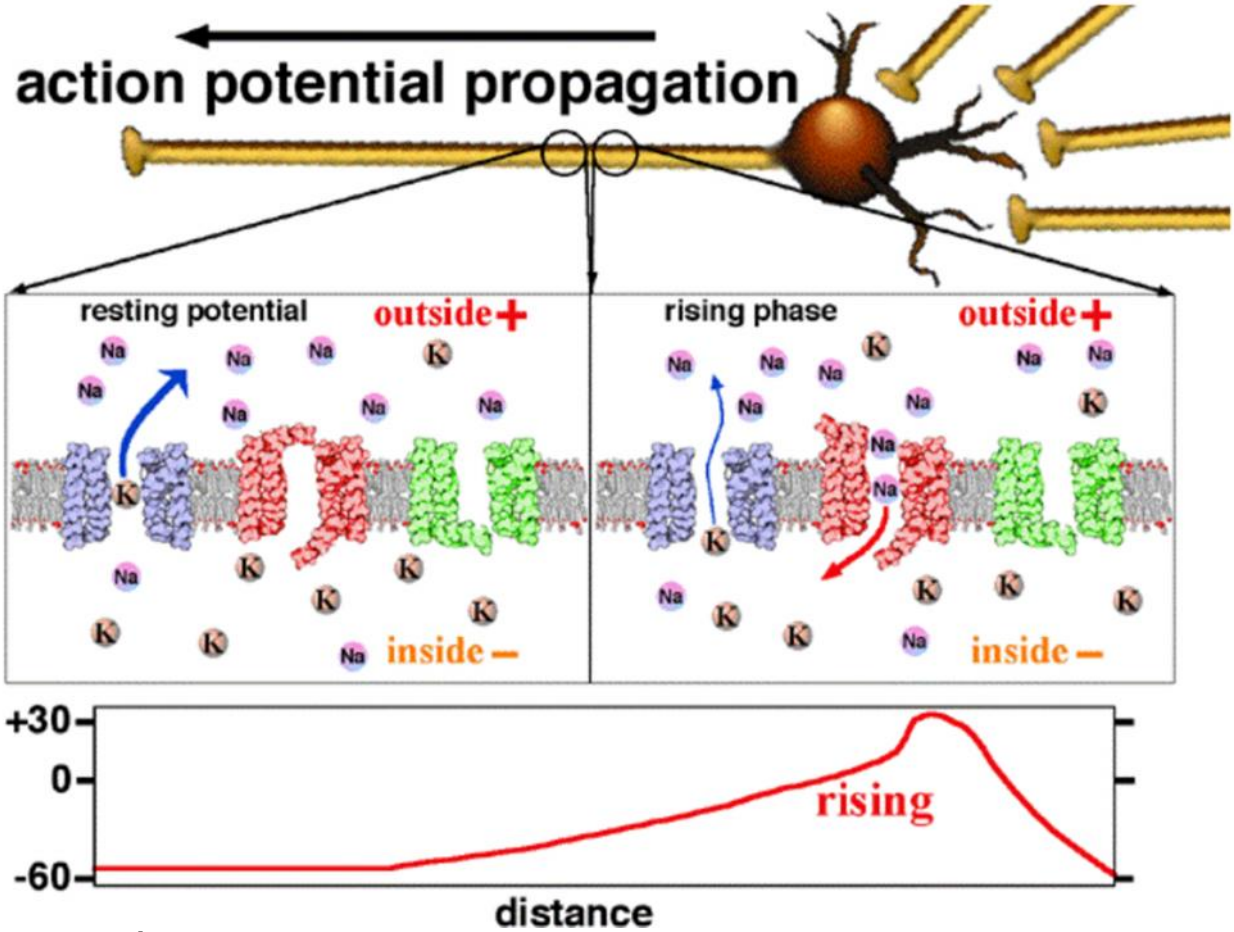
- Τάση: U_R = 70 mV.
- Ένταση ηλεκτρικού πεδίου της μεμβράνης: E = 8.75 MV/m.
- Ένταση κατωφλίου διείσδυσης στη μεμβράνη: Εκ = 2-3 kV/m.
- Χωρητικότητα της μεμβράνης: Cm = 1μF/cm^2.
- Σχετική διηλεκτρική σταθερά: ε_τ = 6.2.
- Φορτίο μεμβράνης: Qm = 0.07 μAs/cm^2.

Αν το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης U_R σε ένα νευρώνα, βυθιστεί λόγω μιας ηλεκτρικής ώσης, κατά ένα ορισμένο ποσό, δηλαδή αν η μεμβράνη αποπολωθεί, το δυναμικό πέφτει κάθετα, μετά από μία οριακή τιμή (κρίσιμο δυναμικό), στο μηδέν. Στη συνέχεια, το δυναμικό αλλάζει πολικότητα και συνεχίζει να μειώνεται. Όταν φτάσει μία δεύτερη οριακή τιμή, επανέρχεται στην τιμή του δυναμικού ηρεμίας U_R, σε ένα διάστημα περίπου 1 ms, αφού προηγηθούν μερικές διακυμάνσεις. Αυτή η μεταβολή δυναμικού διαδίδεται σαν κύμα δυναμικού δράσης (βιοδυναμικό), με ταχύτητα 1-120 m/s κατά μήκος των νευρικών ινών. Μία διέγερση με τιμή κάτω από το κρίσιμο αυτό δυναμικό, οδηγεί μονάχα σε μια τοπική απόκριση, δηλαδή μια τοπική πτώση του δυναμικού της μεμβράνης.

Γενεσιουργός αιτία ενός βιοδυναμικού, είναι μια παροδική, ταχεία άνοδος της αγωγιμότητας της κυτταρικής μεμβράνης, για τα ιόντα K^+ (g K) και για τα ιόντα Na^+ (g Na). Η σύνθεση των μεταβολών αγωγιμότητας, οδηγεί στη δημιουργία ενός παλμού (ρεύματος) ιόντων Na^+ και K^+, δια μέσω της μεμβράνης, με αντίστοιχες πυκνότητες ρεύματος J_{Na} και J_K. Η ανταλλαγή των φορτίων εκατέρωθεν της μεμβράνης, δημιουργεί ένα μεταβαλλόμενο ηλεκτρικό πεδίο, του οποίου το μεταβαλλόμενο, συναρτήσει του χρόνου, δυναμικό, μετρούμενο ως προς ένα, αυθαίρετα οριζόμενο, μηδενικού δυναμικού σημείο, μας δίδει το βιοδυναμικό (ή δυναμικό δράσης). Η μεταβολή της αγωγιμότητας της μεμβράνης προκαλείται, από τους διαύλους (κανάλια) Na και K. Οι δίαυλοι αυτοί, βρίσκονται μέσα σε μόρια πρωτεϊνών της μεμβράνης. Οι δίαυλοι μπορούν να ανοίξουν, είτε με παλμούς δυναμικού της μεμβράνης δηλαδή, μέσω του ηλεκτρικού πεδίου του βιοδυναμικού, είτε με την βοήθεια χημικών ουσιών - μεταφορέων.



Εικόνα 2.4 *Κατανομή ιόντων στη μεμβράνη μιας νευρικής ίνας σε ηρεμία (κατάσταση πόλωσης). Άλλα ιόντα, τα οποία υπάρχουν στη μεμβράνη είναι: Ca^{++}, Mg^{++}, HCO^{-}_{3} και PO_4^{3-}, με διαφορετικές συγκεντρώσεις σε κάθε πλευρά της μεμβράνης. AL: εξωτερικός «αγωγός», IL : εσωτερικός «αγωγός», A: άξονας, M: μεμβράνη, Na/K: αντλία Na/K, U_R: δυναμικό ηρεμίας, i: ρεύμα [8].*



Εικόνα 2.5 *Σχηματική αναπαράσταση της σχέσης αντΆλλαγής ιόντων και όδευσης Βιοδυναμικού [4].*

Οι διεργασίες στη μεμβράνη μιας νευρικής ίνας στη διάρκεια της αποπόλωσης περιλαμβάνουν την αποπόλωση με παθητική ανταλλαγή ιόντων, καθώς και ζώνες επαναπόλωσης και πόλωσης, με ενεργό ανταλλαγή ιόντων. Ο εξωτερικός της μεμβράνης αγωγός και ο εσωτερικός της μεμβράνης αγωγός (υδατικό διάλυμα ιόντων), παρουσιάζουν μια χρονικά εξαρτώμενη κατανομή της διαφοράς δυναμικού, η οποία δημιουργεί το κύμα του δυναμικού δράσης με μια μέση ταχύτητα διάδοσης. Η διακύμανση θετικού και αρνητικού δυναμικού συνδέεται με τη διαφορετική ηλεκτρική αγωγιμότητα της μεμβράνης για τα ιόντα Na

και K και επηρεάζει την πυκνότητα ηλεκτρικού (ιοντικού) ρεύματος, διαμέσου της μεμβράνης για τα ιόντα J_{Na} και J_K.

Η πυκνότητα των καναλιών, στην επιφάνεια των νευρώνων, είναι περίπου 1000/μm² και στην μεμβράνη των νευρικών ινών μέχρι 10^3/μm². Ο αριθμός των διαύλων K είναι περίπου δέκα φορές μικρότερος απ' αυτόν των διαύλων Na. Οι δίαυλοι έχουν περίπου 10 nm μήκος και 0.4-0.6 nm πλάτος. Η πρόσκαιρη ενεργοποίηση (άνοιγμα) των διαύλων, πραγματοποιείται από ένα παλμό ρεύματος, ο οποίος δημιουργείται, από την μετατόπιση φορτίων ή την στροφή δίπολων στα τοιχώματα των διαύλων. Οι δίαυλοι Na^+ ανοίγουν ταχύτερα, από τους διαύλους K^+. Η συνδυασμένη δράση και των δύο τύπων διαύλων, έχει ως αποτέλεσμα, την άνοδο και την πτώση του βιοδυναμικού (δυναμικού δράσης). Η επιλεκτικότητα των διαύλων είναι διαφορετική (π.χ. δίαυλος Na: 100 Na^+ /10 K^+ , δίαυλος K: 100 K^+ /7 Na^+) [5]-[7].

2.3. Διεργασίες στις συνάψεις

Η άφιξη ενός κύματος δυναμικού δράσης σε μία σύναψη, προκαλεί τις παρακάτω διεργασίες:

- Εκπομπή ιόντων Ca^{++} στη συναπτική σχισμή.
- Κίνηση των κυστιδίων, κάτω από την επίδραση των ιόντων Ca^{++}, τα οποία περιέχονται στο σώμα της σύναψης, από το εσωτερικό προς την προσυναπτική μεμβράνη.
- Έγχυση μιας ουσίας-μεταφορέα, της Ακετυλοχολίνης, από τα κυστίδια στη συναπτική σχισμή (μήκους συνήθως περίπου 12nm).
- Άνοιγμα των διαύλων των ιόντων, στη μετασυναπτική μεμβράνη, κάτω από την επίδραση των μορίων ακετυλοχολίνης.
- Υποβιβασμός του δυναμικού της μεμβράνης, περίπου στο μηδέν, ως συνέπεια της μετακίνησης των ιόντων.

Με τον τρόπο αυτό, δημιουργείται ένα διεγερτικό ή ανασταλτικό μετασυναπτικό δυναμικό (διάρκειας περίπου 5ms), ανάλογα με το αν τα θετικά ιόντα κατευθύνονται κυρίως προς την μετασυναπτική μεμβράνη ή από αυτήν στη συναπτική σχισμή (Βλ. Εικόνες 2.1-2.3).

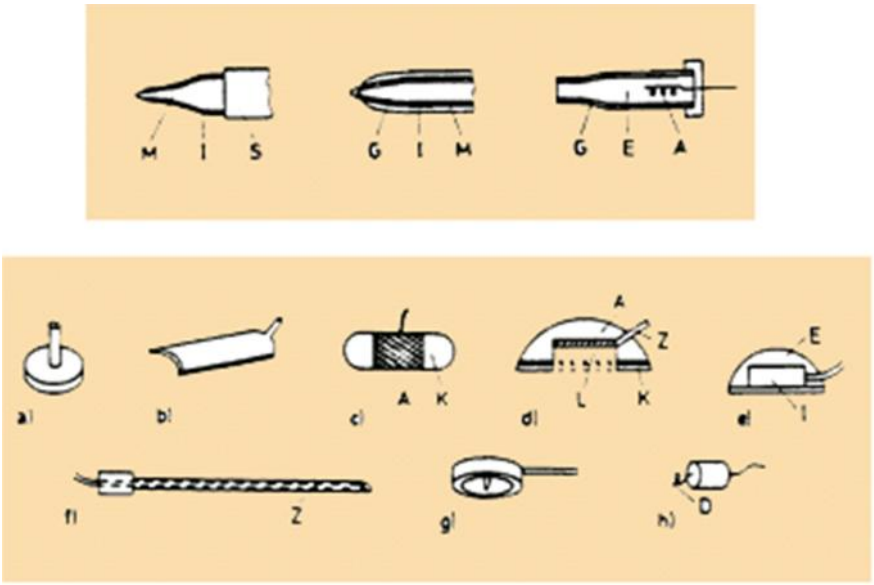
Κάθε κυστίδιο περιέχει μερικές δεκάδες χιλιάδες μόρια ακετυλοχολίνης, που μπορούν να απελευθερωθούν μέσα σε 100 μs και να ενωθούν πάλι με μόρια πρωτεϊνών-υποδοχέων. Περίπου 10.000 μόρια ακετυλοχολίνης, προκαλούν το άνοιγμα περίπου 2.000 διαύλων ιόντων. Μέσα από κάθε δίαυλο, διέρχονται περίπου 20.000 ιόντα Na^+ και K^+. Στις συναπτικές θέσεις επαφής ενός νευρώνα, οι προσυναπτικοί παλμοί οι οποίοι έρχονται, παράγουν, με ένα συναπτικό χρόνο υστέρησης 0.5-1.0 ms, τοπικά μετασυναπτικά δυναμικά, που το κάθε ένα από αυτά ξεχωριστά δεν επαρκεί για την ενεργοποίησή του. Μόνον όταν τουλάχιστον 10 συναπτικές τελικές «πληροφορίες», μέσα σε περίπου 5 ms και σε μια περιορισμένη επιφάνεια του νευρώνα, ξεπεράσουν το κατώφλι δυναμικού, περίπου 5mV, έχουμε ενεργοποίηση των νευρώνων και εκπομπή μιας ώσης (παλμού). Καθοριστικό στοιχείο για την ενεργοποίηση, αποτελεί η υπέρβαση μιας κρίσιμης συγκέντρωσης των ουσιών - μεταφορέων. Κατά τη διάρκεια του κύματος του βιοδυναμικού, οι νευρώνες παραμένουν απευαισθητοποιημένοι, απέναντι σε μια νέα διέγερση (απόλυτος χρόνος αδράνειας περίπου 1 ms).

Στη συνέχεια, απαιτούνται μερικά ms, μέχρις ότου γίνει δυνατό, να παραχθούν νευρικές ώσεις, με πλήρες πλάτος. Ο σχετικός χρόνος αδράνειας, είναι ίσος με τον χρόνο για την αποκατάσταση της ιοντικής ισορροπίας στη μεμβράνη. Από τον αντίστροφο απόλυτο χρόνο αδράνειας, προκύπτει ως θεωρητικά μεγίστη συχνότητα των δυναμένων να παραχθούν βιοδυναμικών τα 1000 Hz. Η συνήθης, όμως, συχνότητα των περισσότερων νευρώνων, είναι 8-30 Hz και για μικρό χρονικό διάστημα μέχρι 500 Hz.

2.4. Ηλεκτρόδια για την απαγωγή βιοηλεκτρικών συστημάτων

Η ηλεκτρική δραστηριότητα των επί μέρους συνιστωσών, του δικτυώματος των νεύρων (κύτταρα-υποδοχείς, νευρώνες, μυϊκές ίνες, συνάψεις), είναι δυνατόν να απαχθεί, με τη διείσδυση ενός πολύ λεπτού βελονοειδούς ηλεκτροδίου (μικροηλεκτρόδιο) στο αντίστοιχο κύτταρο (ενδοκυτταρική απαγωγή). Η αιχμή του ηλεκτροδίου μπορεί να βρίσκεται και εκτός κυττάρου, στην κοντινή του περιοχή (εξωκυτταρική απαγωγή). Η διάμετρος της αιχμής του μικροηλεκτροδίου είναι της τάξης των 0.05-10.00 μm. Για την κατασκευή των μικροηλεκτροδίων, χρησιμοποιείται τεχνολογία επεξεργασίας ημιαγωγών (όπως π.χ. λιθογραφία με δέσμη ηλεκτρονίων ή επεξεργασία μετάλλου με LASER), ώστε να καθίσταται δυνατή η διαμόρφωση περισσότερων μεταλλικών επιφανειών, διαχωρισμένων μεταξύ τους, στην αιχμή των ηλεκτροδίων (πολλαπλά ηλεκτρόδια).

Επειδή το συνολικό δίκτυο νεύρων περιβάλλεται από αγώγιμο ιστό, οι ηλεκτρικές διεργασίες του δικτυώματος, προκαλούν στο περιβάλλον τους ρεύματα μετατόπισης, που οδηγούν σε μετρήσιμες διακυμάνσεις δυναμικού στην επιφάνεια του σώματος και στους ιστούς. Αυτές οι διακυμάνσεις μπορούν να απαχθούν και με επιφανειακά ηλεκτρόδια, με σχετικά μεγάλη επιφάνεια ή βελονοειδή, με διάμετρο της αιχμής της βελόνας 100-500 μm).



Εικόνα 2.6 *Σχηματική αναπαράσταση Ηλεκτροδίων απαγωγής Ηλεκτρικών Βιοσημάτων [8].*

Τα ηλεκτρόδια Α της Εικόνας 2.6 (άνω), καλύπτονται με διηθητικό χαρτί ή φανέλα και ποτίζονται με φυσιολογικό ορό, ώστε να βελτιωθεί η επαφή με το δέρμα. Αυτό δεν είναι απαραίτητο, για τα ηλεκτρόδια D - Ε. Τα ηλεκτρόδια G - Η χρησιμεύουν για την απαγωγή από κοιλότητες (π.χ. από έμβρυο). Οι περιοχές του δέρματος, που πρόκειται να έρθουν σε επαφή με ηλεκτρόδια, θα πρέπει προηγουμένως να καθαρίζονται με αλκοόλη. Δομή μικροηλεκτροδίων, καταλλήλων για την ενδοκυτταρική απαγωγή βιοδυναμικών: M : μέταλλο, I : μονωτής, S : σώμα, G : γυαλί.

Στην Εικόνα 2.6 (κάτω), παρουσιάζεται η δομή διαφόρων επιφανειακών ηλεκτροδίων και ενός βελονοειδούς ηλεκτροδίου, καταλλήλων για την απαγωγή βιοηλεκτρικών δυναμικών, από την επιφάνεια του σώματος και από εσωτερικούς ιστούς: a,b: Μεταλλικά ηλεκτρόδια, επάργυρα με ελαστικές ταινίες για συγκράτηση, c: Εύκαμπτα, προσκολλώμενα ηλεκτρόδια με δικτύωμα από σύρμα Ag (A) και προσκολλώμενη επιφάνεια (K), d: Ηλεκτρόδιο Ag - AgCl, προσκολλώμενο, επαλειφόμενο με αγώγιμη αλοιφή (L), με δακτύλιο προσκόλλησης (K), στοιβάδα (στρώση) Ag-AgCl (A) και προσαγωγή (Z), e: Ηλεκτρόδιο με μετατροπέα σύνθετης αντίστασης I, μέσα σε περίβλημα Ε από εποξική ρητίνη, f: βελονοειδές ηλεκτρόδιο με διπλή αιχμή και δύο προσαγωγές, g: «Απομυζητικό» ηλεκτρόδιο, h: Ελικοειδές ηλεκτρόδιο με σπείρα για βίδωμα (D).

Σε περίπτωση επαφής του ιστού και ενός μεταλλικού ηλεκτροδίου, η οργανική ουσία του ιστού συμπεριφέρεται ως ηλεκτρολύτης. Στην οριακή επιφάνεια μέταλλο - ηλεκτρολύτης, πραγματοποιείται το πέρασμα από την ιοντική αγωγιμότητα (στον ιστό) στην αγωγιμότητα ηλεκτρονίων (στο μέταλλο). Με την διέλευση του ρεύματος πραγματοποιούνται οι παρακάτω διεργασίες, στην οριακή επιφάνεια:

$$M \underset{A}{\overset{O \quad \text{ίδ}}{\Longleftrightarrow}} M^{n+} + n \quad \text{ή}$$

και

$$A^{m-} \underset{A}{\overset{O \quad \text{ίδ}}{\Longleftrightarrow}} A + m \quad \text{ή}$$

όπου: M: άτομο μετάλλου, M^{n+}: θετικά ιόντα μετάλλου, A: αρνητικά ιόντα ηλεκτρολύτη, n: σθένος του M, m: σθένος του A.

Στους ιστούς, οι φορείς φορτίων είναι αρνητικά ιόντα A^{m-}, τα οποία είναι φυσικά συστατικά στοιχεία του οργανικού ηλεκτρολύτη και από θετικά ιόντα M^{n+}, τα οποία, λόγω της τάσης του διαλύματος, φεύγουν από τα ηλεκτρόδια και εισέρχονται στο διάλυμα, αφήνοντας ένα ή περισσότερα ελεύθερα ηλεκτρόνια στο μεταλλικό ηλεκτρόδιο. Διακρίνουμε ανάμεσα σε πολώσιμα και μη πολώσιμα ηλεκτρόδια:

Στα πλήρως πολώσιμα ηλεκτρόδια, δεν μετακινούνται ηλεκτρόνια, στη διάρκεια της μεταφοράς, μέσω της διαχωριστικής (οριακής) επιφάνειας μέταλλο - ηλεκτρολύτης. Το ρεύμα στην επιφάνεια είναι αποκλειστικά ρεύμα μετατόπισης. Το «πέρασμα» συμπεριφέρεται σαν πυκνωτής. Μέσω του ρεύματος μετατόπισης, μεταβάλλεται η κατανομή ιόντων στους ηλεκτρολύτες και, ταυτόχρονα, η διαφορά δυναμικού ισορροπίας, ανάμεσα στο μέταλλο και στον ηλεκτρολύτη αλλάζει, κατά ένα μέγεθος, που ονομάζουμε τάση πόλωσης (π.χ. ευγενή μέταλλα).

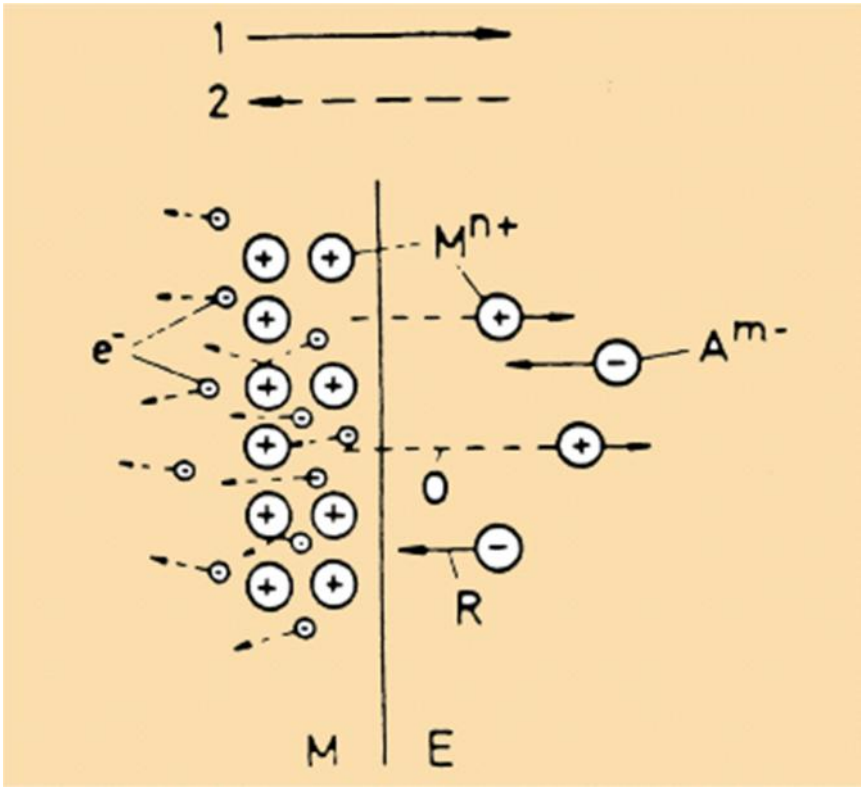
Στα πλήρως μη πολώσιμα ηλεκτρόδια, τα ηλεκτρόνια περνούν ανεμπόδιστα την οριακή επιφάνεια μέταλλο - ηλεκτρολύτης. Το ρεύμα στην οριακή επιφάνεια είναι αποκλειστικά ρεύμα μεταφοράς. Η διαφορά δυναμικού ισορροπίας ανάμεσα στο μέταλλο και τον ηλεκτρολύτη παραμένει σταθερά και δεν εμφανίζεται τάση πόλωσης (π.χ. ηλεκτρόδια Ag-AgCl, Hg_2Cl_2 καλομέλανος).

Το πολύ συχνά χρησιμοποιούμενο ηλεκτρόδιο Ag/AgCl, αποτελείται από μια στοιβάδα Ag, η οποία καλύπτεται από το αδιάλυτο στο νερό AgCl ή από ένα μίγμα Ag-AgCl. Στα ηλεκτρόδια αυτά, πραγματοποιούνται οι ακόλουθες αντιδράσεις:

$$A \;<=>\; A^{+} + e^{-}$$

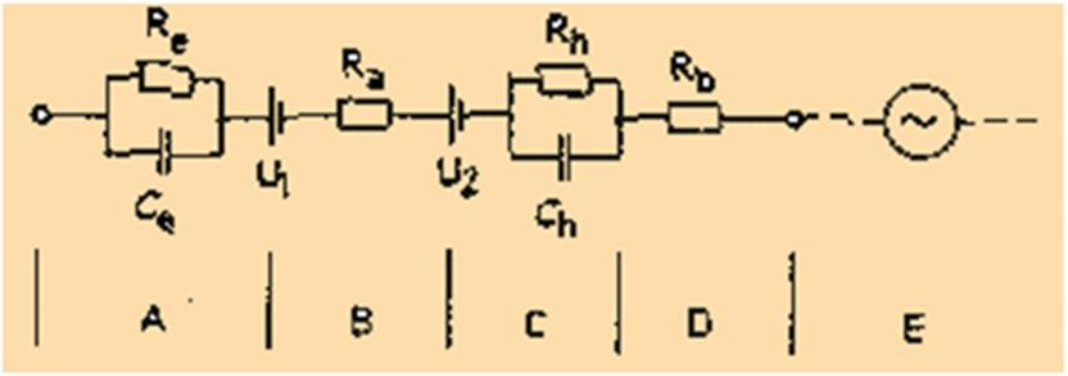
και

$$A^{+} + C^{-} <=> A \qquad (\text{ίζη})$$



Εικόνα 2.7 *Διεργασίες στην οριακή επιφάνεια μεταλλικού ηλεκτροδίου-ηλεκτρολύτη (ιστού), κατά την διέλευση του ρεύματος, που προκαλεί, το υπό απαγωγή βιοδυναμικό: M^{n+}: ιόντα μετάλλου, A^{m}: αρνητικά ιόντα του ηλεκτρολύτη, e^{-}: ηλεκτρόνια, M: μεταλλικό ηλεκτρόδιο (με αγωγιμότητα μέσω ηλεκτρονίων), E: ηλεκτρολύτης (ιστός με αγωγιμότητα μέσω ιόντων), O: οξείδωση, R: αναγωγή, 1: κατεύθυνση του ρεύματος, όταν υπερισχύει η οξειδωτική αντίδραση, 2: κατεύθυνση του ρεύματος, όταν υπερισχύει η αναγωγική αντίδραση [8].*

Η κίνηση των ηλεκτροδίων, σε σχέση με την επιφάνεια του δέρματος (π.χ. λόγω συσπάσεων των μυώνων), δημιουργεί μεταβολές των U_1 και U_2 και στη συνέχεια παρασιτικά δυναμικά, τα οποία επικαλύπτονται με το χρήσιμο σήμα.

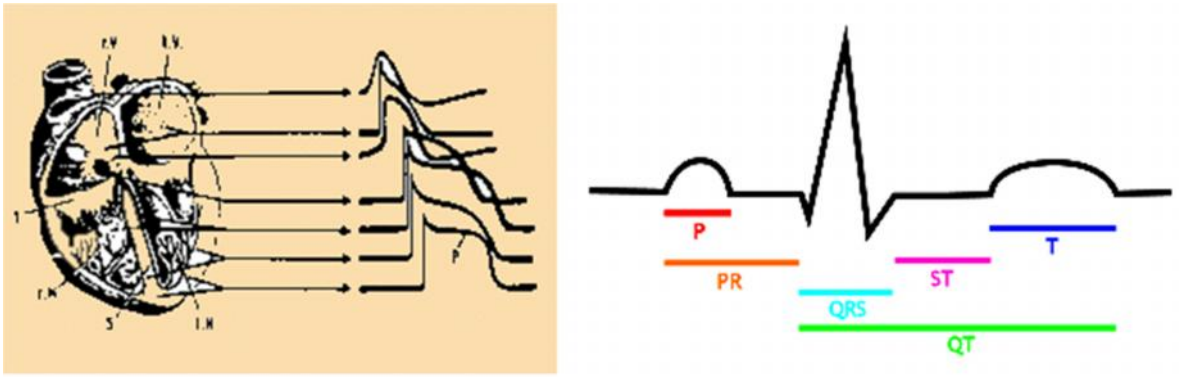


Εικόνα 2.8 *Ισοδύναμο ηλεκτρικό διάγραμμα της επαφής ηλεκτροδίου: $U_{1,2}$: Διαφορά δυναμικού ισορροπίας, που μπορεί να οδηγήσει σε ψευδενδείξεις (artefacts), λόγω μετακίνησης της θέσης επαφής, R_e, C_e: Αντίσταση και χωρητικότητα του ηλεκτροδίου, R_a: Αντίσταση διέλευσης, από την επιφάνεια του δέρματος στο ηλεκτρόδιο, R_b: Αντίσταση ιστού, R_h, C_h: Αντίσταση και χωρητικότητα του δέρματος, A: Ηλεκτρόδιο, B: Αγώγιμη αλοιφή ή χαρτί εμποτισμένο σε Φυσιολογικό ορό ή αγώγιμη γέλη, C: Επιδερμίδα, D: Υποδόριο στρώμα, E: Γεννήτρια βιοσήματος [8].*

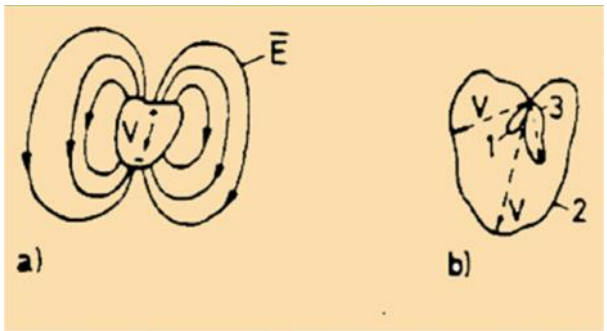
2.5. Ηλεκτρική δραστηριότητα του μυοκαρδίου

Η ρυθμική, μηχανική (αντλητική) δραστηριότητα του μυοκαρδίου, συνδέεται με ηλεκτρική δραστηριότητα, η οποία ξεκινάει από έναν φυσικό βηματοδότη, τον φλεβόκομβο, μια μικρή περιοχή του δεξιού κόλπου, με αυτορυθμιζόμενη πρόκληση διέγερσης. Ο φλεβόκομβος αποτελείται από εμβρυϊκής μορφής μυϊκές ίνες.

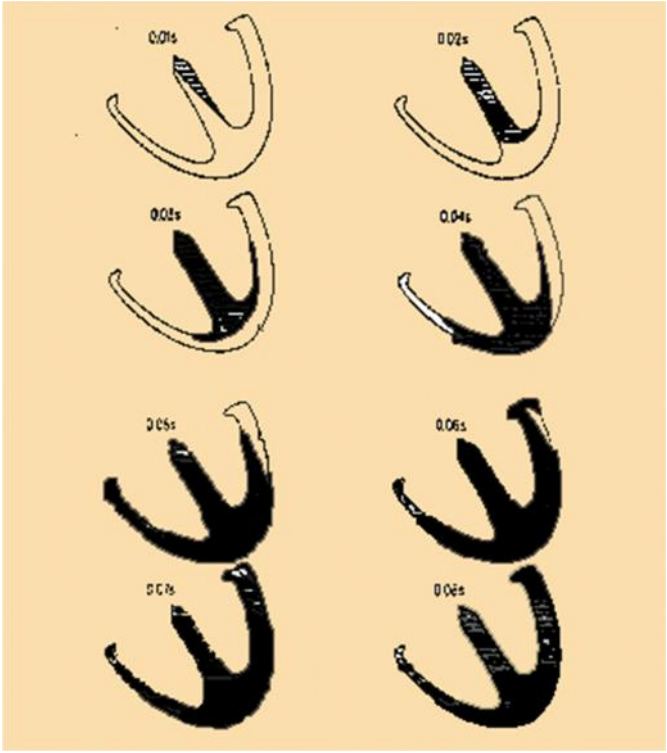
Το μυοκάρδιο αποτελείται από δύο είδη μυϊκών κυττάρων: Τα γραμμωτά, που πραγματοποιούν την μηχανική εργασία και τον ιστό αγωγής διεγέρσεων, του οποίου η δομή και η λειτουργία μοιάζει, με αυτή του λείου μυός. Σ’ αυτόν τον ιστό, παράγεται και διαδίδεται η διέγερση αυθόρμητα (αυτοματισμός), η οποία στη συνέχεια, προκαλεί τη συστολή και διαστολή του γραμμωτού μέρους του μυοκαρδίου.



Εικόνα 2.9 *Το σύστημα αγωγής της διέγερσης του μυοκαρδίου και τα αντίστοιχα βιοδυναμικά. Οι διαφορετικές ταχύτητες αγωγής προκαλούν τις αντίστοιχες χρονικές καθυστερήσεις SA: φλεβο-κόμβος. AV: κολποκοιλιακός κόμβος. LV & RV: αριστερά και δεξιά κοιλία. T: τριγλώχιν βαλβίδα. M: μητροειδής βαλβίδα. P: πλατώ. S: διάφραγμα. [10].*



Εικόνα 2.10 *Το ηλεκτρικό πεδίο E του καρδιακού διπόλου σε μια συγκεκριμένη στιγμή, β) Βρογχο-ειδείς καμπύλες που διαγράφουν το καρδιακό άνυσμα V στη διάρκεια ενός καρδιακού κύκλου [9]-[11]. 1. Αποπόλωση του κόλπου, 2. Αποπόλωση της κοιλίας, 3. Επαναπόλωση της κοιλίας.*



Εικόνα 2.11 *Κατανομή της διέγερσης στις κοιλίες.Τα διαγραμμισμένα τμήματα δείχνουν την πορεία εξάπλωσης, της περιβάλλουσας των κυμάτων διέγερσης. Οι εικόνες έχουν διαφορά 0.01 s μεταξύ τους [12], [13].*

Το plateau P δημιουργείται, γιατί η διεγέρσιμη μεμβράνη του συστήματος αγωγής περιέχει, εκτός από δίαυλους Na^+ και K^+ και δίαυλους Ca^{++}. Μέσω αυτών, διέρχονται κατά την πρόκληση ενός βιοδυναμικού, ιόντα Ca^{++}, με σχετικά αργό ρυθμό, σε ενδοκυτταρικούς συσσωρευτές Ca, προκαλώντας έτσι το plateau. Από το μήκος του εξαρτάται το πλάτος μιας μηχανικής συστολής.

Ο φλεβόκομβος φροντίζει για τη διέγερση των κόλπων, οι οποίοι συστέλλονται και προωθούν το αίμα στις ήρεμες ακόμα κοιλίες. Το πέρασμα της διέγερσης στις κοιλίες, επιτυγχάνεται στον κολποκοιλιακό κόμβο (κόμβος Aschoff - Tawara) και το δεμάτιο του His. Μέσα από τα δύο σκέλη των κοιλιών, η διέγερση προχωρεί βαθειά στις κοιλίες και, μέσω των ινών Purkinje, κατανέμεται στους εργαζόμενους μυς των κοιλιών, οι οποίοι συστέλλονται.

Τα μεταβαλλόμενα ρεύματα, τα οποία προκαλούνται από το, χρονικά μεταβαλλόμενο, καρδιακό δίπολο, προκαλούν σε όλα τα σημεία του περιβάλλοντος μέσου (σώματος), άρα και στην επιφάνειά του, καταγράψιμες μεταβολές δυναμικού.

Αυτές είναι ανάλογες, προς την περιοδική αλλαγή μέτρου και φοράς, του διανύσματος - συνισταμένης, της Έντασης Πεδίου του καρδιακού δίπολου. Η παλλόμενη καρδιά συμπεριφέρεται τελικά, ως πηγή μιας χρονικά μεταβαλλόμενης τάσης.

2.6. Το Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Σε κάθε χρονική στιγμή του καρδιακού κύκλου, στο περιβάλλον το μυοκάρδιο μέσο, δηλαδή στο σώμα, υφίσταται μια συγκεκριμένη κατανομή δυναμικού. Κατά συνέπεια, ανάμεσα σε δύο σημεία του σώματος ή της επιφάνειάς του υπάρχει μια μεταβαλλόμενη διαφορά δυναμικού, η οποία μπορεί να μετρηθεί, ως ηλεκτρική τάση, ανάμεσα σε δύο κατάλληλα ηλεκτρόδια, τοποθετημένα στα σημεία αυτά.

Αν αυτή την τάση την ενισχύσουμε και την «προβάλουμε» σε ένα καθολικό σωλήνα ή την καταγράψουμε σε μία χαρτοταινία, συναρτήσει του χρόνου, προκύπτει μία καμπύλη (κυματομορφή), την οποία χαρακτηρίζουμε ως ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ, ECG, EKG).

Ως σημεία απαγωγής λαμβάνονται, συνήθως, σημεία στην επιφάνεια του σώματος, σε ειδικές περιπτώσεις, όμως, είναι δυνατή η απαγωγή κατευθείαν από το μυοκάρδιο, με κατάλληλο ηλεκτρόδιο σε καθετήρα, ή από άλλα εσωτερικά σημεία (π.χ. οισοφάγος).

Στην πράξη, χρησιμοποιούνται 12 τυποποιημένες απαγωγές. Αυτές περιλαμβάνουν:

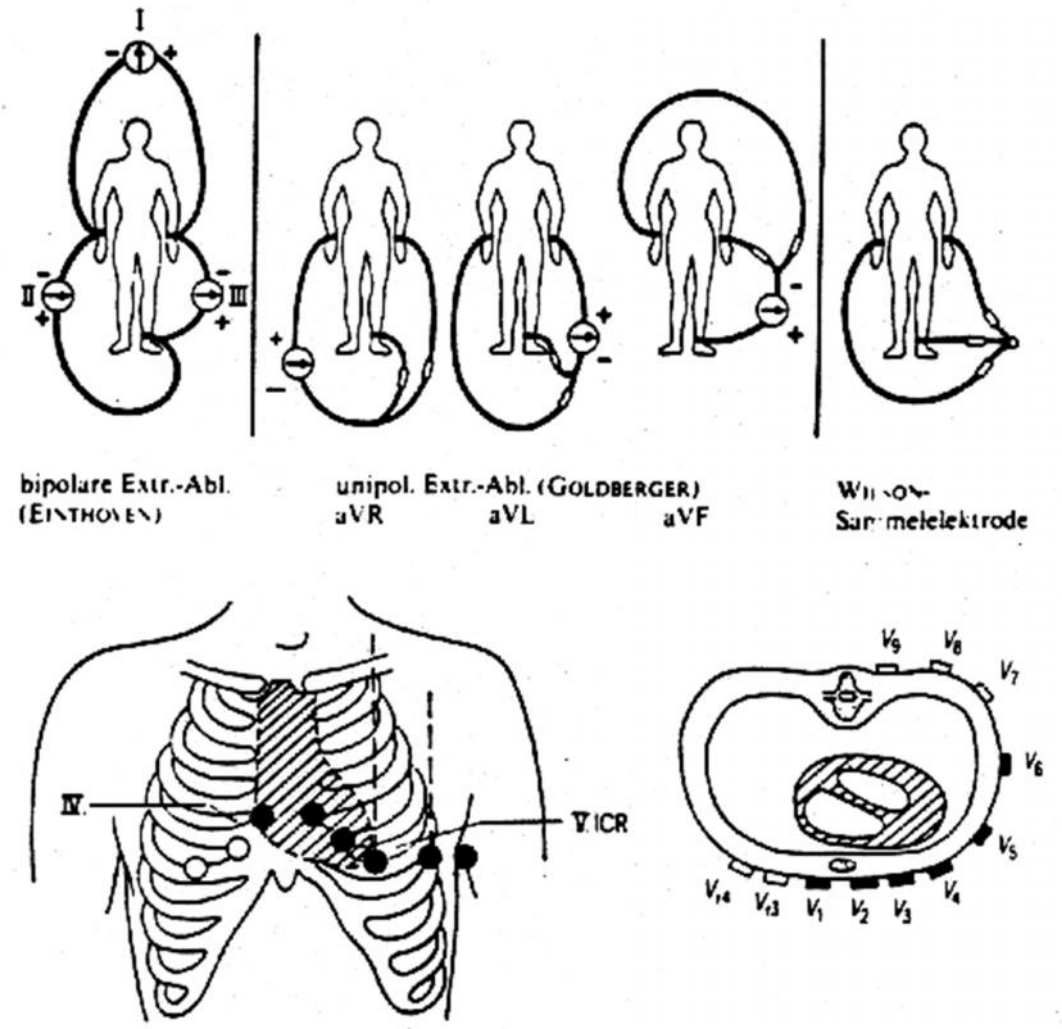
- Τις τρεις απαγωγές από τα άκρα κατά Einthoven.
- Τις τρεις απαγωγές από τα άκρα κατά Goldberger.
- Τις έξι απαγωγές από το θώρακα κατά Wilson.

Σπανιότερα χρησιμοποιούνται κάποιες πιο εξειδικευμένες απαγωγές, όπως οι απαγωγές από το θώρακα κατά Nehb (κυρίως στην Κ. Ευρώπη), οι ορθογώνιες απαγωγές κατά Frank [Frank, 1956] και οι διορθωμένες ορθογώνιες απαγωγές κατά McFee [Mc Fee, 1961].

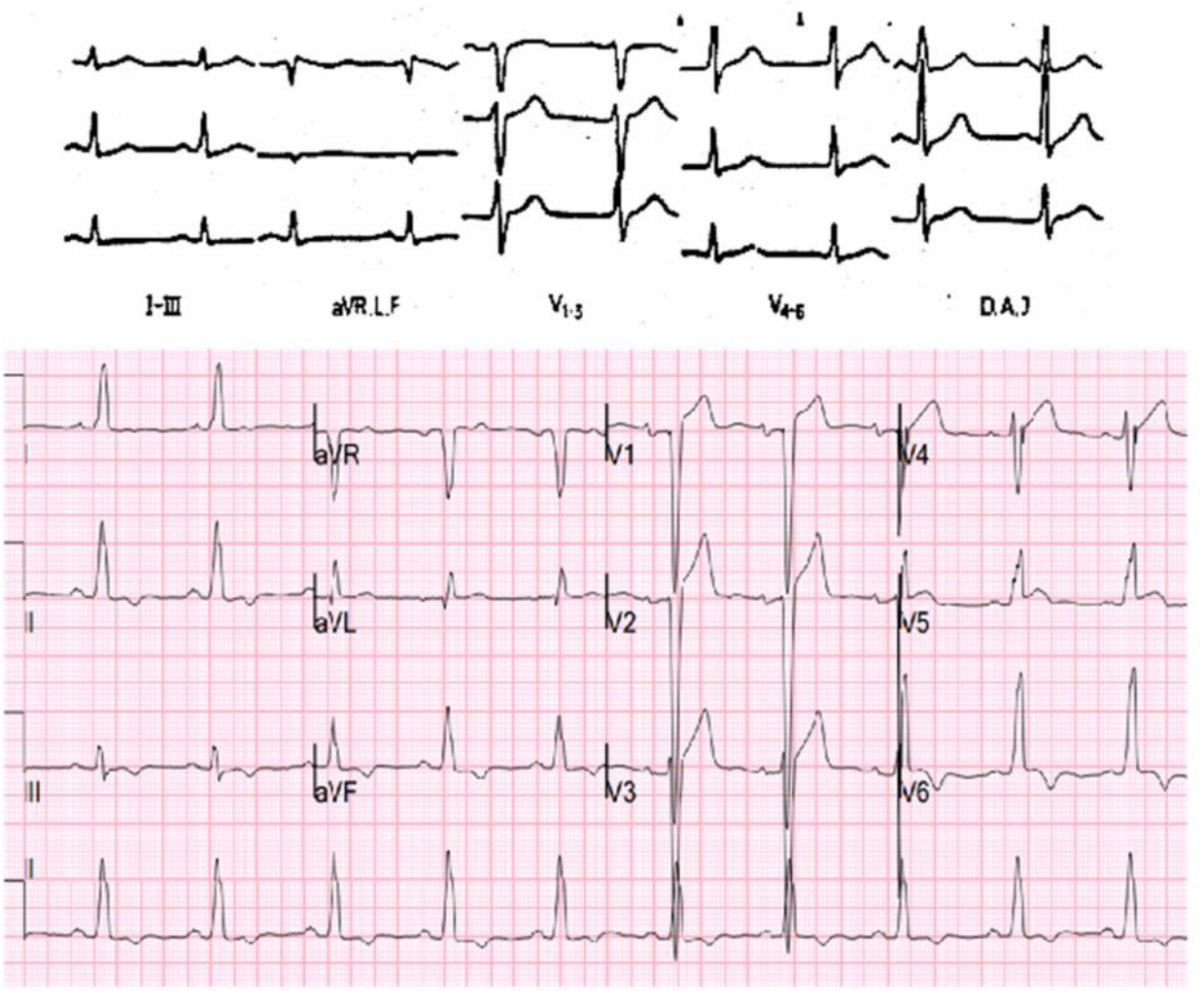
Διακρίνουμε τις απαγωγές αυτές, σε δύο τύπους:

1. Διπολικές απαγωγές, οι οποίες χρησιμοποιούν δύο διακριτά ηλεκτρόδια. Τέτοιες είναι:
    - Οι απαγωγές κατά Einthoven (I: δεξιό - αριστερό χέρι, II: δεξιό χέρι - αριστερό πόδι, III: αριστερό χέρι - αριστερό πόδι).
    - Οι απαγωγές από το θωρακικό τοίχωμα κατά NEHB (V_1-V_4, V_1-V_6).
2. Μονοπολικές απαγωγές, οι οποίες χρησιμοποιούν ένα διακριτό και ένα κοινό ηλεκτρόδιο (γείωση). Τέτοιες είναι οι απαγωγές κατά Goldberger (aVR, aVL, aVF, που σημαίνει: aV: Augmented Voltage, ενισχυμένη τάση ή ενισχυμένη απαγωγή, R: δεξιό χέρι, L: αριστερό χέρι, F: πόδι).

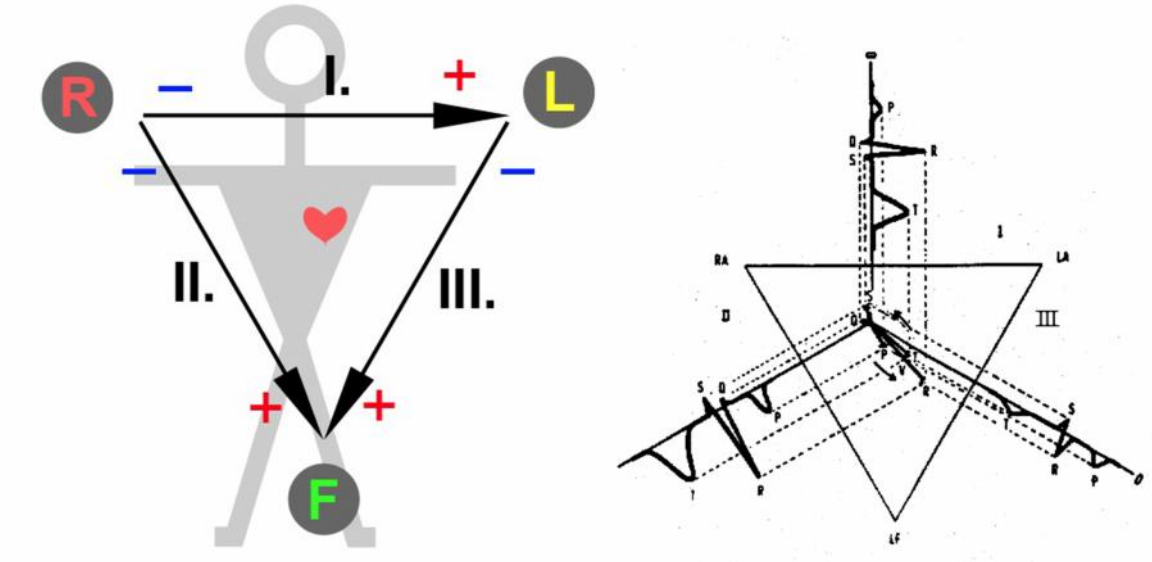
Μολονότι οι κυματομορφές, οι οποίες λαμβάνονται σε κάθε μια από τις παραπάνω απαγωγές, είναι διαφορετικές μεταξύ τους, εύκολα αναγνωρίζονται, σε κάθε τύπο καρδιογραφήματος, τα διάφορα τμήματα της περιόδου του, που αντιστοιχούν σε διαφορετικές φάσεις του καρδιακού κύκλου.



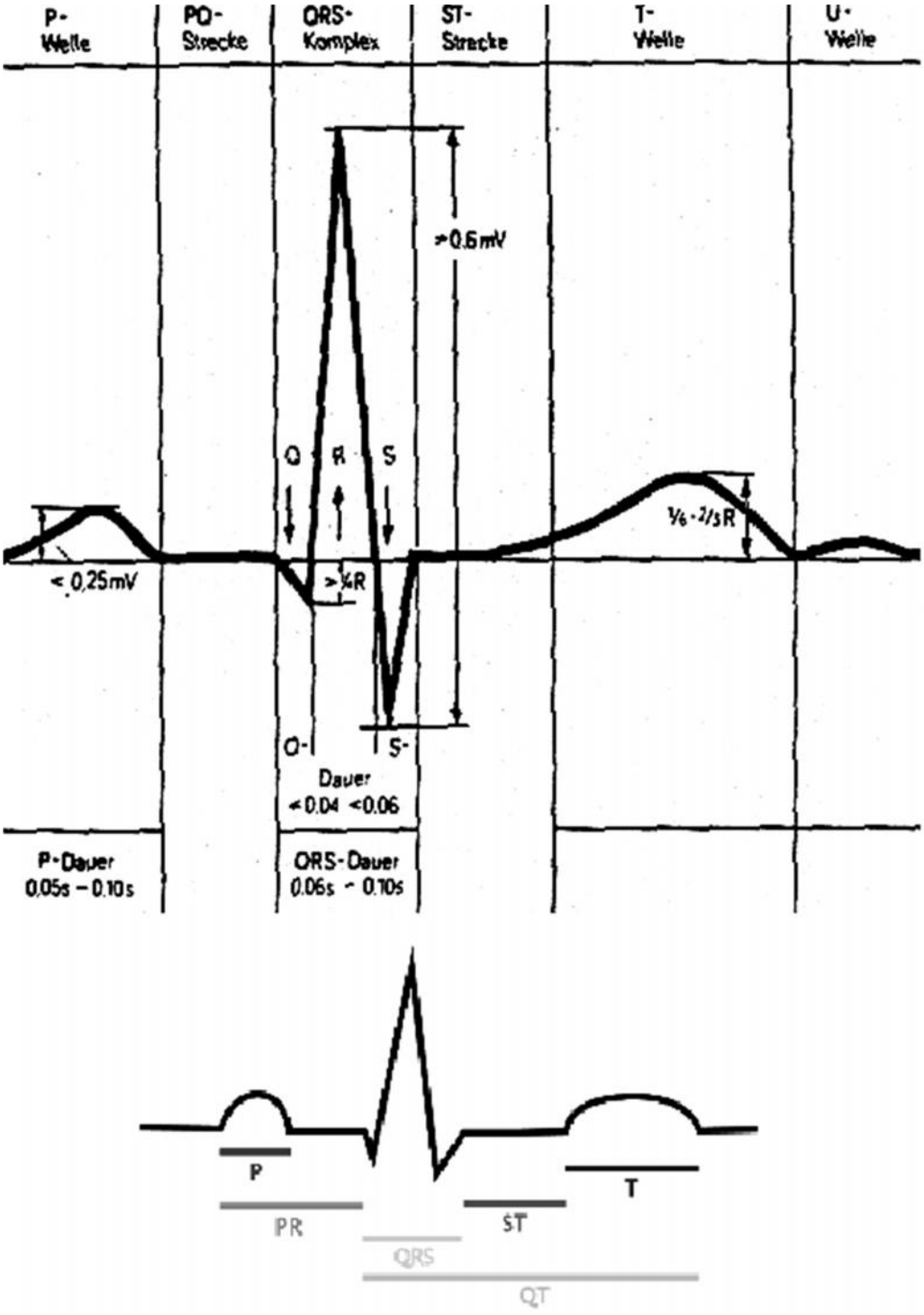
Εικόνα 2.12 *Οι 12 standard απαγωγές ΗΚΓ [13]: α) Απαγωγή από τα άκρα κατά Einthoven. β) Απαγωγή από τα άκρα κατά Goldberger. γ) Απαγωγή κατά Wilson, ανάμεσα στο συλλεκτικό ηλεκτρόδιο S και κάθε ένα από τα ηλεκτρόδια V_1-V_6 στο θωρακικό τοίχωμα.*



Εικόνα 2.13 *Σχηματικές και καταγεγραμμένες κυματομορφές υγειούς ατόμου, που λαμβάνονται από τις 12 standard απαγωγές, κατά Einthoven, κατά Goldberger και κατά Wilson [13], [14].*



Εικόνα 2.14 *Δημιουργία του ηλεκτροκαρδιογραφήματος, από τις προβολές του καρδιακού ανύσματος (V), στις ευθείες που συνδέουν τα ηλεκτρόδια, κατά την απαγωγή κατά Einthoven. RA, LA: δεξιό και αριστερό χέρι, LF: αριστερό πόδι, P,Q,R,S,T: τα σημεία καμπής (επάρματα) της κυματομορφής [15].*



Εικόνα 2.15 *Τυπικό ηλεκτροκαρδιογράφημα, στο οποίο διακρίνονται τα βασικά τμήματα μιας περιόδου της κυματομορφής [15].*

Διακρίνουμε τα παρακάτω βασικά τμήματα, μιας περιόδου της κυματομορφής PQRSTU, ενός ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ):

- Το κύμα P, το οποίο αντιστοιχεί στην επέκταση της διέγερσης, στο μυοκάρδιο των κόλπων.
- Την ισοηλεκτρική (ισοδυναμική) γραμμή PQ, η οποία αντιστοιχεί στην πλήρη διέγερση των κόλπων και την επέκταση της διέγερσης στο δεμάτιο του His και το άνω τμήμα των σκελών.
- Το αρνητικό κύμα Q, το οποίο αντιστοιχεί στην έναρξη της διέγερσης των κοιλιών.
- Το κύμα R, το οποίο αντιστοιχεί στο μέγιστο της διέγερσης των κοιλιών.

- Το αρνητικό κύμα S, το οποίο αντιστοιχεί στη διέγερση της βάσης των κοιλιών.
- Το τμήμα ST, το οποίο αντιστοιχεί στη διάρκεια της πλήρους και ισόρροπης διέγερσης των κοιλιών.
- Το κύμα T που αντιστοιχεί στην επαναπόλωση των κοιλιών.
- Το κύμα U που αντιστοιχεί στην υποχώρηση της διέγερσης των κοιλιών και φτάνει μέχρι την επανέναρξη του κύκλου.

Η κυματομορφή PQRSTU, προκύπτει από την προβολή του διανύσματος, το οποίο παριστά την ένταση του ηλεκτρικού πεδίου του καρδιακού δίπολου, σε κάθε χρονική στιγμή, στην ευθεία που συνδέει τα σημεία απαγωγής κατά Einthoven (δηλαδή, της μιας πλευράς του τριγώνου Einthoven) [15].

Ανάλογα προκύπτουν και οι κυματομορφές των άλλων τύπων απαγωγής. Τα σημεία καμπής (επάρματα) P,Q,R,S και T, αντιστοιχούν στις προβολές της εκάστοτε μέγιστης τιμής του καρδιακού ανύσματος (δηλαδή, της μέγιστης τιμής της έντασης του ηλεκτρικού πεδίου, την οποία δημιουργεί το καρδιακό δίπολο), και που προκαλούν, προφανώς, τα αντίστοιχα σημεία καμπής, στην κυματομορφή της τάσης στα άκρα των ηλεκτροδίων απαγωγής.

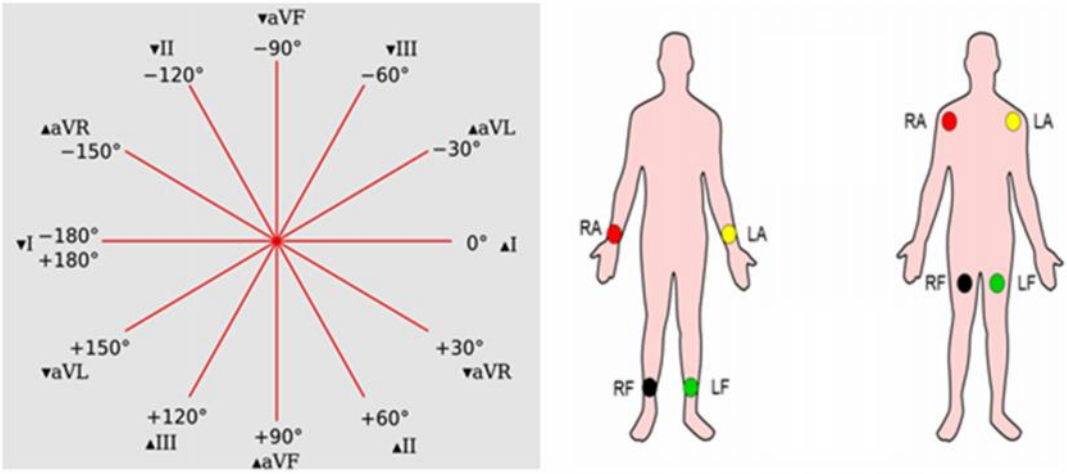
Το πλάτος του μεγίστου επάρματος R, είναι της τάξης μεγέθους των 0.1 - 0.3 mV, ενώ η καρδιακή συχνότητα (και ο σφυγμός), είναι φυσιολογική γύρω στα 60 - 80 min^{-1}.

Η διαγνωστική αξία του ΗΚΓ συνίσταται στο ότι μέσω αυτού είναι δυνατή μια επακριβής ανάλυση του τρόπου σχηματισμού και αγωγής της διέγερσης, όχι όμως και της μηχανικής καρδιακής δραστηριότητας.

Το ΗΚΓ, παρέχει πληροφορίες για τον ρυθμό της καρδιακής δραστηριότητας (αρρυθμίες ή πρόσθετες διεργασίες του μυοκαρδίου, που προκαλούν εκτακτοσυστολές κλπ.). Από τα μορφολογικά χαρακτηριστικά του ΗΚΓ, είναι επίσης δυνατό να προσδιορισθούν λειτουργικές ανωμαλίες του μυοκαρδίου.

2.7. Απαγωγή, ενίσχυση και καταγραφή του ΗΚΓ

Η χρονικά μεταβλητή διαφορά δυναμικού, ανάμεσα σε δύο σημεία απαγωγής, από την επιφάνεια του σώματος, η οποία εμφανίζεται ανάμεσα σε δύο κατάλληλα ηλεκτρόδια, ενισχύεται και καταγράφεται ή υφίσταται κατά περίπτωση παραπέρα επεξεργασία με ένα σύστημα, τον ηλεκτροκαρδιογράφο.

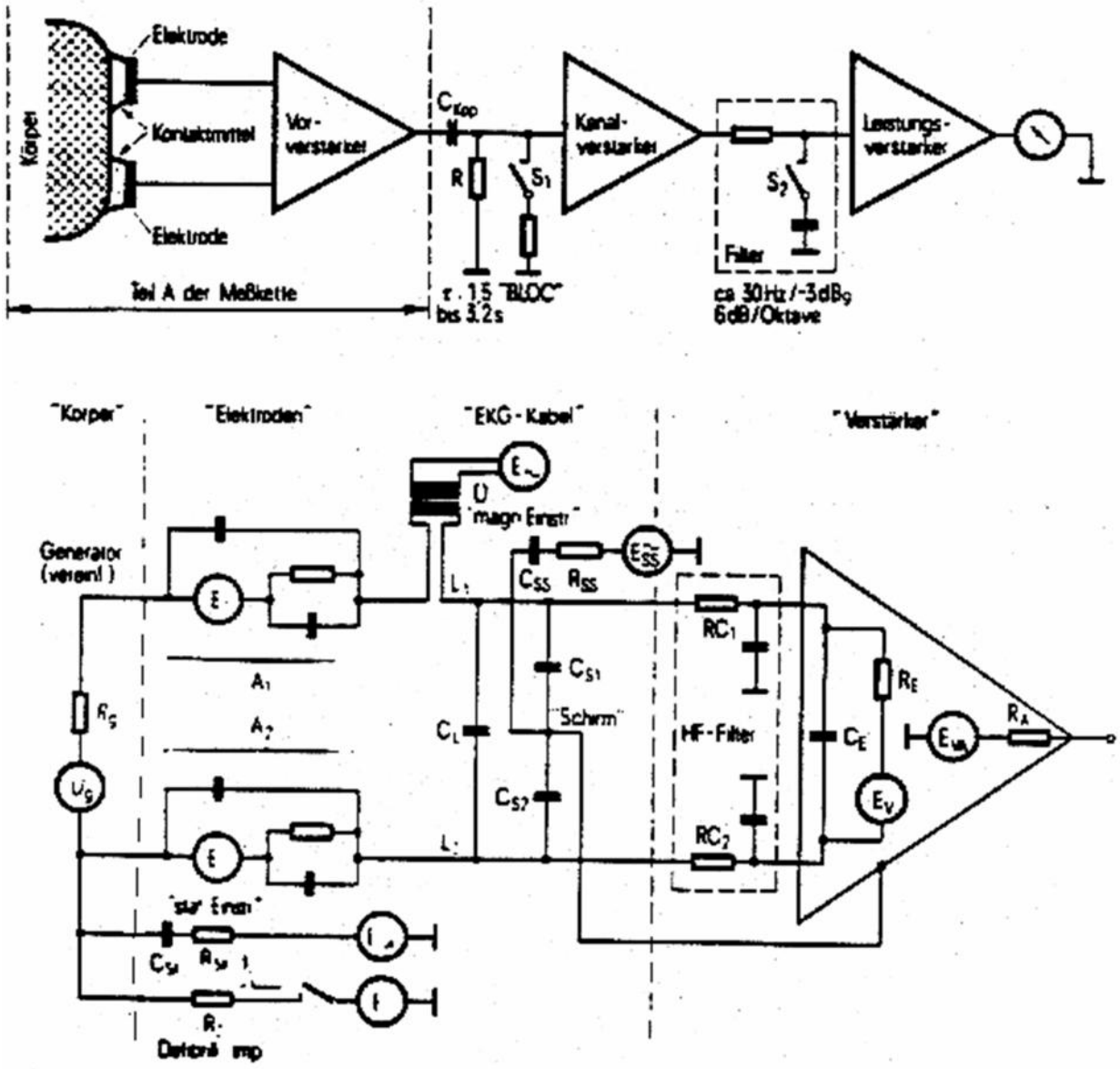


Εικόνα 2.16 *Οι διάφοροι τύποι απαγωγών Einthoven, Goldberger, Wilson κλπ. (αριστερά) από διάφορα σημεία απαγωγής (δεξιά), επιτρέπουν την μέτρηση του καρδιακού ανύσματος της Ηλεκτρικής Ροπής ανά 30° (στερεά γωνία), καλύπτοντας έτσι το σύνολο του τρισδιάστατου χώρου [15].*

Στο σημείο επαφής των ηλεκτροδίων με την επιφάνεια του σώματος, μέσω της αγώγιμης αλοιφής (ηλεκτρολύτης) δημιουργείται, λόγω του περάσματος από ηλεκτρολυτική μορφή αγωγιμότητας σε μεταλλική, μια ηλεκτροχημική τάση (τάση Galvani). Αυτή εξαρτάται από τη φύση του υλικού των ηλεκτροδίων, τη σύσταση του ηλεκτρολύτη, την επιφάνεια επαφής ηλεκτροδίου - ηλεκτρολύτη, το σωστό καθαρισμό με αλκοόλη της επιφάνειας του δέρματος κλπ. Ανάμεσα στα ηλεκτρόδια απαγωγής, δημιουργείται ως αποτέλεσμα της τάσης Galvani, μια διαφορά δυναμικού, ακόμα και στην περίπτωση εντελώς ομοίων ηλεκτροδίων, λόγω άλλων ασυμμετριών επαφής. Αυτή η τάση επαφής, είναι της τάξης των 300 mV και επικαλύπτεται με το χρήσιμο σήμα του ΗΚΓ που φτάνει μόλις την τάξη του 1 mV.

Η ζεύξη των ηλεκτροδίων με το σώμα, δηλαδή με τη γεννήτρια του βιοσήματος, γίνεται μέσα από μια σύνθετη αντίσταση, η οποία αποτελείται από την ωμική αντίσταση της επιδερμίδας, των υποδορίων ιστών και του στρώματος επαφής ηλεκτρολύτη - μετάλλου και τη χωρητική αντίσταση του τμήματος αυτού (που μπορεί να φτάσει μέχρι τα 50 μF/cm²).

Κατά συνέπεια, η συνολική σύνθετη αντίσταση του συστήματος μεταφοράς του βιοσήματος μέσω των ηλεκτροδίων, δεν μπορεί να προσδιοριστεί επακριβώς, αλλά αποτελεί μεταβλητή παράμετρο, για κάθε μέτρηση και εξαρτάται από τη στιγμιαία κατάσταση του δέρματος του σώματος, των ηλεκτροδίων και της αγώγιμης αλοιφής.



Εικόνα 2.17 *Σχηματικό διάγραμμα ενός ηλεκτροκαρδιογράφου και ισοδύναμο κύκλωμα επαφής - αγωγού - προενισχυτή [16], [17].*

Αν πολώσουμε τα ηλεκτρόδια απαγωγής με μια τάση που ξεπερνάει την τάση επαφής (Galvani), τότε εμφανίζεται μια πρόσθετη τάση, η τάση πόλωσης, η οποία είναι ανάλογη με το διερχόμενο ρεύμα, για τα μη πολώσιμα ηλεκτρόδια, όχι όμως και για τα πολώσιμα, για τα οποία, μικρά ρεύματα προκαλούν μεγάλες σχετικά τάσεις πόλωσης, οι οποίες είναι ασταθείς και οι διακυμάνσεις τους επικαλύπτονται με το χρήσιμο

σήμα του ΗΚΓ, προκαλώντας θόρυβο. Για το λόγο αυτό, σαν πιο κατάλληλα ηλεκτρόδια απαγωγής, είναι τα ηλεκτρόδια Ag - AgCl, που πλησιάζουν τα ιδανικά μη πολώσιμα.

Άλλες διαταραχές, πέρα από την τάση επαφής και την τάση πόλωσης, εμφανίζονται στο καλώδιο, που συνδέει τα ηλεκτρόδια με την είσοδο του ενισχυτή. Αυτές προέρχονται από την επίδραση εξωτερικών μεταβλητών ηλεκτρικών ή και μαγνητικών πεδίων.

Για το λόγο αυτό, κατά το σχεδιασμό των συστημάτων, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη χωρητικότητες, που εμφανίζονται ανάμεσα στους αγωγούς που απάγουν το βιοσήμα και τη θωράκιση ή και μεταξύ τους, παρασιτικές αυτεπαγωγές (π.χ. βρόγχοι, που σχηματίζονται ανάμεσα στα καλώδια απαγωγής, τα ηλεκτρόδια, το σώμα και την είσοδο του προενισχυτή).

Επίσης, χρησιμοποιούνται φίλτρα υψηλής συχνότητας, πριν από την είσοδο του προενισχυτή, τα οποία αποκόπτουν ή εξασθενίζουν τις μεταβλητές τάσεις υψηλής συχνότητας, που διέρχονται μέσω του ασθενή και των αγωγών μεταφοράς. Τέτοιες τάσεις προέρχονται, κυρίως, από τις ηλεκτροχειρουργικές συσκευές υψηλής συχνότητας ή διαθερμίας που λειτουργούν στον ίδιο χώρο.

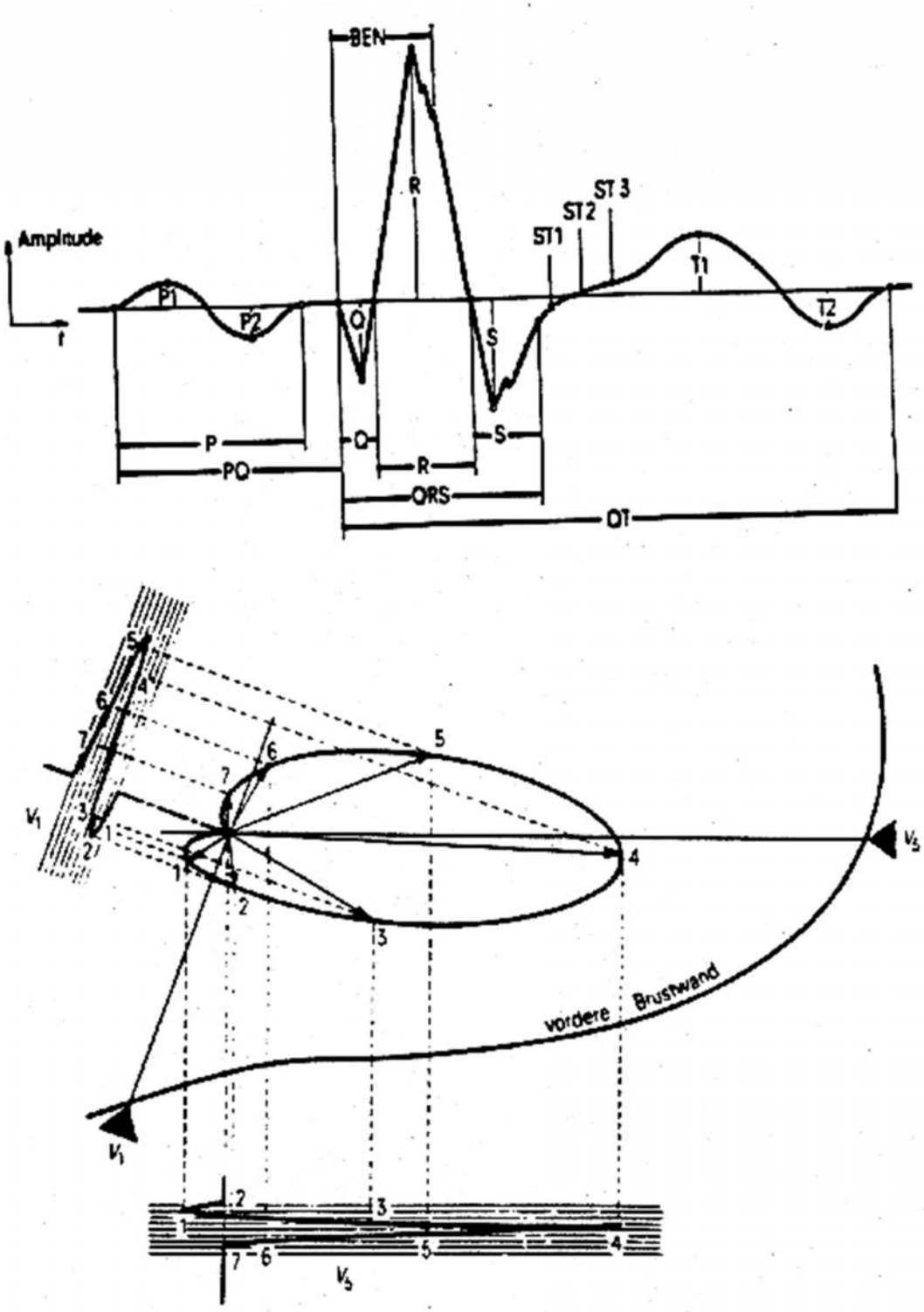
Ιδιαίτερη σημασία, για τα συστήματα ηλεκτροκαρδιογραφίας, έχει ο προενισχυτής του σήματος, ο οποίος πρέπει να εκπληρώνει μια σειρά από σοβαρές απαιτήσεις. Συγκεκριμένα, θα πρέπει:

- Να υποδέχεται συνεχείς τάσεις μέχρι 300 mV.
- Να έχει σύνθετη αντίσταση εισόδου, μεγαλύτερη από 1 ΜΩ.
- Να έχει ικανοποιητική διακριτική ικανότητα απέναντι στις συχνότητες του δικτύου (50 Hz), οι οποίες εισέρχονται μέσω του ασθενούς (χωρητική ζεύξη).
- Να αντέχει σε στιγμιαίες (≈ 5 ms) υψηλές τάσεις, οι οποίες προέρχονται π.χ. από την εφαρμογή απινίδωσης, στον ελεγχόμενο ασθενή,
- Να έχει εξαιρετικά χαμηλά ρεύματα εισόδου, ώστε να αποφεύγεται η εμφάνιση τάσεων πόλωσης.
- Να έχει χαμηλό θόρυβο κλπ.

Μετά τη βαθμίδα της προενίσχυσης, κέρδους 20 - 30, στην είσοδο, το σήμα του ΗΚΓ, με ένα πλάτος της τάξης των 20 - 30 mV, επικαλύπτεται με μια συνεχή τάση της τάξης των 6 - 9 V, η οποία προέρχεται από την ενίσχυση της τάσης επαφής. Ο διαχωρισμός της συνεχούς τάσης, πραγματοποιείται μέσω φίλτρου RC, με σταθερά χρόνου 1.5 - 30.0 sec. Όταν συνδέουμε με το μεταγωγό διαφορετικές απαγωγές (π.χ. τις I-III κατά Einthoven), η τάση επαφής μεταβάλλεται και, κατά συνέπεια, μεταβάλλεται και η συνεχής τάση στην έξοδο του προενισχυτή. Για να αποφύγουμε μακρούς χρόνους επαναφοράς, στο φίλτρο RC, μαζί με το μεταγωγό-επιλογέα απαγωγής, ενεργοποιείται και ένας διακόπτης (Block), ο οποίος βραχυκυκλώνει την αντίσταση του φίλτρου και εκφορτίζει τον πυκνωτή ταχύτερα, μέσα από μια μικρότερη αντίσταση (βλ. Εικόνα 2.17). Τα υπόλοιπα τμήματα της διάταξης, δηλαδή, ο ενισχυτής διαύλου, το φίλτρο και ενισχυτής ισχύος (βλ. Εικόνα 2.17), δεν παρουσιάζουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά. Ένα κατάλληλο χαμηλοπερατό φίλτρο, μπορεί να χρησιμοποιηθεί, σε περίπτωση που εμφανίζονται διαταραχές στο ΗΚΓ, από συνιστώσες του ηλεκτρομυογραφήματος των μυών του σώματος.

Το ενισχυμένο σήμα ΗΚΓ, μετά τη βαθμίδα ισχύος, μπορεί είτε να απεικονισθεί σε οθόνη, είτε να τυπωθεί σε χαρτί, μέσω ενός καταγραφικού ή εκτυπωτή, ώστε να είναι δυνατή η αξιοποίησή του για διαγνωστικούς σκοπούς.

Η προβολή του ΗΚΓ σε παλμογράφο, ιδιαίτερα σε ψηφιακό, διευκολύνει τον έλεγχο της ποιότητας του σήματος εισόδου (π.χ. στις διάφορες απαγωγές) και την άμεση εκτίμηση των παραμέτρων εισόδου. Χρησιμοποιείται συνήθως, είτε για συνεχή παρακολούθηση (monitoring) στο χειρουργείο ή στη μονάδα εντατικής θεραπείας, είτε σε περιπτώσεις άμεσου ανάγκης π.χ. στην αναζωογόνηση ασθενών μετά από καρδιακά επεισόδια, ατυχήματα κλπ., σε συνδυασμό με απινιδωτή ή/και εξωτερικό βηματοδότη.



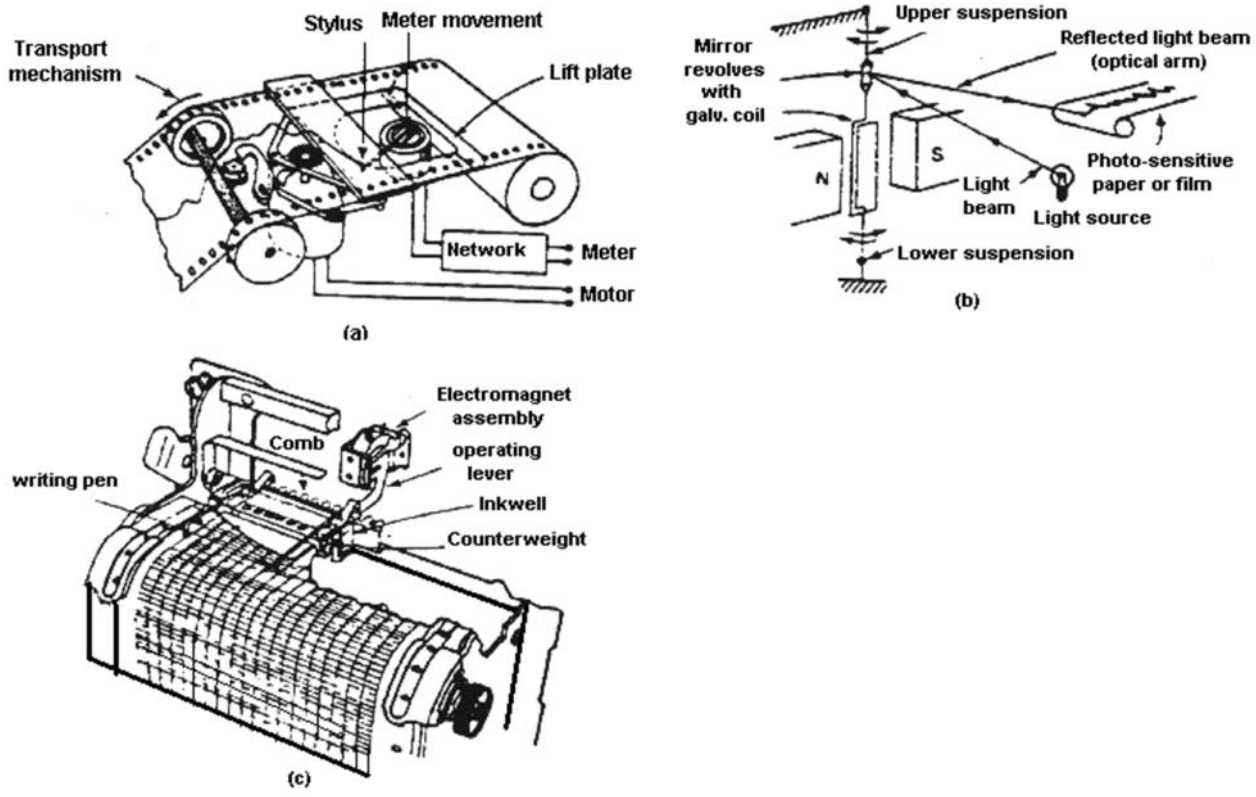
Εικόνα 2.18 *Απλοποιημένη προσέγγιση, για τον εντοπισμό των τιμών και των θέσεων των παραμέτρων του ΗΚΓ [18]. Προσεγγιστική ανασύνθεση του οριζοντίου βρόγχου του καρδιακού ανύσματος, από απαγωγές κατά Wilson, για την αυτοματοποιημένη υποστήριξη διάγνωσης, [16].*

Η καταγραφή σε ταινία (π.χ. σε θερμογραφικό ή κοινό χαρτί), χρησιμοποιείται κυρίως για διαγνωστικές μετρήσεις «ρουτίνας» όπως στα εξωτερικά ιατρεία ή τις πτέρυγες νοσοκομείων, σε ιατρεία κλπ. Συχνά στο εμπόριο κυκλοφορούν συστήματα που συνδυάζουν τον «καρδιογράφο» (όπως επικράτησε να ονομάζεται το σύστημα με καταγραφικό) με «καρδιοσκόπιο» (αντίστοιχα, το σύστημα με οθόνη (παλαιότερα με καθοδικό σωλήνα, σήμερα με οθόνες LCD, Plasma κλπ.).

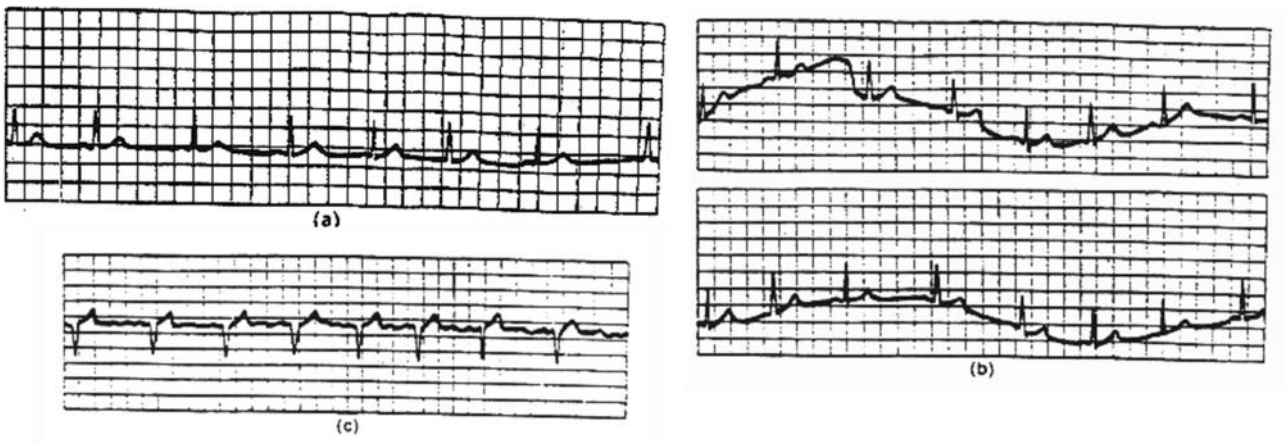
Μια τρίτη τέλος δυνατότητα για το σήμα του ΗΚΓ, αποτελεί η παραπέρα (ψηφιακή) επεξεργασία του και η αυτόματη αποτίμησή του, με τη βοήθεια Η/Υ. Διατίθενται ήδη στο εμπόριο τέτοια συστήματα, με το ανάλογο Decision Supporting Software, που χωρίς να υποκαθιστούν τον καρδιολόγο, βοηθούν στην «αντικειμενικότερη» και ταχύτερη διαγνωστική αξιοποίηση του σήματος, μέσα στα αντικειμενικά όρια που βάζει και η διακύμανση των βιολογικών δεδομένων.

Τα ακολουθούμενα βήματα, για την ψηφιακή επεξεργασία και αποτίμηση του ΗΚΓ, είναι τα ακόλουθα [18]:

- Ψηφιοποίηση του αναλογικού σήματος,
- Προετοιμασία του σήματος (απάλειψη των διακυμάνσεων της γραμμής του μηδενός - base line, απάλειψη των παρεμβολών της συχνότητας του δικτύου κλπ.).
- Εντοπισμός των δειγματοληφθέντων συμπλόκων PQRSTU.
- Ταξινόμηση των συνθέτων και επιλογή ενός αντιπροσωπευτικού κύκλου ή/και σύνθεση ενός «μέσου κύκλου», μέσω επιλεκτικής πρόσθεσης κυματομορφών (averaging), ανάλογα με τον επιδιωκόμενο διαγνωστικό στόχο.
- Εντοπισμός των κυμάτων P, T και U και εντοπισμός των ορίων για τα P, QRS και T. Ο εντοπισμός γίνεται συνήθως, μέσω της ανίχνευσης τοπικών μεγίστων (σημείων καμπής) των αριθμητικών τιμών των συναρτήσεων V(t) (απαγόμενο δυναμικό) και dV(t)/dt.
- Υπολογισμός των τιμών των σχετικών και απόλυτων ακρότατων (επάρματα) και εντοπισμός της θέσης τους, στις επιλεγμένες περιόδους καρδιακής δραστηριότητας.
- Υπολογισμός των παραμέτρων του ΗΚΓ (χρονική διάρκεια, πλάτη επαρμάτων κλπ.).
- Ανασύνθεση των κλειστών τροχιών του καρδιακού ανύσματος (διανυσματική αναπαράσταση) και μέτρηση των αντίστοιχων διανυσματικών παραμέτρων.
- Αξιολόγηση (ταξινόμηση) των τιμών, με βάση στατιστικά μοντέλα ή μοντέλα ασαφούς λογικής (fuzzy logic).
- Αντιστοίχιση των χαρακτηριστικών του ΗΚΓ, δηλαδή των κλάσεων ταξινόμησης των ευρημάτων, σε προετοιμασμένα κείμενα «διάγνωσης» και διαμόρφωση της τελικής αναφοράς.



Εικόνα 2.19 *Παλιάς τεχνολογίας τυπικά καταγραφικά ΗΚΓ: (a): Γραφίδα προσαρμοσμένη σε γαλβανόμετρο. (b): Καταγραφικό φωτεινής δέσμης. (c): Καταγραφικό συμβάντων και τυπικές καταγραφές ΗΚΓ [18]:*



Εικόνα 2.20 *(a): Κανονικό ΗΚΓ. (b): Διακυμαινομένη μηδενική γραμμή, λόγω κακής επαφής ή λόγω κίνησης του καλωδίου απαγωγής, με την αναπνοή. (c): Ακανόνιστη μηδενική γραμμή, λόγω ακαθάρτων ηλεκτροδίων ή λόγω ύπαρξης μεταλλικών σωματιδίων στο δέρμα, Μυϊκός τρόμος ψευδενδείξεις, λόγω βιοδυναμικών, προερχομένων από σκελετικούς μυς κλπ. [18]-[21].*

Εικόνα 2.21 *Η εξέλιξη της Καρδιογραφίας στα 115 χρόνια της ύπαρξής της, μέσα από 4 ενδεικτικές φωτογραφίες της τεχνολογίας της κάθε εποχής [22]-[25].*

Η εξέλιξη της μικρο-Ηλεκτρονικής, της Ιατρικής Πληροφορικής και του Διαδικτύου έχουν ανατρέψει την κατάσταση στο χώρο της επιτήρησης των Ηλεκτρικών Βιοσημάτων. Όμως, η λεπτομερής παρουσίαση των εξελίξεων αυτών, ξεφεύγει από την αποστολή αυτού του κεφαλαίου. Πλευρές αυτών των διεργασιών θα παρουσιασθούν κατά περίπτωση και πιο εξειδικευμένα σε πολλά από τα επόμενα κεφάλαια του παρόντος συγγράμματος.

2.8. Ηλεκτρεγκεφαλογραφία (ΗΕΓ, EEG)

Η ηλεκτρεγκεφαλογραφία (ΗΕΓ, EEG) αποτελεί, πρακτικά, μια μέθοδο μέτρησης της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου. Στο βαθμό που οι κλινικές μετρήσεις ΗΕΓ προέρχονται από ηλεκτρόδια που είναι τοποθετημένα στην επιφάνεια του τριχωτού της κεφαλής, οι κυματομορφές, οι οποίες προκύπτουν, αντιπροσωπεύουν την κατά προσέγγιση συνισταμένη (άθροισμα) των δυναμικών, τα οποία προέρχονται, από ένα εξαιρετικά μεγάλο βαθμό νευρικών κυττάρων, στην κοντινή στα ηλεκτρόδια περιοχή.

Ενώ το δυναμικό ηρεμίας ενός νευρικού κυττάρου φτάνει τα 70 mV, τα ανιχνευόμενα δυναμικά στην επιφάνεια της κεφαλής, είναι της τάξης των 10 - 100 μV, έχουν ακανόνιστες κυματομορφές και συχνότητες από 1 - 100 Hz. Η εξασθένηση του δυναμικού οφείλεται, προφανώς, στους ιστούς, οι οποίοι μεσολαβούν (μήνιγγες,εγκεφαλικό υγρό, κρανιακά οστά, κλπ.).

Τα ηλεκτρόδια απαγωγής, καθορίζονται με τα γενικά κριτήρια απαγωγής βιοηλεκτρικών σημάτων, που εξετάστηκαν σε σχετικό αυτοδύναμο κεφάλαιο. Η απαγωγή μπορεί να είναι διπολική ή μονοπολική.

Στις κλινικές μετρήσεις, χρησιμοποιούνται επιφανειακά ή υποδερμικά ηλεκτρόδια και ως ηλεκτρόδιο αναφοράς (γείωση), χρησιμοποιούμε ένα ηλεκτρόδιο συνδεδεμένο στο αυτί.

Για να βελτιωθεί η ζεύξη των ιοντικών δυναμικών, στην είσοδο της μετρητικής διάταξης, τα ηλεκτρόδια καλύπτονται με κατάλληλη ηλεκτρολυτική αλοιφή.

Η τοποθέτηση των ηλεκτροδίων στο κρανίο υπαγορεύεται από τις απαιτήσεις της μέτρησης που πρόκειται να γίνει. Για τις διαγνωστικές μετρήσεις του EEG, χρησιμοποιείται ένα σύστημα τοποθέτησης ηλεκτροδίων που έχει γίνει διεθνώς αποδεκτό (Ten-Twenty Electrode Placement System, International Federation of Societies for Electroencephalography and Clinical Neurophysiology). Το σύστημα αυτό, βασίζεται σε μια κατανομή των ηλεκτροδίων μεταξύ του 10 και 20%, της απόστασης ανάμεσα σε καθορισμένα σημεία του κρανίου. Στο ηλεκτρογκεφαλογράφημα διακρίνουμε τέσσερις τυπικές κυματομορφές:

Τύπος Κύματος	**Συχνότητα (Hz)**	**Πλάτος (μV)**	**Λειτουργία**
α	8 - 13	<30	Ηρεμία, ησυχία
β	14 - 32	<30	Δραστηριότητα, σκέψη
δ	1 - 4	<200	Ύπνος
θ	4 - 7	<100	Άγχος, ψυχικές διαταραχές

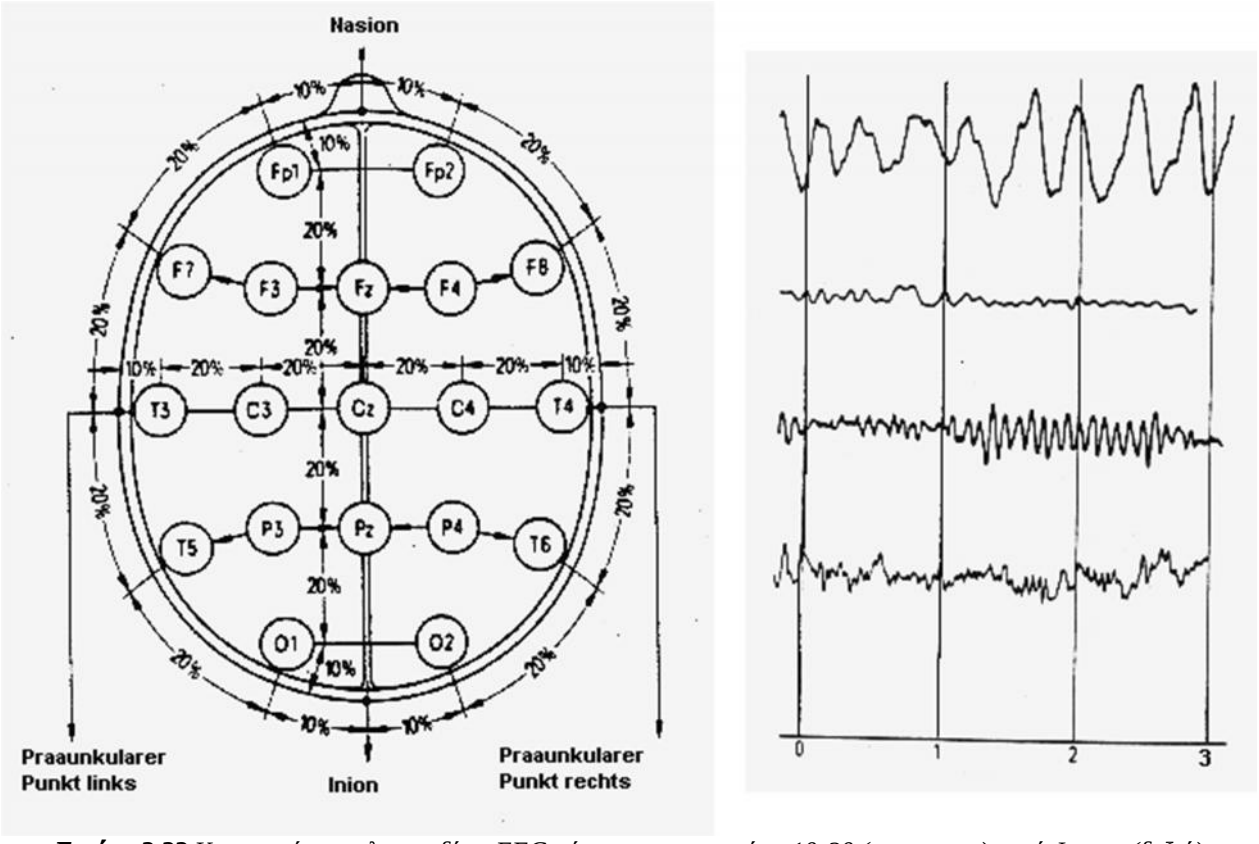
Πίνακας 2.2 *Οι τέσσερις τυπικές κυματομορφές του Ηλεκτρεγκεφαλογραφήματος.*

Η συχνότητα των κυματομορφών του ΗΕΓ, εξαρτάται από το βαθμό ωριμότητας και το επίπεδο δραστηριότητας του εγκεφάλου.

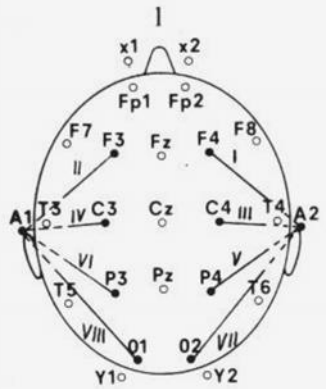
Σε ένα κανονικό ηλεκτρεγκεφαλογράφημα, πρέπει να υπάρχει συμμετρία, μεταξύ των κυματομορφών του αριστερού και του δεξιού ημισφαιρίου του εγκεφάλου, δηλαδή, πρέπει οι συχνότητες και τα πλάτη τους, κατά προσέγγιση, να συμπίπτουν.

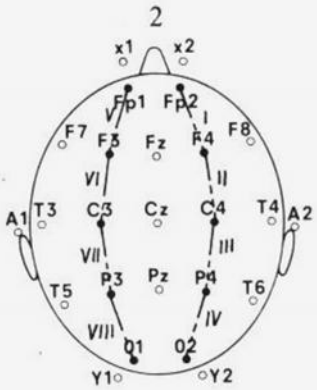
Υποκείμενο	**Κύματα**
Παιδιά	κυρίως δ και θ
Ενήλικες	κυρίως α και β
Εγρήγορση	κυρίως α και β
Ύπνος ή νάρκωση	κυρίως δ και θ

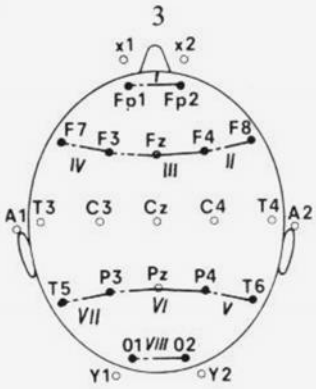
Πίνακας 2.3 *Η συχνότητα των κυματομορφών του ΗΕΓ ανάλογα με το υπό εξέταση υποκείμενο.*



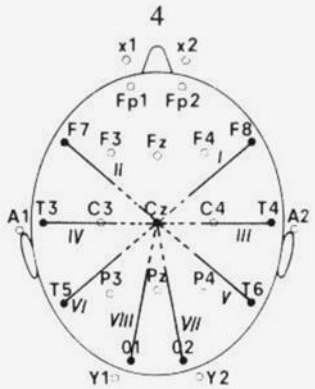
Εικόνα 2.22 *Κατανομή των ηλεκτροδίων EEG σύμφωνα με το σχήμα 10-20 (ten-twenty) κατά Jasper (δεξιά) [Jasper,1958] και οι βασικές κυματομορφές ΗΕΓ, κατά αύξουσα συχνότητα: δ: < 4 Hz, θ: 4-8 Hz, α: 8-13 Hz, β: > 13 Hz [26].*

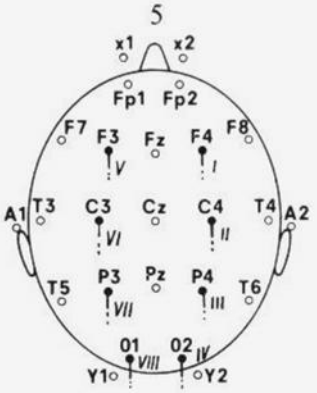






Referenzableitung gegen linkes und rechtes Ohr		Bipolare Längsreihe		Bipolare Querreihe	
Kanal	Elektroden	Kanal	Elektroden	Kanal	Elektroden
I	F4 – A2	I	Fp2 – F4	I	Fp2 – Fp1
II	F3 – A1	II	F4 – C4	II	F8 – F4
III	C4 – A2	III	C4 – P4	III	F4 – F3
IV	C3 – A1	IV	P4 – 02	IV	F3 – F7
V	P4 – A2	V	Fp1 – F3	V	T6 – P4
VI	P3 – A1	VI	F3 – C3	VI	P4 – P3
VII	02 – A2	VII	C3 – P3	VII	P3 – T5
VIII	01 – A1	VIII	P3 – 01	VIII	02 – 01





Referenzableitung gegen C_z		Indifferente Ableitung	
Kanal	Elektroden	Kanal	Elektroden
I	F8 – Cz	I	F4 – Ind.
II	F7 – Cz	II	C4 – Ind.
III	T4 – Cz	III	P4 – Ind.
IV	T3 – Cz	IV	02 – Ind.
V	T6 – Cz	V	F3 – Ind.
VI	T5 – Cz	VI	C3 – Ind.
VII	02 – Cz	VII	P3 – Ind.
VIII	01 – Cz	VIII	01 – Ind.

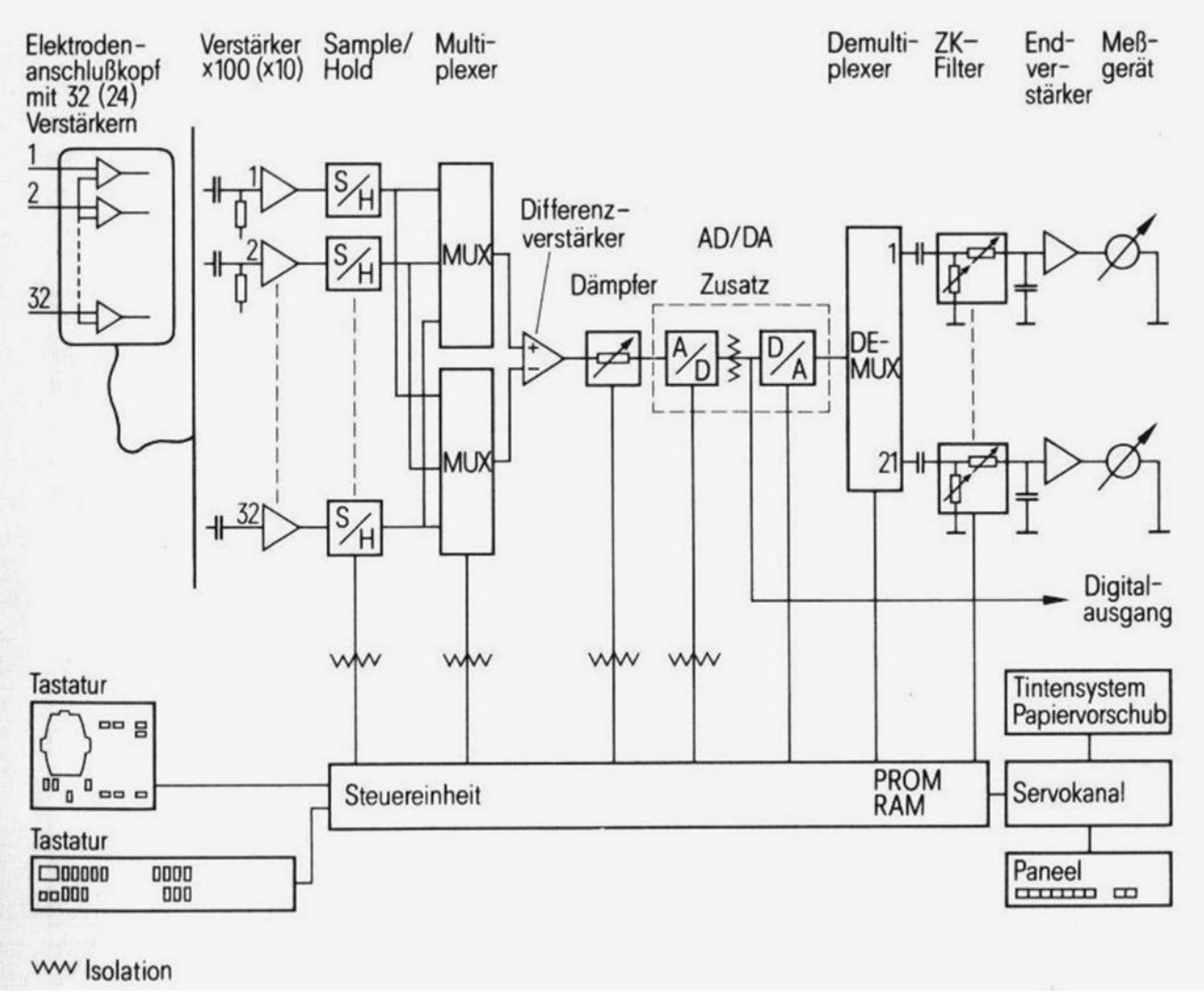
Εικόνα 2.23 *Παραδείγματα συνδυασμών απαγωγής ΗΕΓ για μια συσκευή 8 διαύλων [27].*

Αποκλίσεις, π.χ. του πλάτους, της τάξης του 30% θεωρούνται παθολογικές. Η σύγκριση των πλατών μπορεί να γίνει, είτε άμεσα (με το μάτι), είτε με σύγκριση των φασμάτων ισχύος, των κατά Fourier μετασχηματισμένων κυματομορφών. Οι τιμές μιας σειράς βιοχημικών παραμέτρων του αίματος (π.χ. γλυκόζη, οξυγόνο, ACTH κλπ.), επηρεάζουν τη μορφή των εγκεφαλικών κυμάτων.

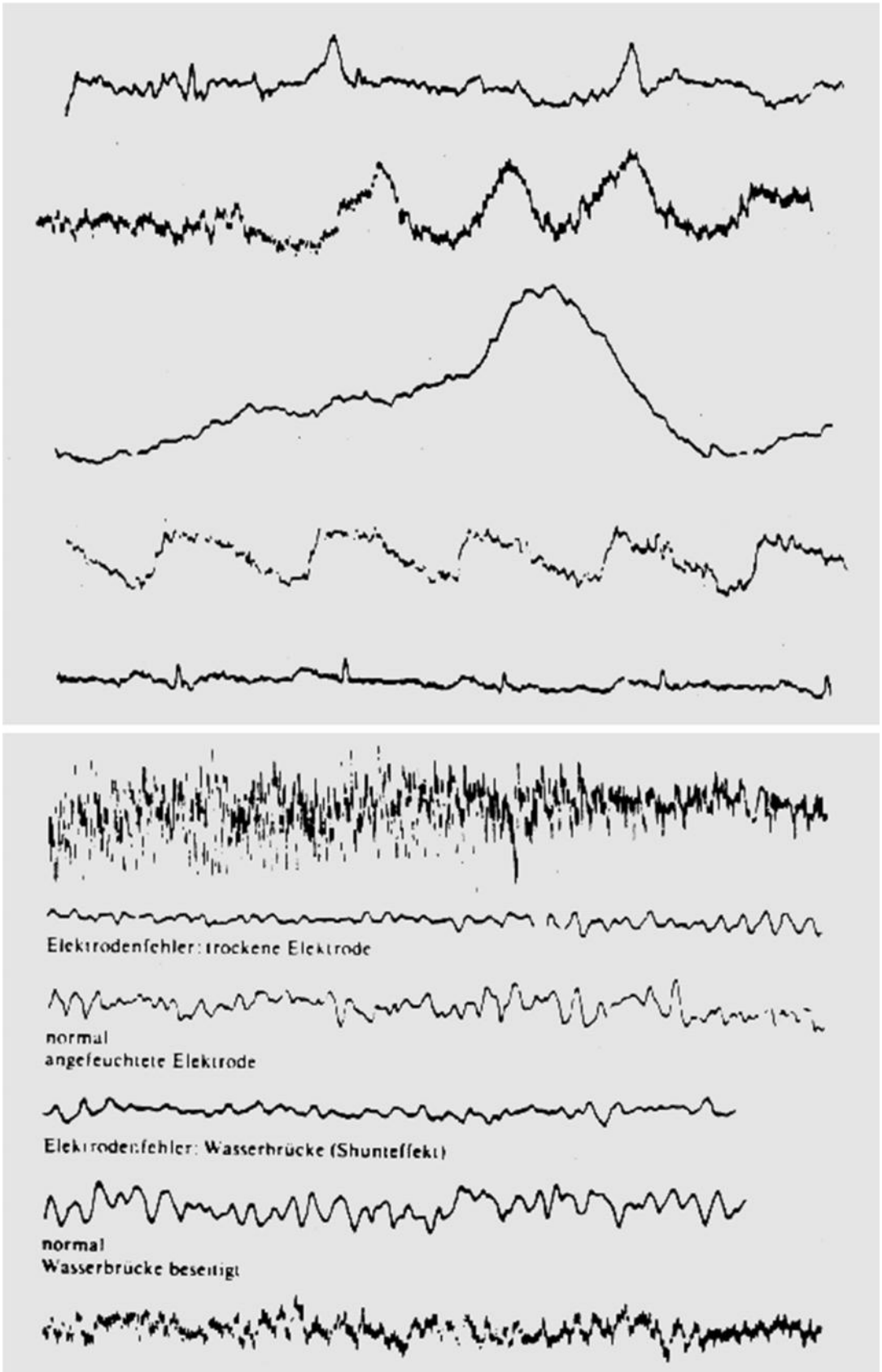
Λόγω των πολύ χαμηλού επιπέδου σημάτων εισόδου, ένα σύστημα Ηλεκτρεγκεφαλογραφίας, θα πρέπει να διαθέτει ενισχυτές πολύ υψηλής ποιότητας, με πολύ καλό λόγο απόρριψης κοινού σήματος (Common Mode Rejection Ratio, CMRR).

Τα περισσότερα συστήματα ΗΕΓ, έχουν τη δυνατότητα επιλογής κατάλληλων άνω και κάτω ορίων συχνοτήτων για κάθε κανάλι (παράθυρα). Μέσω αυτών, είναι δυνατόν να μειωθεί ο θόρυβος και οι αλληλεπιδράσεις από την καταγραφή. Υπάρχει, όμως, ο κίνδυνος, μέσω υπερβολικής διήθησης, να αλλοιωθεί η κυματομορφή του ΗΕΓ.

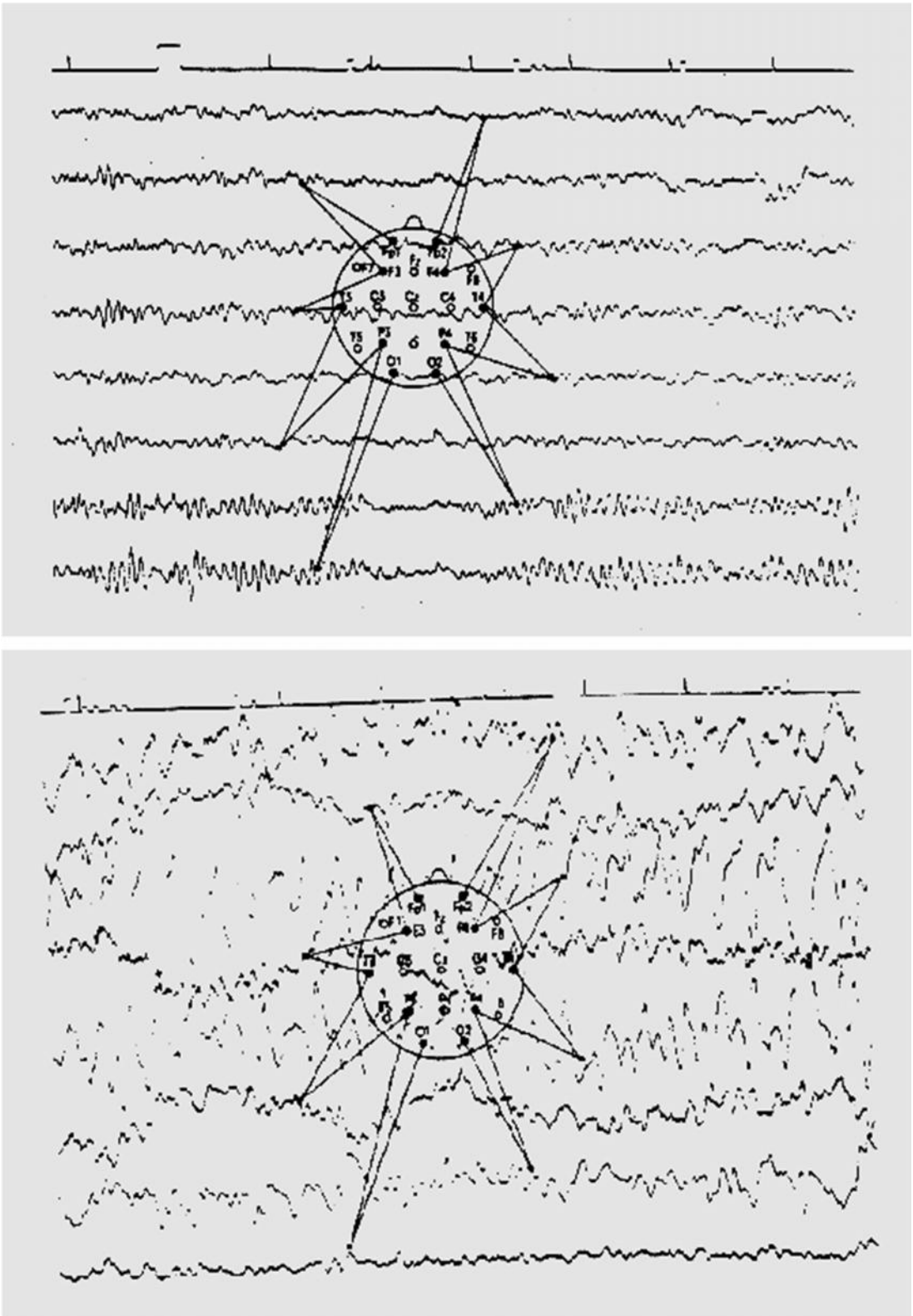
Για να μειωθεί η επίδραση των μεταβολών της αντίστασης επαφής των ηλεκτροδίων, οι ενισχυτές ΗΕΓ έχουν πολύ μεγάλη σύνθετη αντίσταση εισόδου, μεγαλύτερη των 10 ΜΩ. Για την ταυτόχρονη καταγραφή σημάτων ΗΕΓ από διάφορες περιοχές του εγκεφάλου, απαιτείται ένας μεγάλος αριθμός καναλιών. Στο εμπόριο κυκλοφορούν συστήματα με 4,8,16,24 και 32 και περισσότερα κανάλια, ανάλογα με την αποστολή τους. Ένα σημαντικό τμήμα του ηλεκτρεγκεφαλογράφου, είναι η περίπλοκη «κονσόλα», η οποία επιτρέπει την σύνδεση δύο τυχόντων ηλεκτροδίων, σε ένα από τα κανάλια του συστήματος, με τη βοήθεια ενός συστήματος πολυπλεξίας. Η κονσόλα επιτρέπει επίσης την εφαρμογή σημάτων βαθμονόμησης σε όλα τα κανάλια, για την βαθμονόμηση της συσκευής. Σαν σήμα βαθμονόμησης χρησιμοποιείται συνήθως μια συνεχής τάση της τάξης των μV.



Εικόνα 2.24 *Σχηματικό διάγραμμα ενός ηλεκτρεγκεφαλογράφου 32 διαύλων. S/H: δειματοληψία, MUX: Πολυπλεξία, AD/DA :αναλογικός ψηφιακός/ψηφιακός αναλογικός μετατροπέας, DEMUX: Αποπολυπλεξία [27].*



Εικόνα 2.25 *Τυπικές μορφές διαταραχών EEG και οι αιτίες από τις οποίες προκαλούνται. Από πάνω: α: Κίνηση βλεφάρων, β: Κίνηση οφθαλμών + 50 Hz, γ: Ιδρώτας, δ: Σφυγμός, ε: ΗΚΓ, στ: ΗΜΓ, ζ: ξηρό & κανονικό ηλεκτρόδιο, η: γέφυρα (shunt) νερού και κανονικό ηλεκτρόδιο, θ: επίδραση στο ηλεκτρόδιο (επαγωγικά ή χωρητικά) Εναλασσόμενου ρεύματος και κανονικό, χαλασμένο καλώδιο [27].*



Εικόνα 2.26 *Παράδειγμα ενός κανονικού (άνω) και ενός παθολογικού (κάτω) εγκεφαλογραφήματος. Πιθανή ύπαρξη όγκου στην περιοχή του ηλεκτροδίου T_4 [27].*

Η αποτύπωση στο χαρτί των κυματομορφών πραγματοποιείται από ένα πολυδιαυλικό καταγραφικό, με μια γραφίδα ανά κανάλι, ενώ η ταχύτητα προώθησης του χάρτου καταγραφής κυμαίνεται από 30 - 60 mm/s. Μια συνεχής παρουσίαση του EEG σε καθοδικό σωλήνα (παλμογράφου πολλαπλών ιχνών) είναι δυνατή και χρησιμοποιείται κυρίως σε ειδικές περιπτώσεις νευροχειρουργικής.

Πολύ σημαντική προϋπόθεση, για την επιτυχή διεξαγωγή του ηλεκτρεγκεφαλογραφήματος, είναι η κατάλληλη προετοιμασία του ασθενούς, δηλαδή, η εξασφάλιση της ψυχολογικής ηρεμίας του, σε ειδικές περιπτώσεις με τη βοήθεια ηρεμιστικού, η κατάλληλη τοποθέτησή του, η πλύση του τριχωτού της κεφαλής πριν την εξέταση ή ο τοπικός καθαρισμός του με αλκοόλη και, κυρίως, η προσεκτική τοποθέτηση, σύνδεση και έλεγχος των ηλεκτροδίων.

Η διαγνωστική αξία της Ηλεκτρεγκεφαλογραφίας είναι σημαντική για την Νευρολογία, Νευροχειρουργική, Ψυχιατρική και Παιδιατρική. Η μέθοδος δεν επιβαρύνει τον ασθενή και είναι εντελώς ακίνδυνη. Ιδιαίτερη αξία έχει η μέθοδος στη διάγνωση της επιληψίας, της φωτοευαισθησίας, όγκων του εγκεφάλου και επιπτώσεων διαφόρων κρανιακών κακώσεων.

Για τη σωστή, όμως, αξιολόγηση των παρεχομένων πληροφοριών, προϋπόθεση είναι η απαγωγή και επεξεργασία ενός σήματος ελεύθερου από παρασιτικά σήματα και ψευδενδείξεις (artefacts).

Ο διαχωρισμός του χρήσιμου σήματος από τα παρασιτικά είναι συχνά δύσκολος. Παρασιτικά είναι τα σήματα, που προέρχονται από οποιαδήποτε άλλη πηγή, πλην του εγκεφάλου. Αυτά μπορεί να είναι άλλα βιοσήματα (π.χ.ΗΚΓ, ΗΜΓ), σήματα από κακή εφαρμογή των ηλεκτροδίων ή τέλος σήματα από εξωτερικές πηγές διαταραχής.

Για την αποφυγή επιδράσεων, ιδιαίτερα από το περιβάλλον, είναι πολύ σημαντική η επιλογή του χώρου, που θα εγκατασταθεί το σύστημα του ΗΕΓ. Ο χώρος πρέπει να είναι ευχάριστος, ώστε να μην επηρεάζει δυσμενώς τον ασθενή, να μπορεί να σκοτεινιάζει, να είναι ακουστικά απομονωμένος κλπ.

Θα πρέπει επίσης, ο χώρος να ευρίσκεται όσο το δυνατόν μακρύτερα από ηλεκτρομαγνητικές πηγές διαταραχής (π.χ. συσκευές με ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία υψηλής συχνότητας, από ισχυρούς κινητήρες κλπ.).

Σε περίπτωση που παρ’ όλα αυτά εμφανίζονται διαταραχές, πρέπει να παρθούν πρόσθετα μέτρα ηλεκτρομαγνητικής θωράκισης του χώρου ή της πηγής της διαταραχής. Η θωράκιση μπορεί να είναι φύλλα καλύψεως δαπέδου με στρώμα αλουμινίου, ατσάλινες σωλήνες για τη θωράκιση αγωγών ισχυρών ρευμάτων, ειδικά φίλτρα για τις υπό θωράκιση συχνότητες ή ακόμα και μια ιδιαίτερα δαπανηρή κατασκευή κλωβού Faraday για ολόκληρο το χώρο.

Σε καινούργια νοσοκομεία ή πτέρυγες, απαιτείται να παίρνονται υπόψη οι παραπάνω παράγοντες και να ενσωματώνονται προληπτικά κατά περίπτωση τα κατάλληλα προφυλακτικά μέτρα, ιδιαίτερα σε χειρουργεία εφοδιασμένα με σύστημα καταγραφής EEG (Νευροχειρουργική).

2.9. Προκλητά Δυναμικά

Συχνά στην ηλεκτρεγκεφαλογραφία, θέλοντας να πάρουμε πληροφορίες για τη λειτουργική κατάσταση κάποιων εγκεφαλικών κέντρων, χρησιμοποιούμε την ακόλουθη μέθοδο:

Μέσα από οπτικά, ακουστικά ή σωματικά εξωτερικά ερεθίσματα, προκαλούμε τη δημιουργία, ως απόκριση στα ερεθίσματα, προκλητών δυναμικών (evoked potentials).

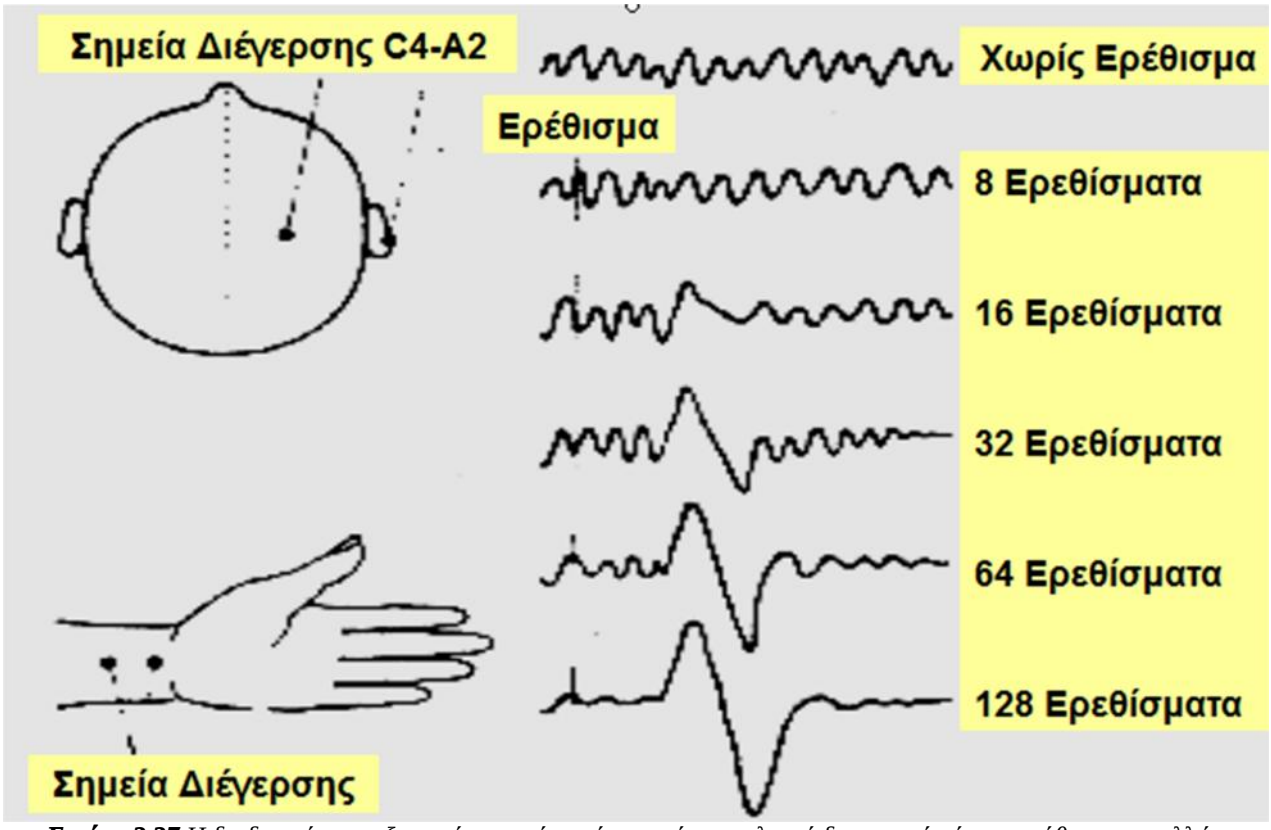
Ως γεννήτριες τέτοιων ερεθισμάτων, μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορα σχήματα, που προβάλλονται σε οθόνες (video CRT), αναλαμπές από λυχνία, ηχητικά σήματα, μέσω ακουστικών, μικρής διάρκειας ηλεκτρικές διεγέρσεις στα άκρα, ψυχρο - ή θερμοδιακλυσμοί κλπ.

Το δυναμικό, το οποίο προκαλείται από ένα μεμονωμένο ερέθισμα, δεν είναι δυνατό να παρατηρηθεί στο ΗΕΓ, γιατί επικαλύπτεται από την αυθόρμητη ηλεκτρική δραστηριότητα. Το δυναμικό καθίσταται ανιχνεύσιμο, μόνον με την εφαρμογή ενός συστήματος εξαγωγής μέσου όρου (Averager).

Μέσω της περιοδικής επανάληψης του ερεθίσματος και της ακόλουθης εμφάνισης του σήματος, δηλαδή, του προκλητού δυναμικού, στην ίδια χρονική απόσταση από το ερέθισμα και με την ίδια συμπεριφορά φάσης, γίνεται δυνατόν, να αθροιστούν τα σήματα - αποκρίσεις στο σκανδαλισμό του ερεθίσματος και έτσι να διαχωριστούν από το μη περιοδικό θόρυβο του «αυθόρμητου» ΗΕΓ.

Ανάλογα με τη μέθοδο, το ερέθισμα επαναλαμβάνεται 150 - 250 φορές (οπτικό), 1000 - 2000 φορές (ακουστικό) και 128 - 256 φορές (ηλεκτρικό). Το αντίστοιχο προκλητό δυναμικό, εμφανίζεται μετά μερικά ms μέχρι 0.5 s.

Η συστηματική μελέτη των διαφόρων περιοχών και μορφών ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου, είναι δυνατόν να παρουσιαστεί με πιο παραστατικό και πλουσιότερο σε διαγνωστικές πληροφορίες τρόπο, αν τα πρωτογενή σήματα υποστούν επεξεργασία (signal processing), με διάφορους τελεστές.

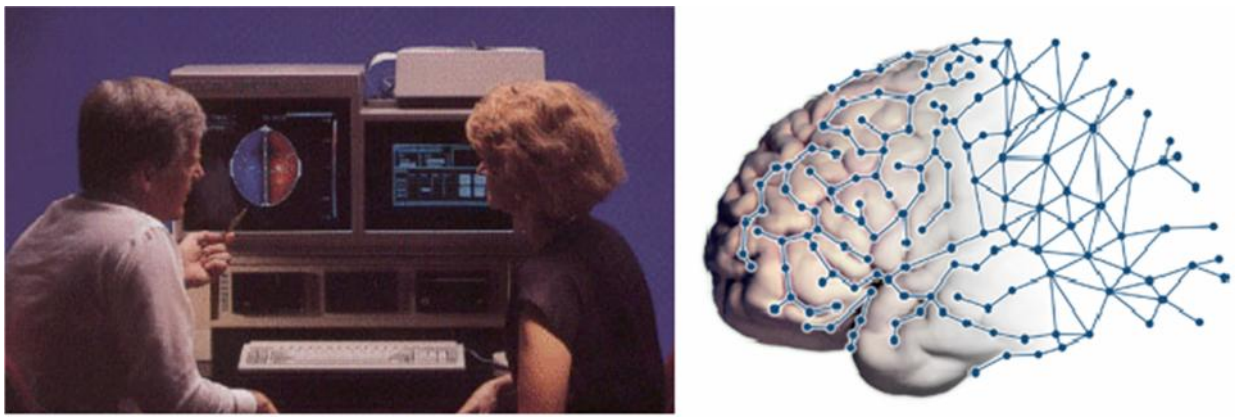


Εικόνα 2.27 *Η διαδικασία της εξαγωγής του μέσου όρου ενός προκλητού δυναμικού μέσω της άθροισης πολλών ερεθισμάτων ώστε να καταστεί ορατή η απόκριση στο ΗΕΓ.[28]-[30].*

2.10. Χαρτογράφηση του Εγκεφάλου

Η χαρτογράφηση του Εγκεφάλου είναι ένα σύνολο από τεχνικές και μεθόδους της Νευρο-επιστήμης, που βασίζεται στη χαρτογράφηση των βιολογικών, ποσοτικών ή ποιοτικών, χαρακτηριστικών ή/και ιδιοτήτων του εγκεφάλου, μέσω διάφορων μορφών χωρικών αναπαραστάσεών του (οιονεί χαρτών).

Ως χαρτογράφηση του εγκεφάλου ορίζεται περαιτέρω και η μελέτη της ανατομίας και της λειτουργίας του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού μέσω της χρήσης Ιατρικής Απεικόνισης, συμπεριλαμβανομένων και των ενδο-εγχειρητικών, μικροσκοπικών, ενδοσκοπικών και πολυ- τροπικών μορφών απεικόνισης. Για παράδειγμα περιλαμβάμονται η Ανοσοϊστοχημεία, η Μοριακή και Οπτο-γενετική προσέγγιση, η χρήση Βλαστοκυττάρων, η Κυτταρική Βιολογία κλπ.



Εικόνα 2.28 *Η διαδικασία της εξαγωγής του μέσου όρου ενός προκλητού δυναμικού μέσω της άθροισης πολλών ερεθισμάτων ώστε να καταστεί ορατή η απόκριση στο ΗΕΓ.[28]-[31].*

Εδώ θα περιορισθούμε σε μια μόνο πλευρά της χαρτογράφησης του εγκεφάλου, η οποία βασίζεται στην ανίχνευση, στην αλγοριθμική επεξεργασία και στην παρουσίαση της ηλεκτρικής εγκεφαλικής δραστηριότητας.

Η προκύπτουσα απεικόνιση του εγκεφάλου, παρουσιάζει έναν χάρτη της ηλεκτρικής εγκεφαλικής δραστηριότητας, όπως π.χ. του πλάτους ενός προκλητού δυναμικού (χαρτογράφηση εγκεφάλου, brain mapping), εξαιρετικά χρήσιμης για την κατά το δυνατόν απαλλαγμένη από υποκειμενικότητα διαγνωστική του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος.

Εικόνα 2.29 *Το πρόγραμμα "Brain Activity Map project" (BAM) βάζει ως στόχο, ο Χάρτης της εγκεφαλικής δραστηριότητας που θα προκύψει από το έργο αυτό, να οδηγήσει στην ανασυγκρότηση της πλήρους καταγραφής της νευρωνικής δραστηριότητας, σε όλα τα νευρωνικά κυκλώματα. Το μεγαλύτερο τέτοιο πρόγραμμα στο κόσμο, που στηρίζεται από τον Πρόεδρο των ΗΠΑ Barack Obama επιδιώκει να κατανοηθούν οι θεμελιώδεις φυσιολογικές και παθολογικές διαδικασίες του εγκεφάλου [Photo: V. Yakobchuk / Fotolia.com] [32].*

2.11. Ηλεκτρομυογραφία (ΗΜΓ, EMG)

Η μηχανική δραστηριότητα των μυών του σώματος συνδέεται, όπως και στην περίπτωση του μυοκαρδίου, με ηλεκτρική δραστηριότητα. Κάτω από τον όρο Ηλεκτρομυογραφία, εννοούμε την απαγωγή με επιφανειακά ή βελονοειδή ηλεκτρόδια, την ενίσχυση, επεξεργασία και καταγραφή της βιοηλεκτρικής δραστηριότητας των μυών, για διαγνωστικούς σκοπούς.

Το πλάτος του σήματος από τους μυς, είναι της τάξης μερικών εκατοντάδων μV και η συχνότητα του κυμαίνεται από 5 - 1000 Hz, με ένα μέγιστο έντασης στα 150 - 300 Hz. Το σήμα παράγεται στις μυϊκές ίνες, οι οποίες νευρώνονται από τις κινητικές νευρικές ίνες (κινητικές μονάδες). Μια κινητική νευρική ίνα, νευρώνει μέχρι 1000 μυϊκές ίνες.

Το ΗΜΓ είναι ένα αθροιστικό δυναμικό, που προκύπτει από την επικάλυψη των βιοδυναμικών πολλών κινητικών μονάδων. Το εύρος του σήματος του ΗΜΓ, είναι τόσο μεγαλύτερο, όσο πλησιέστερα στις ενεργοποιούμενες μυϊκές ίνες ευρίσκεται το ηλεκτρόδιο απαγωγής και όσο περισσότερες ίνες συνεισφέρουν στο σήμα.

Σε κάθε μια μυϊκή ίνα, καταλήγει ένα νευρικό κλωνίο, που προέρχεται από μια κινητική νευρική ίνα και σχηματίζει μια ειδική σύναψη, η οποία καλείται τελική κινητική πλάκα. Εκεί μεταδίδεται η νευρική διέγερση προς τη μυϊκή ίνα, προκαλώντας τη διέγερση και τη συστολή της.

Η τελική κινητική πλάκα, είναι δηλαδή το σημείο, στο οποίο το νευρικό κύτταρο μεταδίδει το ερέθισμα στο αντίστοιχο μυϊκό κύτταρο για την έναρξη της συστολής. Η νευρική ώση φθάνει, μέσω των νευρικών απολήξεων, μέχρι την τελική κινητική πλάκα. Στην τελική κινητική πλάκα το νευρικό και το μυϊκό κύτταρο δεν έρχονται σε επαφή. Μεσολαβεί ένα χάσμα μεταξύ τους που ονομάζεται συναπτική σχισμή. Η Ακετυλοχολίνη είναι ο φυσιολογικός Νευρομεταβιβαστής στις νευρομυϊκές συνάψεις. Με κάθε νευρικό ερέθισμα εκκρίνονται από το νευρικό κύτταρο κοκκία, που περιέχουν Ακετυλοχολίνη, η οποία διαχέεται μέσα

στη συναπτική σχισμή. Στη μεμβράνη του μυϊκού κυττάρου υπάρχουν οι αντίστοιχοι υποδοχείς της Ακετυλοχολίνης. Με τη δέσμευση της ακετυλοχολίνης από τους υποδοχείς της, έχουμε τη γένεση ηλεκτρικού ερεθίσματος στο μυϊκό κύτταρο. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται η έναρξη της μυϊκής συστολής.

Η χρονική διάρκεια δράσης της Ακετυλοχολίνης είναι ελάχιστη. Σύντομα δεσμεύεται από το ένζυμο Ακετυλοχολινεστεράση, που υπάρχει μέσα στη συναπτική σχισμή και διασπάται. Με την άφιξη νέου νευρικού ερεθίσματος, επαναλαμβάνεται η ίδια διαδικασία. Αυτός είναι ο τρόπος με τον οποίο το νευρικό σύστημα ελέγχει τη συστολή των μυών του σώματος, δηλαδή την κίνηση.

Η μυϊκή ίνα περιέχει ινίδια δύο διαφορετικών πρωτεινών, της Μυοσίνης και της Ακτίνης. Με την μετάδοση της νευρικής διέγερσης, τα ινίδια κινούνται το ένα μέσα στο άλλο (ως χτένι) και ως μακροσκοπικό αποτέλεσμα, έχουμε τη συστολή της μυϊκής ίνας και στη συνέχεια ολόκληρου του μυός.

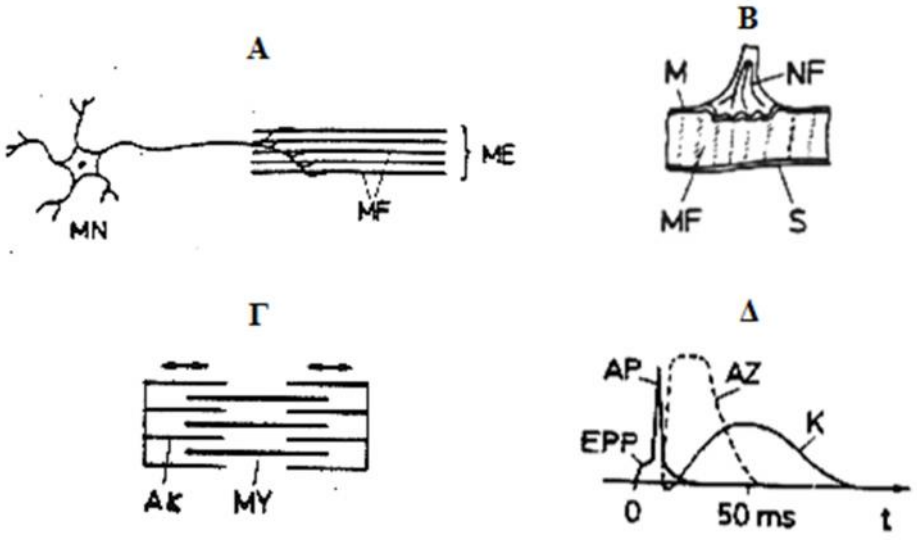
Για την απαγωγή των βιοδυναμικών των μυώνων, χρησιμοποιούμε συνήθως βελονοειδή ηλκτρόδια. Διακρίνουμε διάφορους τύπους βελονοειδών ηλεκτροδίων:

<u>*Ομόκεντρα βελονοειδή ηλεκτρόδια (ομοαξονικά):*</u> Χρησιμοποιούνται πολύ συχνά στην ηλεκτρομυογραφία. Στο εμπόριο κυκλοφορούν διαφόρων μορφών, μήκων και διαμέτρων ηλεκτρόδια, μερικά από τα οποία, μπορούν να κλιβανίζονται για αποστείρωση.

Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα ηλεκτρόδια έχουν διαμέτρους εξωτερικά 0.65 ή 0.43 mm. Αποτελούνται από μια κοινή βελόνα από ευγενή (ανοξείδωτο) χάλυβα, η οποία περιέχει ένα πυρήνα από νήμα πλατίνας, εγκιβωτισμένο σε αραλδίτη, ώστε να απομονώνεται από το εξωτερικό περίβλημα. Το μυϊκό δυναμικό δράσης απάγεται ανάμεσα στην κορυφή του νήματος πλατίνας και το εξωτερικό περίβλημα, το οποίο παίζει το ρόλο «αδιάφορου» ηλεκτροδίου. Ένα διπολικό θωρακισμένο καλώδιο, οδηγεί το σήμα, στην είσοδο του ενισχυτή.

<u>*Διπολικά βελονοειδή ηλεκτρόδια:*</u> Τα ηλεκτρόδια αυτά χρησιμοποιούνται σπανιότερα. Η βελόνα περιέχει δύο νήματα πλατίνας, μονωμένα τόσο μεταξύ τους, όσο και από την βελόνα. Η απαγωγή είναι επιλεκτική.

Για μια απόσταση 0.5 mm ανάμεσα στα ηλεκτρόδια, το απαγόμενο βιοδυναμικό έχει μικρότερη διάρκεια και πλάτος, απ' ότι το απαγόμενο με το ομοαξονικό ηλεκτρόδιο. Τα διπολικά ηλεκτρόδια χρησιμοποιούνται τόσο για απαγωγή όσο και για διέγερση.



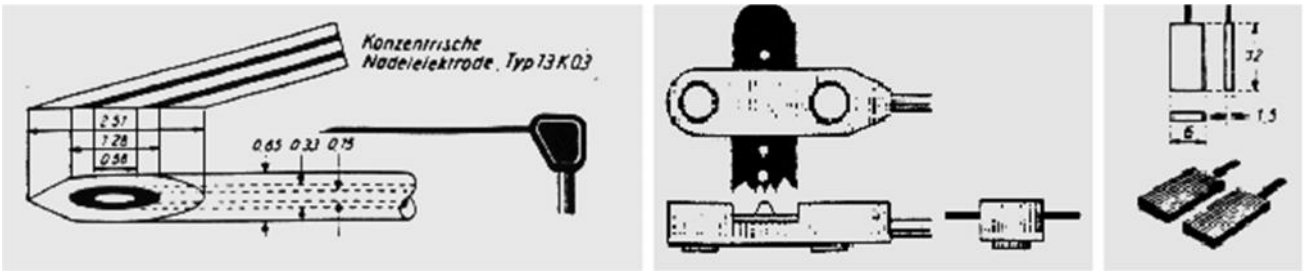
Εικόνα 2.30 *α) Σχηματική παράσταση μιας κινητικής μονάδας ΜΕ. ΜΝ: κινητικό νευρικό κύτταρο και νευρικές ίνες που νευρώνουν τις μυϊκές ίνες MF. β) Δομή της τελικής κινητικής πλάκας, δηλαδή της θέσης σύνδεσης ανάμεσα στις νευρικές και μυϊκές ίνες. NF: νευρικές ίνες, MF: μυϊκές ίνες, M: μεμβράνη, S: σαρκείλημα (όριο, μεμβράνη ανάμεσα στην ίνα και το περιβάλλον). γ) Δομή ενός μυϊκού ινιδίου, ως συστατικού μέρους μιας μυϊκής ίνας, ΑΚ:ακτίνη, ΜΥ:μυοσίνη. δ) Χρονική εξέλιξη του βιοδυναμικού, της μηχανικής σύσπασης και της έκλυσης θερμότητας, για μια μυϊκή ίνα. EPP: Δυναμικό τελικής κινητικής πλάκας, AP: βιο-δυναμικό, AZ: ενεργός κατάσταση (έκλυση θερμότητας), K: σύσπαση [33].*

<u>*Μονοπολικά ηλεκτρόδια:*</u> Ένα ηλεκτρόδιο τοποθετείται στην προς εξέταση περιοχή, ενώ ένα δεύτερο όμοιο ηλεκτρόδιο τοποθετείται στη γύρω περιοχή, ως «αδιάφορο» ηλεκτρόδιο. Στα ηλεκτρόδια αυτά, η

μόνωση φτάνει μέχρι την αιχμή σχεδόν. Ως «αδιάφορο», μπορεί να χρησιμοποιηθεί και επιφανειακό ηλεκτρόδιο (επίπεδο), στην επιφάνεια του προς εξέταση άκρου.

Πολλαπλά ηλεκτρόδια: Μέσα σε μια κοίλη μακριά βελόνα βρίσκονται μέχρι 14 μονωμένα μεταξύ τους ηλεκτρόδια, που εξέρχονται από το τοίχωμα της βελόνας. Για τη σύνδεσή τους με τον ενισχυτή, απαιτείται ένα ιδιαίτερο σύστημα επιλογής ηλεκτροδίων για να γίνεται δυνατή μια ταχεία σύνδεσή τους με την/τις είσοδο/-ους του ενισχυτή. Τα ηλεκτρόδια αυτά απαιτούν σύστημα με 3 - 4 κανάλια.

Διπολικά επιφανειακά ηλεκτρόδια απαγωγής: Αποτελούνται από 2 μικρούς επίπεδους δίσκους από ψευδάργυρο. Για να εφαρμοστούν επαλείφονται με αλοιφή ηλεκτρολυτών και στερεώνονται με κολλητική ταινία (π.χ. λευκοπλάστη, αυτοκόλλητο δίσκο κλπ.) στο δέρμα. Χρησιμοποιούνται κυρίως για την απαγωγή βιοσημάτων απαντητικών σε ερεθίσματα διέγερσης.



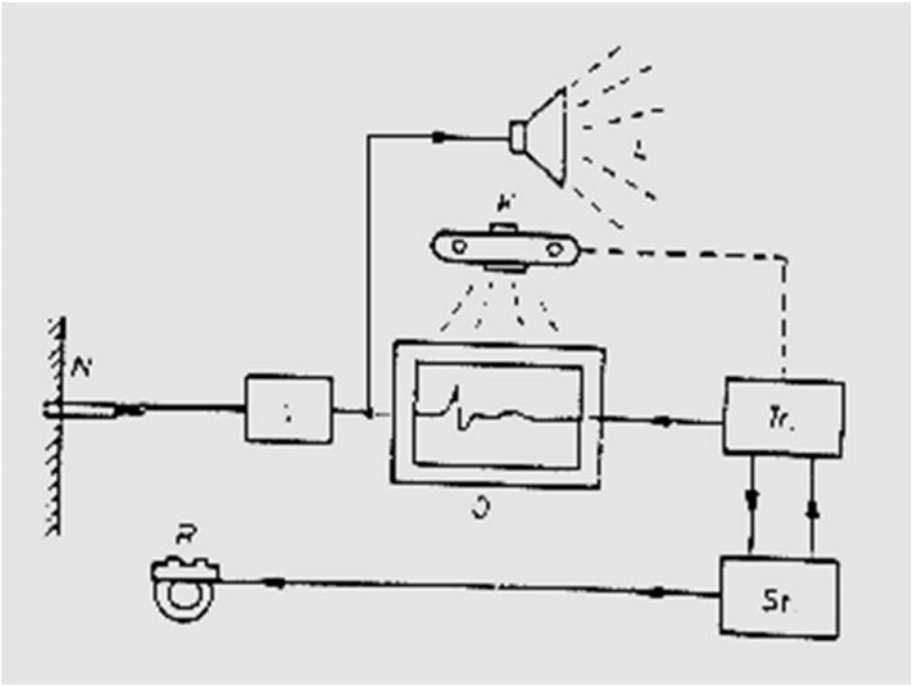
Εικόνα 2.31 *Αριστερά: Ομόκεντρο Διπολικό ηλεκτρόδιο απαγωγής σημάτων Ηλεκτρο-μυογραφήματος (ΗΜΓ, EMG). Δεξιά: Άλλα επιφανειακά ηλεκτρόδια απαγωγής σημάτων Ηλεκτρομυογραφήματος [33].*

Ορισμένα ειδικού σχήματος ηλεκτρόδια, χρησιμοποιούνται για την απαγωγή της μυϊκής ηλεκτρικής δραστηριότητας από διάφορα όργανα (π.χ. οισοφάγο, κύστη κλπ.). Συχνά χρησιμοποιούνται συστήματα αποστείρωσης των ηλεκτροδίων, καθώς και επεξεργασίας τους με ηλεκτρολυτικά διαλύματα, με στόχο τη μείωση της αντίστασης του δέρματος.

Ιδιαίτερες απαιτήσεις πρέπει να εκπληρώνει το σύστημα ενίσχυσης του απαγομένου σήματος. Η ευαισθησία του ενισχυτή θα πρέπει να είναι κατάλληλη για την ανίχνευση πεδίων έντασης 5 - 25 μV/cm και το επίπεδο θορύβου του, να μην ξεπερνάει τα 5 μV, όταν η είσοδός του είναι βραχυκυκλωμένη.

Ως προενισχυτής χρησιμοποιείται διαφορικός ενισχυτής με υψηλό λόγο απόρριψης κοινού σήματος (CMRR) και υψηλής σύνθετης αντίστασης εισόδου, της τάξης των 100 ΜΩ.

Η περιοχή συχνοτήτων για την οποία απαιτείται σταθερή απόκριση, πρέπει να εκτείνεται από 2 Hz - 10 KHz. Για τις κλινικές εφαρμογές μπορούν να χρησιμοποιηθούν ενισχυτές με ένα μέχρι και έξι κανάλια.

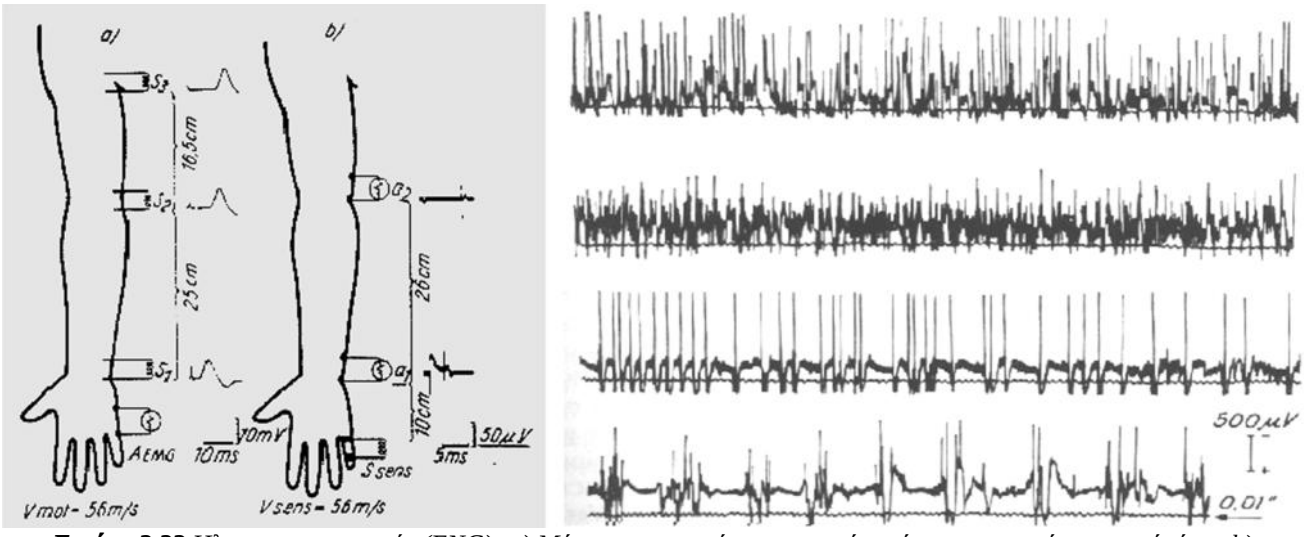


Εικόνα 2.32 *Σχηματικό διάγραμμα μονοκάναλου συστήματος ΗΜΓ [33].*

Η απόδοση και καταγραφή των κυματομορφών του ΗΜΓ, μπορεί να γίνει, κατ' αρχήν, στην οθόνη ενός κατάλληλου παλμογράφου, και στη συνέχεια να αποτυπωθεί κατάλληλα. Οι σύγχρονες συσκευές είναι εφοδιασμένες με καταγραφικά UV ή/και μαγνητικά μέσα αποθήκευσης των κυματομορφών. Επίσης, είναι διαδεδομένη και η ακουστική απόδοση, γιατί μια σειρά κυματομορφών διακρίνονται καλύτερα μέσω της ακουστικής αποτίμησής τους, μέσω μεγαφώνου.

Στη διαγνωστική με ηλεκτρομυογραφία βελόνας, εξετάζονται μια σειρά παραμέτρων, όπως η ηλεκτρική δραστηριότητα κατά την είσοδο της βελόνας, η αυθόρμητη ηλεκτρική δραστηριότητα (δραστηριότητα σε ηρεμία), γίνεται ανάλυση των παραμέτρων των δυναμικών των κινητικών μονάδων κλπ.

Από την επεξεργασία των κυματομορφών, αποκτούνται σημαντικής διαγνωστικής αξίας πληροφορίες, για μια σειρά παθήσεων του μυϊκού συστήματος και των αντίστοιχων νεύρων. Και στο ΗΜΓ όπως και στο ΗΕΓ, υπάρχει κίνδυνος εξωτερικών επιδράσεων, οι οποίες μπορει να δώσουν παρασιτικό σήμα. Έτσι, οι απαιτήσεις για το χώρο εγκατάστασης της συσκευής είναι ανάλογος με αυτές του ΗΕΓ.



Εικόνα 2.33 *Ηλεκτρονευρογραφία (ENG): a) Μέτρηση της ταχύτητας αγωγής νεύρων για τυχαίες νευρικές ίνες, b) Μέτρηση της ταχύτητας αγωγής νεύρων για τις αισθητηρίες νευρικές ίνες. Μια σειρά από κυματομορφές ηλεκτρομυογραφημάτων: a) κανονικό, b) Μυοπάθεια, c) Νευροπάθεια, d) Κακή συνεργασία ή πόνος [33].*

Μια ιδιαίτερη τεχνική στην ηλεκτρομυογραφία, είναι η ηλεκτρομυογραφία κατόπιν διέγερσης ή ηλεκτρονευρογραφία ΗΝΓ (Electroneurography, ENG). Ο όρος εφαρμόζεται για μια μέθοδο εξέτασης, κατά την οποία εφαρμόζουμε μέσω ενός διεγέρτη (συσκευή παραγωγής ρευμάτων διέγερσης), ερεθίσματα σε ένα περιφερειακό νεύρο και προκαλούμε, ως απόκριση στο ερέθισμα, βιοδυναμικά. Μετρώντας και καταγράφοντας μια σειρά παραμέτρων και τις αντίστοιχες κυματομορφές (π.χ. ταχύτητα απαγωγής των νεύρων, πλάτος, διάρκεια, μορφή, κλπ.), είναι δυνατόν να εξαχθούν διαγνωστικά συμπεράσματα.

2.12. Ανίχνευση εμβρυϊκών βιοηλεκτρικών σημάτων

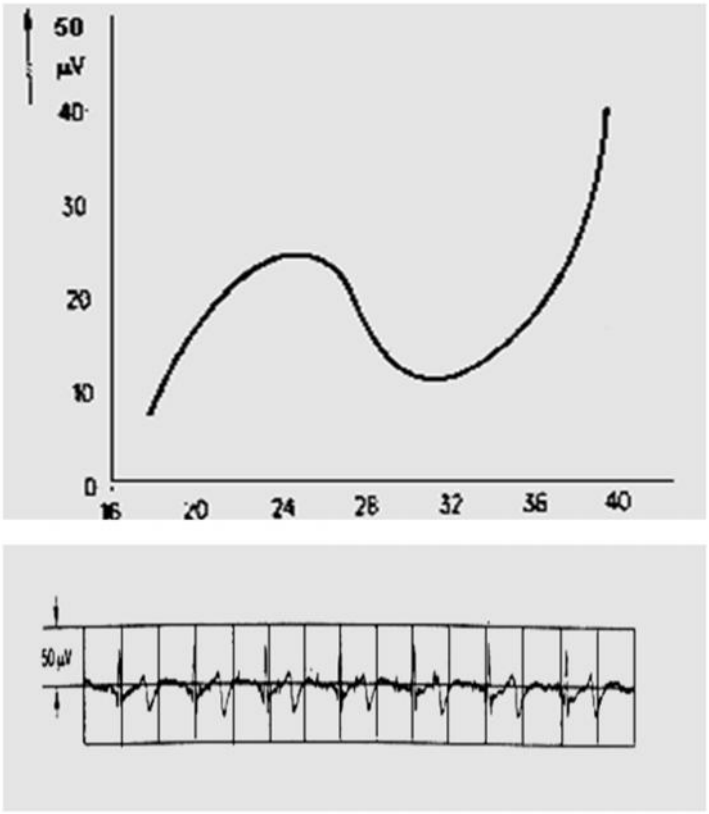
Μέσω της ανίχνευσης βιοσημάτων από το έμβρυο, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, δίδεται η δυνατότητα, να διαπιστωθούν και να περιοριστούν ενδεχόμενοι κίνδυνοι, για την υγεία του εμβρύου και της μητέρας.

Ένα πολύ σημαντικό βιοδυναμικό, είναι το εμβρυϊκό ηλεκτροκαρδιογράφημα (Fetal ECG, FECG, FEKG). Η απαγωγή του εμβρυϊκού κοιλιακού ΗΚΓ, δεν είναι απλή διαδικασία. Λόγω της παρεμβολής, ανάμεσα στη «γεννήτρια» του βιοσήματος, δηλαδή το έμβρυο, και στα ηλεκτρόδια, πολλαπλών στοιβάδων ιστών (πλακούντας, αμνιακό υγρό, μητρικοί ιστοί), το υπό ανίχνευση σήμα εξασθενεί σημαντικά φτάνοντας στα 20μV περίπου.

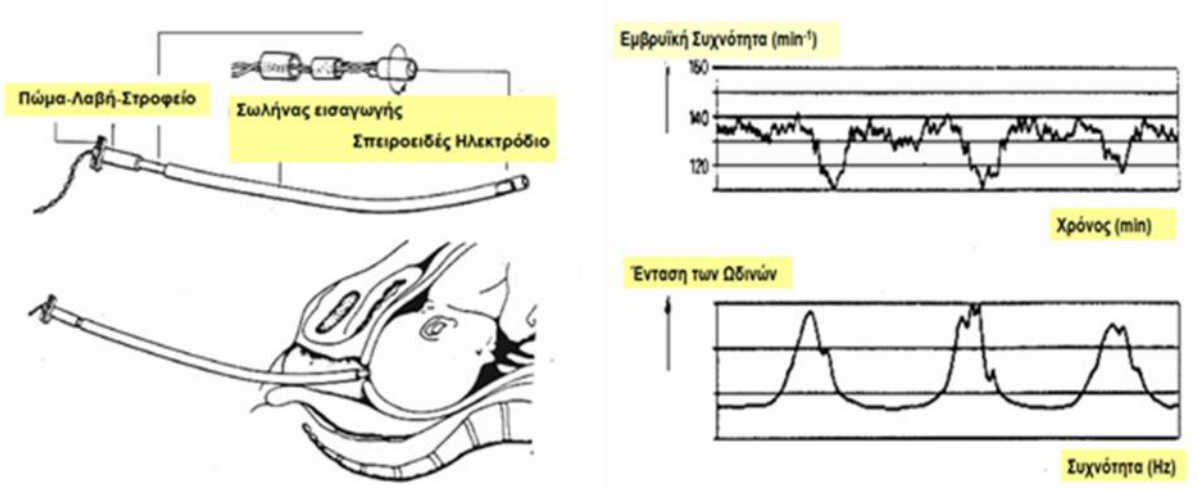
Επιπλέον, το υπό ανίχνευση εμβρυϊκό ΗΚΓ, επικαλύπτεται με το μητρικό ΗΚΓ, με την ηλεκτρική δραστηριότητα των γειτονικών μυώνων και με τις διαταραχές, που πηγάζουν από τα ηλεκτρόδια. Κατά συνέπεια, απαιτείται ένας ενισχυτής με μεγάλη ευαισθησία, ανάλογος με αυτούς που χρησιμοποιούνται στην ενίσχυση ΗΕΓ, με χαμηλό θόρυβο και πολύ μεγάλη σύνθετη αντίσταση εισόδου.

Ως ηλεκτρόδια χρησιμοποιούνται αποκλειστικά ηλεκτρόδια Ag/AgCl. Το εμβρυϊκό ΗΚΓ, απάγεται συνήθως διπολικά, με ένα ηλεκτρόδιο στην ηβική σύμφυση και ένα στον πυθμένα της μήτρας και ένα αδιάφορο ηλεκτρόδιο στο μηρό.

Υπάρχουν επίσης μέθοδοι απαγωγής με 3, 6 ή 8 ηλεκτρόδια, που βελτιώνουν μεν τη διακριτική ικανότητα απέναντι στο μητρικό ΗΚΓ, απαιτούν όμως περίπλοκες και ακριβές συσκευές.



Εικόνα 2.34 *Εξάρτηση του πλάτους του εμβρυϊκού ΗΚΓ από την εβδομάδα κύησης (άνω). Κυματομορφή κοιλιακού εμβρυϊκού ΗΚΓ (κάτω) [34].*



Εικόνα 2.35 *Άμεση απαγωγή εμβρυϊκού ΗΚΓ (F-ECG) από το έμβρυο (αριστερά). Μπορούν να απαχθούν και μη ηλεκτρικά σήματα (π.χ. καρδιακός ήχος). Σχηματική παράσταση του Καρδιοτοκογραφήματος (δεξιά) [35], [36].*

Υπάρχουν πολλές μέθοδοι περαιτέρω επεξεργασίας του σήματος, όπως ο συσχετισμός με αποθηκευμένες κυματομορφές, η ψηφιακή «αφαίρεση» της μητρικής καρδιακής δραστηριότητας, καθώς και με τη μέθοδο της εξαγωγής μέσου όρου (Averaging), μέθοδο ανάλογη με αυτήν που εφαρμόζεται στην απαγωγή Προκλητών Δυναμικών, στην Ηλεκτρεγκεφαλογραφία.

Παρ’ όλα αυτά, η μορφή του Εμβρυϊκού ΗΚΓ, το οποίο απάγεται κοιλιακά, τουλάχιστον μέχρι τώρα, δεν επιτρέπει ποσοτική αποτίμηση, με εξαίρεση το πλάτος του κύματος R, που δεν είναι σταθερό αλλά μεταβάλλεται συναρτήσει της εβδομάδας κύησης.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, το εμβρυϊκό ΗΚΓ είναι δυνατόν να απαχθεί το κατευθείαν από το δέρμα της κεφαλής του εμβρύου. Αυτό συμβαίνει συνήθως μετά τη διάρρηξη του αμνιακού σάκου, κατά τη διάρκεια του τοκετού.

Η απαγωγή γίνεται μέσω ενός σπειροειδούς ηλεκτροδίου από ευγενή χάλυβα, ενώ ένα δεύτερο επίπεδο ηλεκτρόδιο τοποθετείται στη μήτρα της μητέρας. Τα δύο ηλεκτρόδια τοποθετούνται σε ένα σωλήνα εισαγωγής, μονωμένα μεταξύ τους, και το όλο σύστημα εισάγεται στη μήτρα, αφού φυσικά προηγουμένως αποστειρωθεί, συνήθως σε κλίβανο φορμαλδεϋδης.

Το εμβρυϊκό ΗΚΓ συνήθως συνδυάζεται με τη μέτρηση της πίεσης την οποία προκαλούν οι ωδίνες του τοκετού (τοκογραφία), μέσω καθετήρα ή εξωτερικά, με μετατροπέα πίεσης. Οι μεταβολές της καρδιακής συχνότητας του εμβρύου, συναρτήσει της εξέλιξης των ωδινών, δίνουν ένα μέτρο της εξέλιξης του τοκετού. Η μέθοδος αυτή καλείται καρδιοτοκογραφία και έχουν αναπτυχθεί διάφορες μέθοδοι για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της [34]-[36].

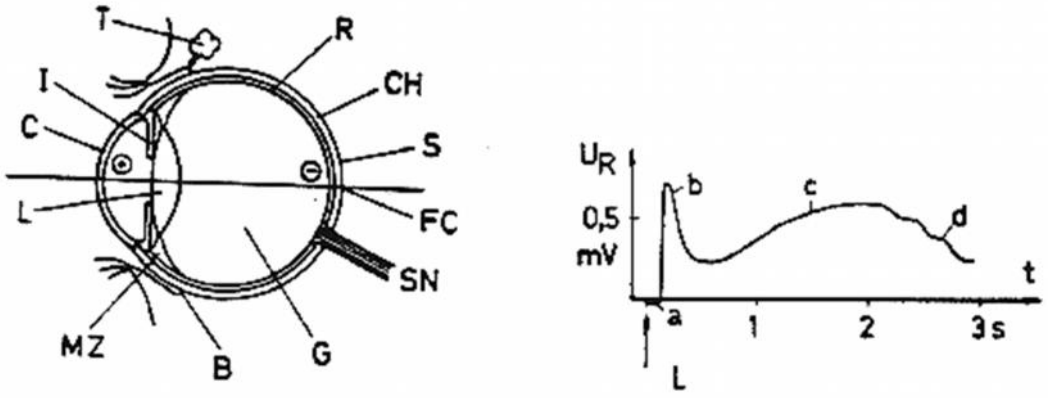
2.13. Ανίχνευση βιοηλεκτρικών σημάτων των οφθαλμών

Το ανθρώπινο μάτι, σχηματίζει όπως και η καρδιά, ένα ηλεκτρικό δίπολο, μέσα σε ένα αγώγιμο μέσο. Ο άξονας του διπόλου αυτού συμπίπτει, περίπου, με τον οπτικό άξονα του οφθαλμού. Το πίσω μέρος του οφθαλμικού βολβού (αμφιβληστροειδής), ευρίσκεται σε αρνητικό δυναμικό σε σχέση με το πρόσθιο μέρος (κερατοειδής).

Η διαφορά δυναμικού, είναι της τάξης των 6 mV, όταν ο οφθαλμός είναι προσαρμοσμένος στο σκοτάδι. Όταν ο αμφιβληστροειδής δεχτεί ένα φωτεινό ερέθισμα, το δυναμικό αυτό αλλάζει αλματωδώς και ο αμφιβληστροειδής γίνεται θετικότερος.

Η κυματομορφή της μεταβολής αυτής της τάσης μας δίνει το λεγόμενο ηλεκτρο-Αμφιβληστροειδογράφημα ή Ηλεκτρορετινογράφημα (ΗΑΓ, ΗΡΓ, ERG, από το Retina = αμφιβληστροειδής). Η απαγωγή και καταγραφή του γίνεται μέσα από ένα κυρτό ηλεκτρόδιο, το οποίο εφάπτεται στον κερατοειδή και ένα δεύτερο στον αντίστοιχο κρόταφο.

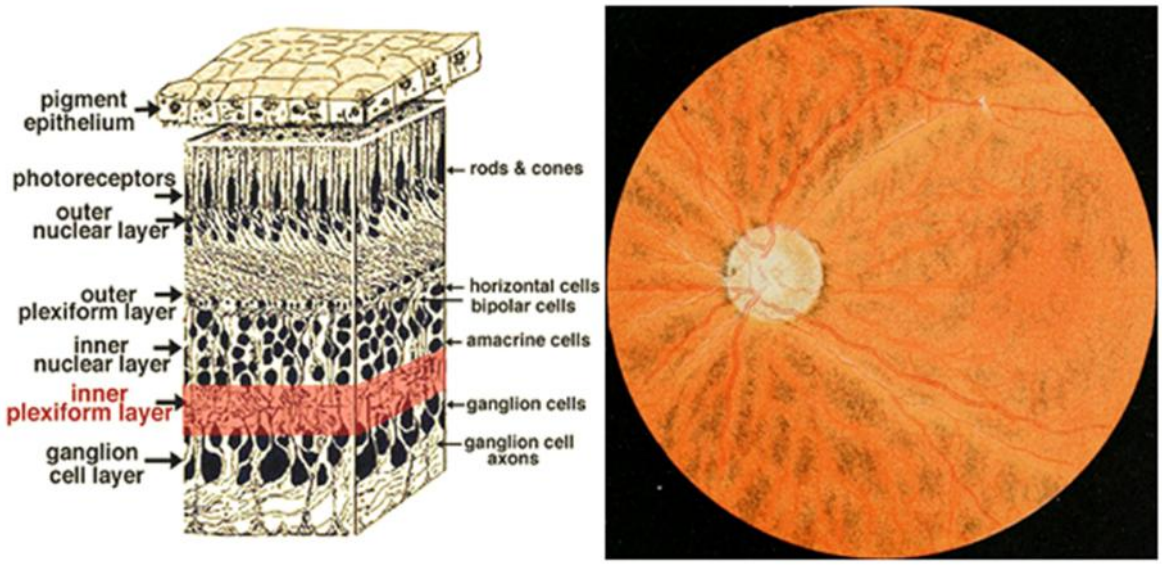
Ο αμφιβληστροειδής περιλαμβάνει περίπου 1.3×10^8 φωτοϋποδοχείς, εκ των οποίων οι $6 - 7 \times 10^6$, περίπου, είναι κωνία, ευαίσθητα στο μήκος κύματος της ακτινοβολίας που πέφτει, ενώ τα υπόλοιπα είναι ραβδία, αντιδρούν δε μόνο στη φωτεινότητα (Contrast).



Εικόνα 2.36 *α) Τομή του ανθρώπινου οφθαλμού: L: Φακός, C: Κερατοειδής, I: Ιρις, T: Δακρυγόνος αδένας, R: Αμφιβληστροειδής, CH: Χοριοειδής, S: Σκληροειδής FC: Ωχρά κηλίς, SN: Οπτικό νεύρο, G: Υαλώδες σώμα, B: Σάκκος συνδετικού ιστού, MZ: Μυς. β) Τυπική κυματομορφή του ηλεκτρορετινογραφήματος (ERG), U_R: εταβολή της διαφοράς δυναμικού, L: στιγμιαίο φωτεινό ερέθισμα [27].*

Οι φωτοϋποδοχείς περιέχουν φωτοχρωστικές (ροδοψίνη, πορφυροσίνη, ιωδιοψίνη). Τα απορροφούμενα φωτόνια προκαλούν μέσα στα μόρια των φωτοχρωστικών μετατοπίσεις φορτίων. Το αποτέλεσμα είναι μια

υπερπόλωση της μεμβράνης των φωτοϋποδοχέων, η οποία προκαλεί τη δημιουργία του δυναμικού των υποδοχέων.



Εικόνα 2.37 *Αριστερά: Δομή του αμφιβληστροειδούς 1: Χρωμοεπιθήλιο, 2 - 4: Φωτοστιβάδα από κωνία και ραβδία, 5: Εξωτερική στοιβάδα οριζόντιων κυττάρων, 6: Διπολικά κύτταρα, 7: Στοιβάδα αμακρινών, 8: Γαγγλιοκύτταρα, 9: Ινες οπτικού νεύρου. Δεξιά: Ο αμφιβληστροειδής με ενδείξεις εμβολισμού της κεντρικής Αρτηρίας του [37], [38].*

Οι υποδοχείς διεγείρουν στη συνέχεια τη στοιβάδα των οριζόντιων και διπολικών κυττάρων, των αμακρινών και τελικά των γαγγλιοκυττάρων (κύμα β). Τα κύτταρα αυτά, μεταβιβάζουν το σήμα στο οπτικό νεύρο. Το αργό κύμα C πηγάζει από το χρωμοεπιθήλιο. Το ERG είναι το άθροισμα των δυναμικών μιας ευρύτερης περιοχής του αμφιβληστροειδούς.

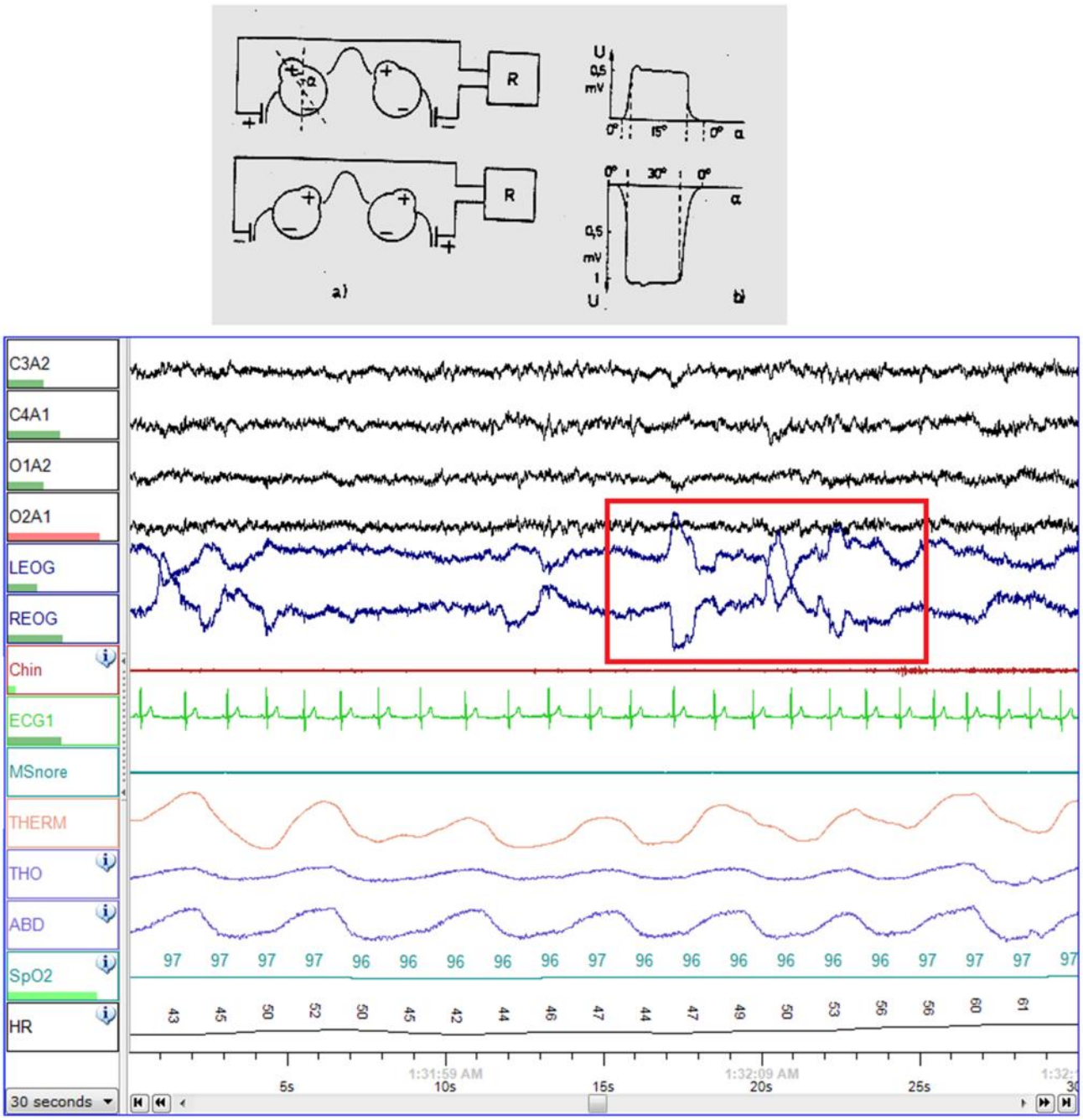
Οι κινήσεις του οφθαλμικού διπόλου λόγω της αλλαγής της κατεύθυνσης της ματιάς, παράγει στους ιστούς που περιβάλλουν τον οφθαλμό διακυμάνσεις δυναμικού, των οποίων η καταγραφή καλείται ηλεκτροφθαλμογράφημα (ΗΟΓ, EOG).

Το EOG εξαρτάται από το μεταβολισμό του αμφιβληστροειδούς και μεταβάλλεται στην περίπτωση ασθενειών του αμφιβληστροειδούς (π.χ. αποκόλληση ή εκφυλισμός των χρωστικών).

Η απαγωγή του EOG γίνεται συνήθως διπολικά, με δύο κροταφικά ηλεκτρόδια. Οι απαιτήσεις απαγωγής και ενίσχυσης είναι ανάλογες του ΗΚΓ.

Η οφθαλμογραφική καταγραφή της τρεμώδους κίνησης του οφθαλμού (νυσταγμός), καλείται Ηλεκτρονυσταγμογράφημα (ΗΝΣΓ, ENyG).

Έχει σημαντική διαγνωστική αξία, η καταγραφή, τόσο του αυθόρμητου νυσταγμού, όσο και των δυναμικών (προκλητά δυναμικά, evoked pontential), τα οποία προκαλούνται από μια σειρά ερεθίσματα (περιστροφή, έγχυση ψυχρού ή θερμού ύδατος στο αυτί (θερμο - ή ψυχροδιακλυσμός), οπτοκινητικά ερεθίσματα κ.λ.π.).



Εικόνα 2.38 *Άνω: Πειραματική διάταξη για την απαγωγή του Ηλεκτροφθαλμογραφήματος (ΗΟΓ, EOG). β) Η εξάρτηση του σήματος από τη γωνία απόκλισης α, R:καταγραφικό. Κάτω: ΗΟΓ για τον αριστερό και τον δεξιό οφθαλμό για την περίοδο του ύπνου REM [27], [39].*

2.14. Άλλα είδη βιοηλεκτρικών σημάτων

Άλλα, εξειδικευμένης εφαρμογής, βιοσήματα είναι:

Το ηλεκτροδερματογράφημα (ΗΔΓ, EDG): Καταγραφή των διαταραχών της συνεχούς τάσης ανάμεσα σε δύο θέσεις στο δέρμα, διαφορετικού βαθμού υγρασίας.

Το ηλεκτρογαστρογράφημα (ΗΓΓ, EGG): Καταγραφή των διαταραχών δυναμικού των στομαχικών μυώνων, που απάγονται από το εσωτερικό του στομάχου ή από το κοιλιακό τοίχωμα.

Το ηλεκτροϋστερογράφημα(ΗΥΓ, EHG): Καταγραφή των διακυμάνσεων δυναμικού της μήτρας.

Το ηλεκτροσφρησεογράφημα(ΗΟΣΦΓ, EOFG): Καταγραφή του βιοδυναμικού, που εμφανίζεται κατά τη διέγερση του ρινικού επιθήλιου από αρωματικές ουσίες.

Το ηλεκτροκολπογράφημα (ΗΚΟΛΓ, EAG): Καταγραφή του κύματος διέγερσης του μυοκαρδίου, που ξεκινάει από το φλεβόκομβο, δηλαδή του κύματος P του ΗΚΓ.

Ανακεφαλαιώνοντας τα διάφορα είδη βιοσημάτων, συνοψίζουμε στον παρακάτω Πίνακα 2.4, τις περιοχές συχνοτήτων (0 - 30000 Hz) και πλατών (5μV - 130mV) των διαφόρων βιοσημάτων.

Είδος Σήματος	**Συχνότητα F (Hz)**	**Πλάτος U (mV)**
Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ECG)	0.2 - 200	0.1 - 3
Ηλεκτρεγκεφαλογράφημα (EEG)	1 - 70	0.005 - 0.1
EEG του εγκεφαλικού φλοιού (Cortex)	10 - 100	0.015 - 0.3
Ηλεκτρομυογράφημα επιφανειακό (EMG)	10 - 1000	0.1 - 5
EMG (ηλεκτρόδια σε βάθος)	10 - 10000	0.05 - 5
Ηλεκτρορετινογραφία(ERG)	0.1 - 100	0.02 - 0.3
Ηλεκτροδερματογραφία (EDG)	0 - 1	0.1 - 5
Ηλεκτροϋστερογραφία (EMG)	0 - 200	0.1 - 8
Ηλεκτρογαστρογραφία (EGG)	0.02 - 0.2	0.2 - 1
Ενδοκυτταρικά Βιοδυναμικά	0 - 10000	50 - 130

Πίνακας 2.4 *Τα συχνότερα χρησιμοποιούενα στην Διαγνωστική και στη Θεραπεία στις ΜΕΘ στα ΤΕΠ και στα Χειρουργεία είδη Ηλεκτρικών Βιοσημάτων.*

2.15. Η δομή και η λειτουργία των Βιομετατροπέων

Μια σειρά από βιολογικές διεργασίες, οι οποίες δεν συνδέονται άμεσα με την παραγωγή ηλεκτρικού σήματος, είναι δυνατόν να μετρηθούν άμεσα, αφού προηγουμένως μετατραπεί το διακυμαινόμενο βιολογικό σήμα μέσω ενός μετατροπέα ή ενός αισθητηρίου (αντίστοιχα: Transducer, Messwandler και Sensor, Messfuehler), σε αντίστοιχα μεταβαλλόμενο ηλεκτρικό σήμα.

Κατά κανόνα, ένας μετατροπέας ορίζει τον πρώτο κρίκο μιας μετρητικής αλυσίδας, που μεταφέρει πληροφορίες από ζωντανούς οργανισμούς, σε ένα μετρητικό σύστημα [40]-[43]. Οι βασικές απαιτήσεις που πρέπει να εκπληρώνει ένας μετατροπέας είναι:

- Μεγάλη ευαισθησία απέναντι στο σήμα που μετράμε.
- Καλή προσαρμογή και γραμμικότητα, για την περιοχή (κλίμακα) μετρήσεων που μας ενδιαφέρει.
- Μικρή επίδραση, πάνω στο βιολογικό αντικείμενο που εξετάζουμε.
- Μικρή μάζα και διαστάσεις.

Ανάλογα με τη φύση του πρωτογενούς, υπό μετατροπή βιολογικού μεγέθους, διακρίνουμε:

- Μηχανοηλεκτρικούς μετατροπείς.
- Φωτοηλεκτρικούς μετατροπείς.
- Θερμοηλεκτρικούς μετατροπείς.
- Χημειοηλεκτρικούς μετατροπείς.

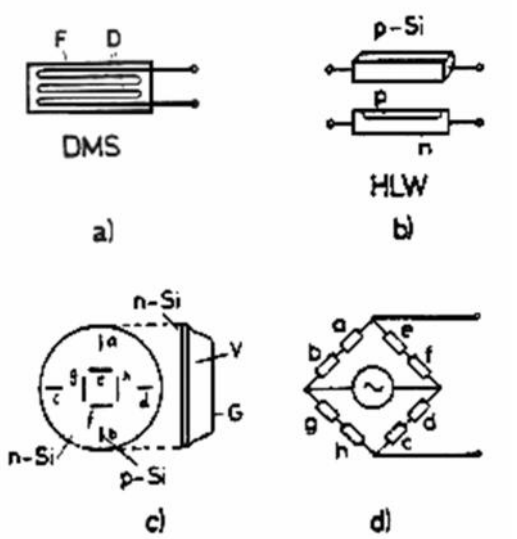
2.16. Μηχανοηλεκτρικοί μετατροπείς

Οι μηχανοηλεκτρικοί μετατροπείς, μετατρέπουν ένα μηχανικό μέγεθος (π.χ. πίεση, διαστάσεις κλπ.), σε ένα ανάλογο ηλεκτρικό μέγεθος.

2.16.1. Μετατροπείς αντίστασης

Μηχανικές δυνάμεις, μπορούν να προκαλέσουν μεταβολές της μορφής σε αντιστάσεις διαφόρων σχημάτων (π.χ. ταινίες) ή διαφόρων υλικών (π.χ. ημιαγωγοί), που έχουν ως συνέπεια, την αλλαγή της τιμής της ηλεκτρικής τους αντίστασης.

Αν αυτά τα στοιχεία εισαχθούν σε μια συνδεσμολογία γέφυρας Wheatstone, με συνεχές ή εναλλασσόμενο ρεύμα, δημιουργούν τη δυνατότητα προσδιορισμού της τιμής των εν λόγω μηχανικών δυνάμεων, μέσω της μεταβολής της τιμής της ηλεκτρικής αντίστασης.



Εικόνα 2.39 *Δομή διαφόρων μετατροπέων αντίστασης: a) Μετρητικές ταινίες έκτασης (Strain gauges, Dehnungsmessstreifen, DMS), D:το σύρμα της αντίστασης, F: πλαστικό φύλλο (περίβλημα). b) Αντίσταση ημιαγωγού (HLW). c) Αισθητήριο πίεσης με ημιαγωγούς (μεμβράνη n-Si με περιοχές p-Si, που σχηματίζονται μέσω διάχυσης προσμίξεων και αποτελούν ωμικές αντιστάσεις), G: περίβλημα, V: κενός χώρος (πλάγια όψη). d) Ισοδύναμη συνδεσμολογία γέφυρας, του αισθητηρίου του σχήματος c.*

Όπως είναι γνωστό, η αντίσταση R ενός αγωγού είναι ανάλογη του μήκους του L, της ειδικής του αντίστασης ρ, η οποία εξαρτάται από τη φύση του αγωγού και αντιστρόφως ανάλογη της διατομής του Α. Δηλαδή:

$$R = \frac{\rho\ L}{A}$$

Διαφορίζοντας αυτή τη σχέση προκύπτει:

$$\frac{\Delta}{R} = \frac{\Delta L}{L} + \frac{\Delta A}{A} + \frac{\Delta}{\rho}$$

Δηλαδή, η σχέση μεταβολής της αντίστασης ΔR/R, έχει μια συνιστώσα, η οποία παριστά τη μεταβολή των γραμμικών διαστάσεων και μια συνιστώσα, η οποία εκφράζει την ποσοστιαία αλλαγή της ειδικής αγωγιμότητας, παριστάνει, δηλαδή, τη μεταβολή των «πλεγματικών» ιδιοτήτων (δομής) του υλικού (αναφέρεται στο φαινόμενο «πιεζοαντίστασης» του υλικού).

Επειδή η μεταβολή της διατομής είναι αρνητικά ανάλογη του μήκους σε δεδομένο αγωγό, δηλαδή:

$$\Delta A/A = -(C - \Delta L)/L$$

Έχουμε:

$$\Delta R/R = (1 + C) - \Delta L/L + \Delta\ /\rho$$

Οπότε ο λόγος:

$$K = (\Delta R/R)/(\Delta L/L) = 1 + C + (\Delta\ /\rho)\ (\Delta L/L)$$

Ο λόγος αυτός, μας δείχνει τη σχετική μεταβολή της αντίστασης ενός αγωγού, σε συνάρτηση με τη σχετική μεταβολή του μήκους του αγωγού και λέγεται συχνά συντελεστής μεταφοράς.

Η τιμή του, εξαρτάται από τη φύση του υλικού, το οποίο υφίσταται την παραμόρφωση και είναι για ημιαγωγά υλικά, 50 - 70 φορές μεγαλύτερη, από αυτή των μετάλλων:

Υλικό	**K**
Constantan	2.1
Μαγγάνιο	0.3 - 0.5
Νικέλιο	(-20) - 12
Πυρίτιο	100 - 170
η - Si	(-140) - (-100)

Πίνακας 2.5 *Ο λόγος K για διάφορα υλικά που χρησιμοποιούνται σε Μετατροπείς Αντίστασης*

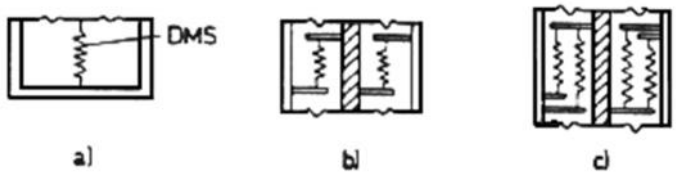
Οι μετατροπείς αντίστασης, έχουν μια γραμμικότητα στην περιοχή 1-10%, της μέγιστης επιτρεπτής έκτασης (διάτασης) και μια γραμμικότητα στις συχνότητες μέχρι 10 Hz.

Δημιουργώντας μια συνδεσμολογία γέφυρας, διαφόρων μετατροπέων ταινίας, της οποίας οι αντιστάσεις αλλάζουν κατά ± ΔR, στην έξοδο της γέφυρας δημιουργείται ένα σήμα τάσης ΔU:

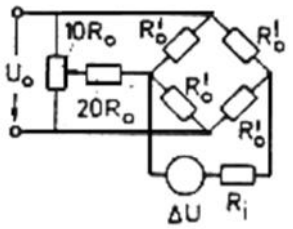
$$\Delta = \frac{(\Delta R/R_0) - U_0}{1 + (R_0/R_i) - [1 + \Delta R/R_0]^2}$$

Αν τώρα: $R_i >> R_0$, τότε:

$$\Delta U = (\Delta R/R_0) - U_0$$



Εικόνα 2.40 *Δομή διαφόρων μετατροπέων ταινίας: α) απλός, β) συμμετρικός γ) πλήρης μετρητική γέφυρα.*

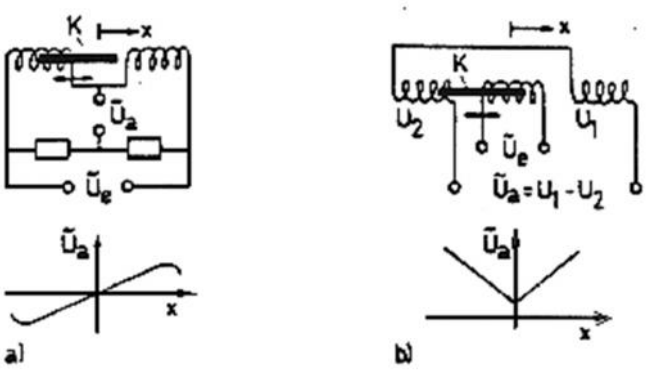


Εικόνα 2.41 *Συνδεσμολογία γέφυρας με 4 μετατροπείς αρχικής αντίστασης R_0. Άλλαγή της αντίστασης κατά ±ΔR, προκαλεί αλλαγή ανιχνευόμενης τάσης: $\Delta U = (\Delta R/R)^x U_0$.*

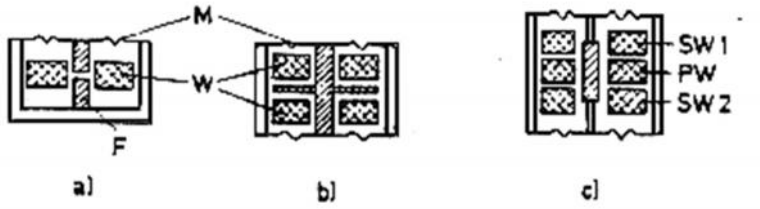
2.16.2. Επαγωγικοί μετατροπείς

Οι επαγωγικοί μετατροπείς βασίζονται στην ακόλουθη αρχή: Οι προς ανίχνευση μηχανικές δυνάμεις (ή πιέσεις), προκαλούν τη μετατόπιση ενός μικρού πυρήνα σιδήρου ή φερρίτη, μέσα σε ένα πηνίο, το οποίο αποτελεί μέρος μιας μετρητικής γέφυρας ή ενός ταλαντωτή υψηλής συχνότητας.

Η αλλαγή του συντελεστή αυτεπαγωγής, αποσυντονίζει τη γέφυρα ή τον ταλαντωτή και μεταβάλλει την τάση εξόδου U_a, στα αντίστοιχα κυκλώματα, ανάλογα με τη μετατόπιση του πυρήνα του πηνίου.



Εικόνα 2.42 *Συνδεσμολογία και χαρακτηριστικές δύο κυκλωμάτων με επαγωγικούς μηχανο-ηλεκτρικούς μετατροπείς, U_e: τάση εισόδου (AC), U_a: τάση εξόδου, x: μετατόπιση του πυρήνα από φερρίτη K του πηνίου, από τη μεσαία θέση.*



Εικόνα 2.43 *Δομή επαγωγικών μετατροπέων (ως διαφορικά πηνία), M: μεμβράνη, W: περιέλιξη και F: πυρήνας σιδήρου.*

Χαρακτηριστικές τιμές τέτοιων μετατροπέων, για την τάση εξόδου είναι: U_a = 20 - 200 mV/mm, για x ≤ 100 mm και για τάση εισόδου U_e = 1 V. Παρουσιάζουν γραμμικότητα ± 0.25% στην περιοχή από 50Hz έως 20 KHz.

2.16.3. Χωρητικοί μετατροπείς

Μηχανικές δυνάμεις (ή πιέσεις), μπορούν να μεταβάλλουν την απόσταση x, ανάμεσα στους οπλισμούς (πλάκες) ενός πυκνωτή C_x, ο οποίος αποτελεί μέρος μιας μετρητικής γέφυρας ή ενός ταλαντωτή. Τότε έχουμε:

$$C_x = (\varepsilon_0\, \varepsilon_r\, A)/x \Rightarrow d\,C_x/d_x = -(\varepsilon_0\, \varepsilon_r\, A)/x^2 = -C_x/x$$

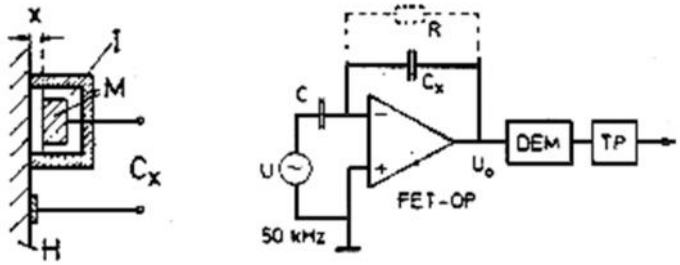
Αν συνδέσουμε τον μετατροπέα C_x στην είσοδο ενός τελεστικού ενισχυτή FET, τότε έχουμε:

$$U_o J_\omega / U_j = -(1/J_\omega\, C_x)\ /(1/J_\omega\, C) = -C/C_x$$

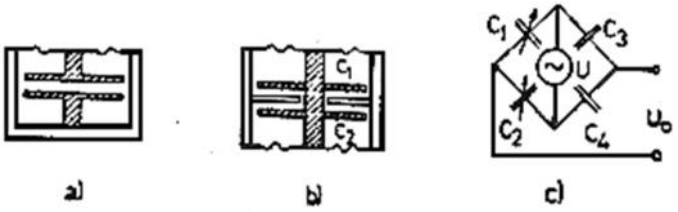
ή

$$U_o\, J\, \omega = -C_x\, U\, J\, \omega/\varepsilon_0\, \varepsilon_r\, A = K\, x$$

Δηλαδή η τάση εξόδου U_o είναι ανάλογη της απόστασης x.



Εικόνα 2.44 *. α) Αρχή λειτουργίας ενός μετατροπέα (χωρητικότητας) C_x. H: δέρμα ασθενούς, M: μέταλλο, I: μονωτής. β) Συνδεσμολογία ενισχυτού φορτίου για ένα χωρητικό μετατροπέα C_x DEM: αποδιαμορφωτής, TP: φίλτρο βύθισης.*



Εικόνα 2.45 *a,b) Δομή διαφόρων χωρητικών μετατροπέων c) Συνδεσμολογία γέφυρας για τον μετατροπέα U: τάση εισόδου και U_o: τάση εξόδου.*

Στη συνδεσμολογία γέφυρας των πυκνωτών, ισχύει:

$$C_1 = (\varepsilon_0\, \varepsilon_r\, A)/(D + x)$$

και

$$C_2 = (\varepsilon_0\, \varepsilon_r\, A)/(D - x)$$

Τότε:

$$x/D = (C_2 - C_1)/(C_2 + C_1)$$

Αν τώρα: $C_3 = C_4 \Rightarrow$

$$U_o = U/2\ (C_2 - C_1)/(C_2 + C_1) = (U/2\ D)x \Rightarrow$$

$$U_o = (U/2\ D)x$$

Δηλαδή η τάση εξόδου U_o είναι ανάλογη της μετατόπισης x.

2.16.4. Πιεζοηλεκτρικοί μετατροπείς

Οι μηχανικές δυνάμεις, που εξασκούνται πάνω σε ένα κρύσταλλο, ο οποίος υφίσταται θλίψη, μεταβάλλουν τον προσανατολισμό των στοιχειωδών δομικών λίθων τα οποία συμπεριφέρονται ως «μικρο-δίπολα».

Σε ορισμένους κρυστάλλους (πιεζοκρυστάλλους), δημιουργούνται με αυτόν τον τρόπο, σημαντικά επιφανειακά φορτία, διαφορετικής πολικότητας, στις δύο επιφάνειες του κρύσταλλου.

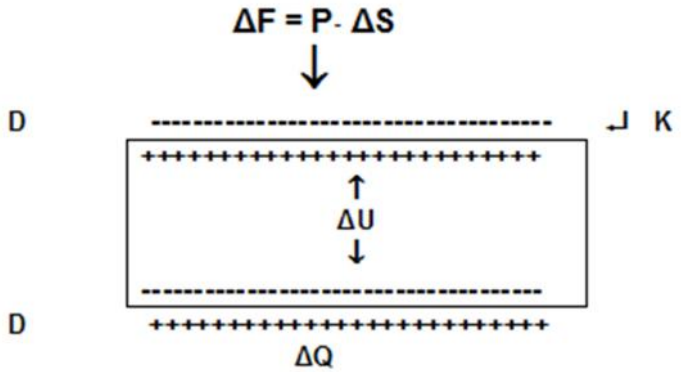
Αν ΔF είναι η στοιχειώδης εξωτερικά ασκούμενη δύναμη (P·ΔS), ΔQ η επαγόμενη επιφανειακή στοιχειώδης φόρτιση και K μία σταθερά, που εξαρτάται από τη φύση του κρυστάλλου (πιεζοηλεκτρική σταθερά), τότε έχουμε $\Delta Q = K \cdot \Delta F$.

Αν η χωρητικότητα του πυκνωτή που σχηματίζει ο κρύσταλλος είναι ΔC, τότε:

$$\Delta U = \Delta Q/\Delta = K\, \Delta F/\varepsilon_0\, \varepsilon_r\, A\, \Delta x = \kappa\, \Delta x \Rightarrow$$

$$\Delta U = \kappa\, \Delta x$$

Δηλαδή, στα άκρα του κρυστάλλου, εμφανίζεται μία τάση ΔU, ανάλογη της μετατόπισης από θλιπτική παραμόρφωση του κρυστάλλου Δχ. Για τη μέτρηση της τάσης ΔU κατάλληλη είναι μία συνδεσμολογία ενισχυτού φορτίου, όπου στη θέση του πυκνωτή θα πρέπει να τοποθετηθεί ο κρύσταλλος.

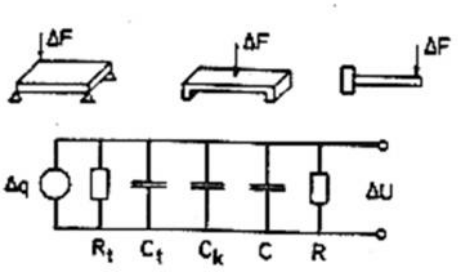


Εικόνα 2.46 *Αρχή λειτουργίας ενός πιεζοηλεκτρικού μετατροπέα. ΔF: μηχανική δύναμη, ΔQ: επιφανειακό φορτίο, ΔU: τάση εξόδου, K: κρύσταλλος, D: στοιχειώδη δίπολα.*

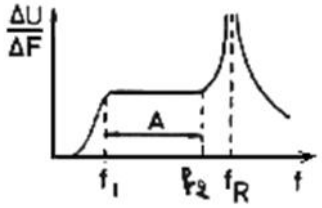
Στη συνέχεια δίδονται τιμές των κ, ε_r και ρ για μερικούς κρυστάλλους.

Κρύσταλλος	**K (pC/N)**	**ε_r**	**p (Ω m)**
Μαρμαρυγίας	2.3	4.5	10^{12}
$BaTiO_3$	140	1200	10^{11}
$Pb(Ti,Zr)O_3$	105	1600	$3 \cdot 10^{10}$
$Pb(NbO_3)_2$	200	1500	10^{11}

Πίνακας 2.6 *Ενδεικτικές τιμές των κ, ε_r και ρ για μερικούς κρυστάλλους.*



Εικόνα 2.47 *Διάφορες μορφές πιεζοηλεκτρικών μετατροπέων και το ισοδύναμο κύκλωμα μετατροπέα συνδεδεμένου στην είσοδο ενός ενισχυτή. R_t, C_t: αντίσταση και χωρητικότητα του μετατροπέα, $C_κ$: χωρητικότητα του καλωδίου του ενισχυτή, ΔF: μηχανική δύναμη.*



Εικόνα 2.48 *Καμπύλη αποκρίσεως ενός πιεζοηλεκτρικού μετατροπέα. F: συχνότητα, F_R: συχνότητα συντονισμού, A: περιοχή εργασίας όπου ΔU/ΔF=σταθερό, δηλαδή, η πιεζοηλεκτρική τάση για το διάστημα [f_1, f_2] είναι πρακτικά ανεξάρτητη από τη συχνότητα της μηχανικής διέγερσης και εξαρτάται μόνο από το εύρος (πλάτος) της.*

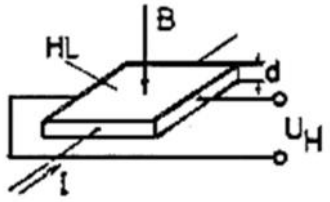
2.17. Μετατροπείς που βασίζονται στο φαινόμενο Hall

Αν βάλουμε ένα πλακίδιο HL, από ημιαγώγιμο υλικό, το οποίο να διαρρέεται από ένα ρεύμα I, μέσα σε ένα μαγνητικό πεδίο B, τότε, λόγω της απόκλισης των φορέων φορτίου στο ημιαγώγιμο υλικό, θα εμφανισθεί μία τάση U, κάθετη προς τη διεύθυνση του ρεύματος [27].

Αν τώρα το πλακίδιο μετατοπισθεί ή στραφεί, μέσα σε ένα μη ομογενές μαγνητικό πεδίο, τότε, η εμφανιζόμενη τάση (τάση Hall) μεταβάλλεται. Η τάση Hall έχει την τιμή:

$$U_H = (R_H B I)/d$$

R_H : σταθερά Hall



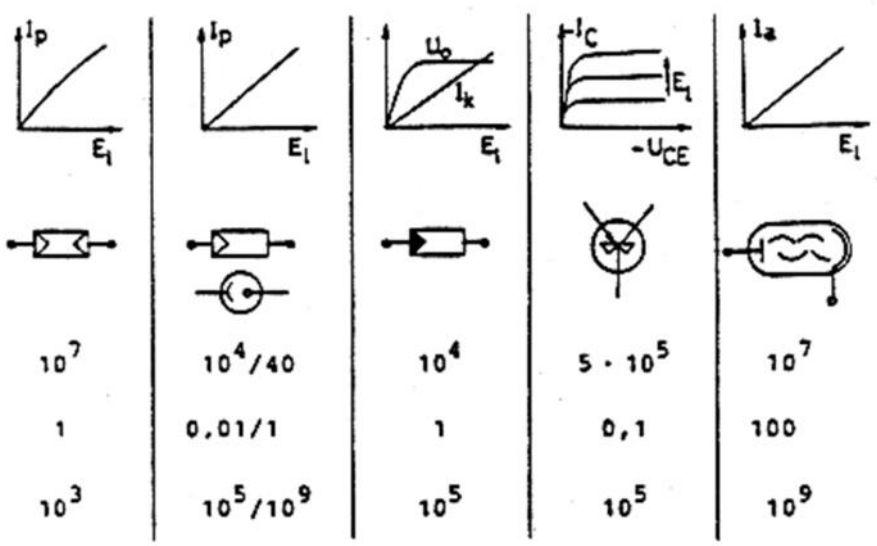
Εικόνα 2.49 *Αρχή λειτουργίας ενός μετατροπέα φαινομένου Hall. HL: πλακίδιο, B: μαγνητικό πεδίο, U_H: τάση Hall.*

2.18. Φωτοηλεκτρικοί μετατροπείς

Οι φωτοηλεκτρικοί μετατροπείς χρησιμεύουν για τη μέτρηση της απορρόφησης ή ανάκλασης φωτός, από ιστούς του ανθρώπινου σώματος ή γενικότερα βιολογικές ουσίες.

Μια πρώτη κατηγορία φωτομετατροπέων είναι αυτοί που στηρίζονται στη φωτοεκπομπή, δηλαδή την εκπομπή ηλεκτρονίων και κατά συνέπεια, τη διακύμανση του ρεύματος που διέρχεται μέσα από αυτούς σε συνάρτηση με την φωτεινή ροή που προσπίπτει στη κάθοδό τους.

Οι διατάξεις αυτές είναι φωτολυχνίες, οι οποίες περιέχουν ένα αδρανές αέριο, που ενισχύει τον ιονισμό, άρα και τις διακυμάνσεις του ρεύματος ή φωτολυχνίες υψηλού κενού, οι οποίες διαθέτουν ένα σύστημα πολλαπλασιασμού των δευτερογενών φωτοηλεκτρονίων (δύνοδοι), το οποίο αυξάνει την ευαισθησία τους (φωτοπολλαπλασιαστής).



Εικόνα 2.50 *Χαρακτηριστικές καμπύλες και ιδιότητες των βασικότερων φωτοηλεκτρικών μετατροπέων. $I_{ρ:}$ φωτορεύμα, $E_{i:}$ φωτεινή ροή (ένταση), U_o: ηλεκτρεγερτική δύναμη, $I_κ$: ρεύμα βραχυκύκλωσης, $I_α$: ρεύμα ανόδου, F_{max}: μέγιστη συχνότητα φωτός [27].*

Γενικά, οι φωτολυχνίες είναι σχετικά ογκώδεις διατάξεις, πολύπλοκες, όχι ιδιαίτερα υψηλής αξιοπιστίας και απαιτούν τροφοδοσία υψηλής τάσης.

Μια δεύτερη κατηγορία φωτομετατροπέων, βασίζεται στο φαινόμενο της φωτοαγωγιμότητας, δηλαδή της μείωσης της αντίστασης μιας σειράς ημιαγωγών, οι οποίοι εκτίθενται σε φωτεινή ροή.

Ανάλογα με την συνδεσμολογία, μπορούμε να σχηματίσουμε φωτοαντιστάσεις, φωτοδιόδους ή φωτοτρανζίστορς. Επίσης, σε ορισμένα υλικά, η απορρόφηση φωτός κοντά σε μία p - n ζεύξη, δημιουργεί νέες θετικές οπές, με αποτέλεσμα τη δημιουργία μιας τάσης (φωτοβολταϊκό στοιχείο).

2.19. Θερμοηλεκτρικοί μετατροπείς

Οι θερμοηλεκτρικοί μετατροπείς, μετατρέπουν μεταβολές θερμοκρασιών, σε μεταβολές ηλεκτρικών μεγεθών.

2.19.1. Θερμίστορς (thermistors)

Οι αντιστάσεις με <u>*αρνητικό συντελεστή θερμικής αγωγιμότητας (NTC)*</u>, είναι δομικά στοιχεία από μείγματα οξειδίων (π.χ. $F_3O_4/ZnTiO_4/Mg_2O_4$ ή Fe_2O_3/TiO_2 ή NiO/ CoO/ Li_2O), και έχουν μορφή πλακιδίου ή ράβδου. Ο σχετικός συντελεστής θερμικής αγωγιμότητάς τους είναι, στους 25 °C, από -2.5 % μέχρι - 4.5 %, ανά βαθμό °C .

Οι αντιστάσεις με <u>*θετικό συντελεστή θερμικής αγωγιμότητας (PTC)*</u>, είναι δομικά στοιχεία από ημιαγώγιμα κεραμικά (π.χ. $BaTiO_3$ ή $BaTiO_3/SrTiO_3$). Ο σχετικός συντελεστής θερμικής αγωγιμότητάς τους είναι, στους 25 °C, από 7% μέχρι 70%, ανά βαθμό °C.

Η χαρακτηριστική μιας αντίστασης NTC ακολουθεί τη σχέση:

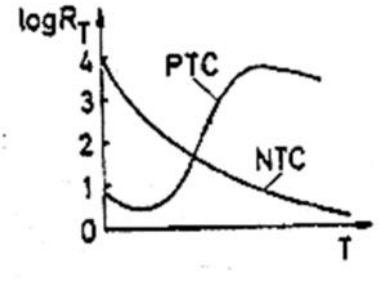
$$R_T = A\,T^K\,e^{B/T} \approx A\,e^{B/T}$$

όπου K » 0 και B = 2000 °K - 6000 °K.
Αν εφαρμόσουμε τη σχέση για τους 25° C (δηλαδή T_0 = 298 °K):

$$R_2 = A\exp(B/T_0) \Rightarrow R_T = R_2 \exp[B\,(1/T - 1/T_0)]$$

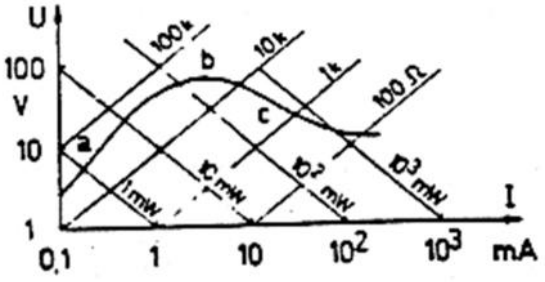
Η R_{25} έχει τιμές 2Ω - 1ΜΩ.
Ο συντελεστής θερμοκρασίας είναι:

$$Q_R = 1/R_T\,(d\,R_T/d\,T) = -B/T^2$$



Εικόνα 2.51 *Χαρακτηριστική ενός θερμίστορ PTC και ενός NTC [27].*

Στο τμήμα α της χαρακτηριστικής ισχύει U = c· I και κατά συνέπεια, R_T είναι σταθερά, δηλαδή, δεν έχουμε αυτοθέρμανση της αντίστασης. Στο τμήμα C, η αντίσταση R_T μικραίνει, λόγω της αυτοθέρμανσης της αντίστασης. Σε αυτό το κομμάτι, η θερμοκρασία T της αντίστασης είναι μεγαλύτερη από τη θερμοκρασία Θ του περιβάλλοντος.



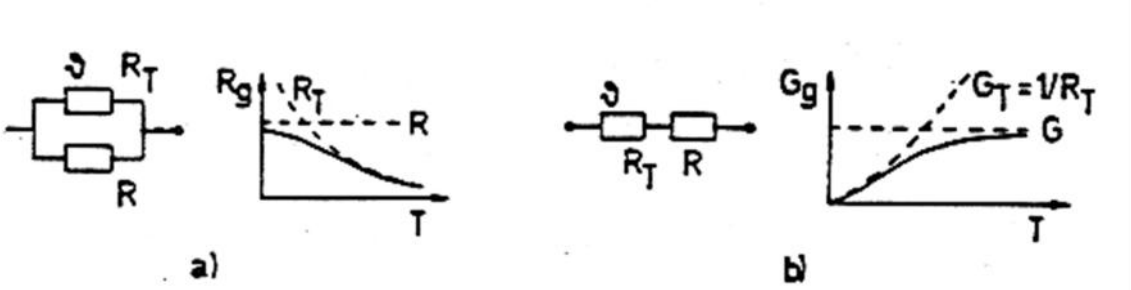
Εικόνα 2.52 *Χαρακτηριστική ρεύματος-τάσης ενός θερμίστορ NTC [27].*

Το ποσό θερμότητας, το οποίο προσάγεται ή απάγεται, δίδεται από τη σχέση:

$$P = G_{th}(T - \Theta)$$

Ο συντελεστής G_{th} έχει τιμές από 0.1 - 10 mW/°C. Η ψύξη ενός θερμίστορ NTC περιγράφεται από την συνάρτηση exp(-t/t_{th}), όπου t_{th} = S/G_{th}, η σταθερά ψύξης, με τιμές 1... 80 s, ενώ S είναι η θερμοχωρητικότητα του θερμίστορ σε W/°C. Η συνηθισμένη περιοχή θερμοκρασιών λειτουργίας των θερμίστορς, είναι:

$$-25℃ \leq \Theta \leq 160\,℃$$



Εικόνα 2.53 *Δυνατότητες ευθυγράμμισης της χαρακτηριστικής ενός θερμίστορ NTC R_T μέσω a) παράλληλης και b) εν σειρά σύνδεσης μιας ωμικής αντίστασης R. R_G: συνολική αντίσταση, G_g: συνολική αγωγιμότητα.*

Για ένα θερμίστορ PTC, ισχύει για την περιοχή θερμοκρασιών $T_1 < T < T_2$,$T_{1,2}$: όρια θερμοκρασιών για θετικό συντελεστή θερμικής αγωγιμότητας):

$$R_T = A + G\, e^H$$

όπου A, G, H: σταθερές.

Τυπικές τιμές ενός θερμίστορ PTC είναι: R_{25} = 20 - 250 Ω, θερμοκρασία απόκρισης T_α = 6 ... 150 °C, χρόνος απόκρισης t_{th} = 8 - 200 s και μέγιστη τάση λειτουργίας U_{max} = 15 - 300 V.

2.19.2. Θερμοστοιχεία

Ένα θερμοστοιχείο είναι ένα κύκλωμα από δύο διαφορετικά μεταλλικά σύρματα, τα οποία ενώνονται, σχηματίζοντας ένα θερμοζεύγος (π.χ. Cu/Konstantan, Fe/Konstantan, NiCr/Ni).

Αν η διαφορά θερμοκρασίας, ανάμεσα στα ενωμένα και τα ελεύθερα άκρα είναι T_2 -T_1, τότε για μικρές διαφορές T_2 -T_1 ισχύει:

$$U_T = \alpha_T\,(T_2 - T_1)$$

α_T: συντελεστής Seebeck, α_T = 6...100 μV/ °C για τα μέταλλα. Το σφάλμα της μέτρησης είναι < 1%.

Για την αύξηση της ευαισθησίας μπορούν να συνδεθούν εν σειρά πολλά θερμοστοιχεία. Ο χρόνος απόκρισης των θερμοστοιχείων είναι της τάξης του 1 ms.

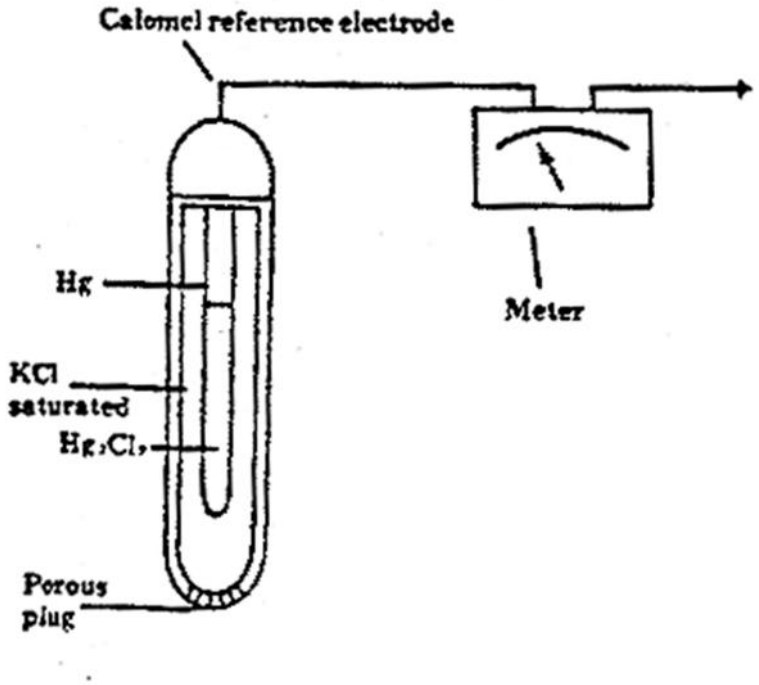
Εικόνα 2.54 *a) Μέτρηση θερμοκρασίας με θερμοστοιχείο, U_T: θερμο-τάση, T: θερμοζεύγος, M: σημείο μέτρησης, V: σημείο σύγκρισης b) Δομή θερμοζεύγους με ανοικτή και κλειστή επαφή [27].*

2.20. Χημειοηλεκτρικοί μετατροπείς

Χρησιμεύουν για τον ποσοτικό προσδιορισμό χημικών συνιστωσών σε διαλύματα ηλεκτρολυτών. Αποτελούνται κατά κανόνα από ένα μεταλλικό ηλεκτρόδιο εμβαπτισμένο σε ηλεκτρολυτικό διάλυμα. Το ηλεκτρόδιο αυτό είναι καλυμμένο με μια μεμβράνη, που είναι διαπερατή μονάχα για ιόντα ή μόρια ενός συγκεκριμένου είδους. Τα σωματίδια φτάνουν στο ηλεκτρόδιο, αλλάζουν την ηλεκτροχημική διαφορά δυναμικού ανάμεσα στο μετρητικό ηλεκτρόδιο και ένα ηλεκτρόδιο αναφοράς. Η αντίστοιχη μεταβολή τάσης ανάμεσα στα ηλεκτρόδια, δίνει το σήμα της μέτρησης. Στη συνέχεια, θα περιγραφούν μερικά από τα ηλεκτρόδια που χρησιμοποιούνται στην ιατρική.

2.20.1. Ηλεκτρόδιο Καλομέλανος

Αυτό το ηλεκτρόδιο, αποτελεί ένα συνδυασμό υδραργύρου (Hg_2), χλωριούχου υδραργύρου (Hg_2Cl_2) και «πάστας» χλωριούχου καλίου (KCl). σε ένα κορεσμένο διάλυμα KCl. Τα χλωριόντα υφίστανται κορεσμό στην επιφάνεια του υδραργύρου. Κάτω από αυτές τις συνθήκες, ένα τυπικό ηλεκτρόδιο καλομέλανος θα παράγει ένα σταθερό δυναμικό αναφοράς 244 mV, προς το οποίο μπορούν να συγκριθούν άλλα ηλεκτρόδια (ηλεκτρόδιο αναφοράς).



Εικόνα 2.55 *Ηλεκτρόδιο καλομέλανος [27].*

2.20.2. Ηλεκτρόδιο Αργύρου - Χλωριούχου Αργύρου

Αυτό αποτελείται συνήθως από ένα σύρμα λευκόχρυσου, πάνω στο οποίο έχει επιστρωθεί άργυρος και κατόπιν χλωριούχος άργυρος. Ως επακόλουθο της αντίδρασης:

$$Ag\,C\; + e^{-} \rightarrow A\;^{0} + C\;^{-+}$$

αναπτύσσεται ένα σταθερό δυναμικό στην επιφάνεια του ηλεκτροδίου, και κατά συνέπεια, το ηλεκτρόδιο Ag/AgCl, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ηλεκτρόδιο αναφοράς.

2.20.3. Ηλεκτρόδιο Υάλου

Ορισμένες λεπτές μεμβράνες υάλου, έχουν την ιδιότητα να αναπτύσσουν μια διαφορά δυναμικού, όταν στις δύο τους πλευρές βρίσκονται διαλύματα διαφορετικού PH.

Η λεπτή μεμβράνη χωρίζει ένα άγνωστο διάλυμα από ένα ηλεκτρόδιο αναφοράς AgCl, βυθισμένου σε ένα διάλυμα γνωστού pH. Το ηλεκτρόδιο θα αντιδρά αντιστρεπτά σε αλλαγές του pH, μέσα σε αυτό το γνωστό διάλυμα, συνήθως HCl. Το ηλεκτρόδιο αυτό μετράει επιλεκτικά την ενεργότητα (ενεργό συγκέντρωση) των ιόντων υδρογόνου.

Κάθε επιφάνεια της γυάλινης μεμβράνης του ηλεκτροδίου, αναπτύσσει ένα ενυδατωμένο πλέγμα υάλου, που αποτελείται από ένα δικτύωμα ατόμων οξυγόνου, που συγκρατούνται μαζί, σε μια ακανόνιστη αλυσίδα πυριτίου. Αυτό το πλέγμα περιέχει ανιοντικές θέσεις, οι οποίες μπορούν να έλξουν κατιόντα, λόγου μεγέθους/φορτίου.

Η σύνθεση του γυαλιού είναι πολύ κρίσιμη. Μικρές αλλαγές στη σύνθεση, θα προκαλέσουν μεγάλες αλλαγές στην ευαισθησία των ηλεκτροδίων. Μια τυπική σύνθεση της μεμβράνης είναι: 72% SiO_2 6% CaO, 21% Na_2O και 1% AL_2O_3.

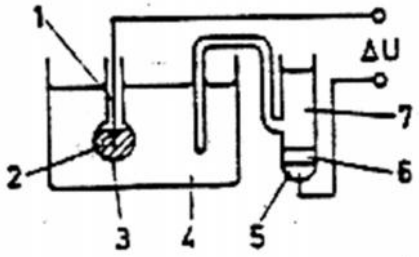
2.20.4. Σύστημα μετρήσεως του pH διαλύματος

Ένα pH - μετρο, είναι ένα όργανο, το οποίο συγκρίνει την αλλαγή της ηλεκτρεγερτικής δύναμης ανάμεσα σε ένα ηλεκτρόδιο υάλου και ένα ηλεκτρόδιο αναφοράς (π.χ. καλομέλανος), που προκαλείται από τη σχετική συγκέντρωση ενυδατωμένων ιόντων υδρογόνου, στο προς μέτρηση διάλυμα (αγνώστου pH), το οποίο «κλείνει» και το κύκλωμα μέτρησης.

Η μετρούμενη διαφορά δυναμικού, ανάμεσα στα δύο ηλεκτρόδια, είναι ανάλογη του pH. Στους 30°C π.χ., μία τυπική αναλογία είναι: ΔU = 60 mV/μονάδα pH. Αυτή η τάση μπορεί να μετρηθεί με ένα τελεστικό ενισχυτή με FET, γιατί η εσωτερική αντίσταση της μετρητικής διάταξης είναι πολύ υψηλή, της τάξης:

$$R_i = 10^8\ \Omega =$$

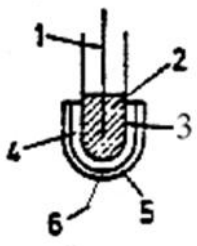
Η περιοχή μέτρησης εκτείνεται από pH ≈ 0 - 14 και το συστηματικό σφάλμα είναι της τάξης ± 0.02 pH. Η τιμή του pH του αίματος είναι 7.36 - 7.44, που αντιστοιχεί σε μία διακύμανση τάσης της τάξης των 5 mV.



Εικόνα 2.56 *Διάταξη για την μέτρηση του pH: 1. Ηλεκτρόδιο Ag/AgCl, 2. Διάλυμα χλωριόντων με pH = 1, 3. Γυάλινη μεμβράνη, που επιτρέπει μόνο τη διέλευση H_3O^+, 4 Διάλυμα αγνώστου pH, 5. Hg, 6. Hg_2Cl_2, 7. Κεκορεσμένο διάλυμα KCl.*

2.20.5. Ηλεκτρόδια PCO2 και PO2

Η διάταξη για τη μέτρηση της μερικής πίεσης PCO_2 του διοξειδίου του άνθρακος, μοιάζει με αυτή του pH. Πέρα όμως του ηλεκτροδίου υάλου, έχουμε ένα ακόμα διάλυμα, που περιβάλλεται από μία μεμβράνη, επιλεκτικά διαπερατή από το CO_2.



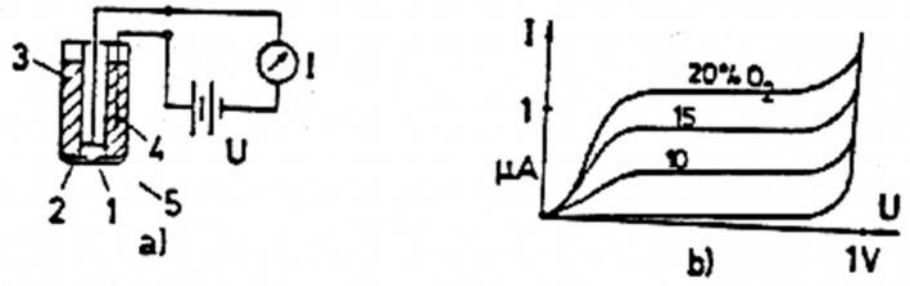
Εικόνα 2.57 *Δομή ενός ηλεκτροδίου PCO_2: 1. Ηλεκτρόδιο Ag/AgCl, 2. Διάλυμα χλωριόντω (HCl, pH = 1), 3. Μεμβράνη υάλου 4. Πρόσθετο διάλυμα ηλεκτρολύτη, με γνωστή τιμή pH (π.χ. $NaHCO_3$/NaCl), 5. Μεμβράνη διαπερατή από το CO_2 (π.χ.Teflon με Selophan ή υαλοβάμβακα, το πολυαιθυλένιο, φυσικό γόμμι κλπ.), 6. Διάλυμα CO_2.*

Το CO_2 που διεισδύει, αλλάζει την τιμή του pH του ενδιάμεσου διαλύματος (συνήθως $NaHCO_3$/NaCl) και η μετρούμενη τιμή του pH, είναι ανάλογη του λογαρίθμου της μερικής πίεσης του CO_2.

Η μερική πίεση του οξυγόνου PO_2, μετριέται με ένα ηλεκτρόδιο από λευκόχρυσο, το οποίο περιβάλλεται από μια συνθετική μεμβράνη διαπερατή επιλεκτικά από το O_2.

Τα μόρια O_2, παίρνουν ηλεκτρόνια από το λευκόχρυσο, δημιουργώντας ένα ρεύμα I, που είναι στην επίπεδη περιοχή (plateau) της χαρακτηριστικής I = I(V) της διάταξης και είναι ανάλογο της μερικής πίεσης του οξυγόνου.

Ο κορεσμός δημιουργείται λόγω του περιορισμένου ρυθμού διάχυσης του O_2 μέσα από τη μεμβράνη. Το μετρούμενο ρεύμα, είναι της τάξης του 0.01 - 1.00 μΑ και ο χρόνος απόκρισης περίπου 1 s.



Εικόνα 2.58 *a) Διάταξη για την μέτρηση της μερικής πίεσης PO2 οξυγόνου με τη βοήθεια του ηλεκτροδίου Clark: 1. Ηλεκτρόδιο λευκόχρυσου, 2. Συνθετική μεμβράνη διαπερατή στο O2, 3. Κεκορεσμένο διάλυμα KCl, 4. Ηλεκτρόδιο αναφοράς Ag/AgCl, 5.Διάλυμα που περιέχει O2. b) Χαρακτηριστική ρεύματος-τάσης ηλεκτροδίου Clark.*

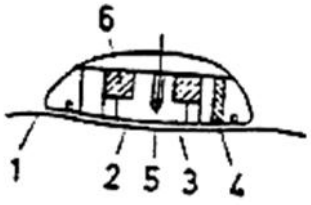
Το ηλεκτρόδιο Clark χρησιμοποιείται, για τον in vitro προσδιορισμό της PO_2, σε αραιωμένο αρτηριακό αίμα.

Για τον μη επεμβατικό (αναίμακτο) προσδιορισμό της PO_2 χρησιμοποιούμε την ιδιότητα του οξυγόνου να διαχέεται, ιδιαίτερα σε αυξημένη θερμοκρασία 42 - 44 °C, μέσα από το δέρμα και το ανιχνεύουμε με μια κατάλληλη διάταξη επιδερμικού ανιχνευτή, βασισμένη στο ηλεκτρόδιο Clark.

Το διαχεόμενο οξυγόνο, περνάει από τη συνθετική μεμβράνη και παίρνει από την κάθοδο ηλεκτρόνια. Αυτά δημιουργούν το ρεύμα μέτρησης. Η αντίδραση που πραγματοποιείται είναι:

$$O_2 + 2\,H_2O + 2\,e^- \;<=>\; 4\,OH^-$$

Η ευαισθησία αυτού του τύπου ηλεκτροδίων PO_2, είναι της τάξης των 20 pA/mbar O_2.



Εικόνα 2.59 *Δομή ενός επιδερμικού ηλεκτροδίου PO2: 1. Δέρμα, 2. Διαπερατή από το O2 υδρόφοβη μεμβράνη, 3. Κάθοδος από χρυσό, 4. Άνοδος Ag/AgCl, 5. Θερμίστορ για τον έλεγχο της θερμοκρασίας, 6. Θερμαντικό στοιχείο (περίπου 42 °C). Η τάση ανόδου-καθόδου είναι περίπου 1V.*

2.21. Γενικές αρχές των συστημάτων επιτήρησης ασθενούς

Οι Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) είναι ο χώρος όπου παρέχεται το υψηλότερο δυνατό επίπεδο συνεχούς και αδιάσπαστης παρακολούθησης, φροντίδας και θεραπείας σε ασθενείς που οι ζωτικές τους λειτουργίες βρίσκονται σε κρίσιμη κατάσταση. Η Μονάδα βρίσκεται σε 24ωρη ετοιμότητα για αντιμετώπιση επειγόντων περιστατικών.

Οι ασθενείς μεταφέρονται εκεί από το Τμήμα Επειγόντων, από τα Χειρουργεία, από το Μαιευτήριο ή από τις Μονάδες Νοσηλείας. Μία ΜΕΘ μπορεί να είναι πολυδύναμη και να καλύπτει πολλές ειδικότητες, ή ειδική και να καλύπτει μία ειδικότητα. Οι συνηθέστερες ΜΕΘ είναι οι παρακάτω:

- Πολυδύναμη
- Μετεγχειρητική

- Εμφραγμάτων
- Αναπνευστικής Ανεπάρκειας
- Παιδιατρική
- Νεογνική

Οι προδιαγραφές της Πολυδύναμης μονάδας ισχύουν και για τις υπόλοιπες Μ.Ε.Θ. σε συνδυασμό με τις εξειδικευμένες απαιτήσεις. Τα συστήματα επιτήρησης ασθενούς, έχουν ως αποστολή, την ποσοτική εκτίμηση σημαντικών φυσιολογικών μεταβλητών των ασθενών, στη διάρκεια μιας κρίσιμης, για τις βιολογικές λειτουργίες τους, περιόδου.

Αυτό επιτυγχάνεται με τη συνεχή ή κατά τακτικά διαστήματα, αυτόματη μέτρηση των παραμέτρων αυτών. Ο αριθμός και το είδος των παραμέτρων αυτών, εξαρτάται από την κατάσταση του ασθενούς (π.χ. μετεγχειρητική, καρδιαγγειακά προβλήματα, πολυτραυματίας κλπ.). Οι πιο συχνά επιτηρούμενες παράμετροι είναι:

- Το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ).
- Ο μέσος ή στιγμιαίος καρδιακός ρυθμός.
- Ο σφυγμός.
- Η άμεση (επεμβατική, αιματηρή) αρτηριακή πίεση (διαστολική, συστολική, μέση, τάση εξέλιξης κλπ.).
- Η έμεση (μή επεμβατική, συνήθως κατά Korotkoff) αρτηριακή πίεση.
- Η φλεβική πίεση.
- Η θερμοκρασία διαφόρων σημείων του σώματος.
- Ο ρυθμός αναπνοής.
- Το ηλεκτρεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ).
- Η μερική πίεση του οξυγόνου στο αίμα κλπ.

Η επιτήρηση των παραμέτρων αυτών, πραγματοποιείται σε παρακλίνιο σύστημα (bedside monitor) ή/και κεντρικό σύστημα (central station), ανάλογα με τις απαιτήσεις, τον διαθέσιμο χώρο και το κόστος.

Τα παρακλίνια συστήματα επιτήρησης ασθενούς, είναι δυνατόν να αποτελούνται από ένα απλό ενισχυτή ΗΚΓ, ένα παλμογράφο και ένα σύστημα μέτρησης του καρδιακού ρυθμού και τα σχετικά συστήματα συναγερμού, μέχρι και εξαιρετικά περίπλοκα συμπλέγματα συσκευών μέτρησης φυσιολογικών παραμέτρων, συνήθως αποτελούμενα από ανεξάρτητα βυσματούμενα τμήματα (modules).

2.21.1. Τμήμα (module) ΗΚΓ

Οι οθόνες των συστημάτων επιτήρησης, είναι συνήθως του τύπου non fade, δηλαδή, η κυματομορφή αποθηκεύεται στην οθόνη, μέχρις ότου σβηστεί από την επόμενη επίκαιρη κυματομορφή, στην επόμενη σάρωση.

Οι συνήθως διαθέσιμοι ρυθμοί σάρωσης είναι 25 mm/s και 50 mm/s. Το εύρος απόκρισης του ενισχυτή του ΗΚΓ για τα monitors, δηλαδή, για την επιτήρηση καρδιακών αρρυθμιών κλπ., χωρίς επίδραση από ψευδενδείξεις (artifacts) κίνησης, είναι συνήθως 0.05 - 100 Hz, ενώ το αντίστοιχο εύρος για διαγνωστικούς σκοπούς είναι 0.05 - 100 Hz, ώστε να εξασφαλίζεται η πιστή ανασύνθεση της κυματομορφής PQRST. Σε ορισμένους τύπους monitor, συνυπάρχουν και οι δύο τύποι ενισχυτών, ώστε να είναι δυνατή η χρήση τους και για διαγνωστικούς σκοπούς.

2.21.2. Τμήμα (module) Πίεσης

Ο ρυθμικός μηχανισμός άντλησης αίματος του μυοκαρδίου, ο οποίος οδηγείται μέσω των βαλβίδων, δίνει μετρήσιμες περιοδικές διακυμάνσεις της πίεσης, της ταχύτητας ροής και της παροχής του αίματος, καθώς και της μηχανικής τάσης (πίεσης) των αγγειακών τοιχωμάτων. Η καρδιακή συχνότητα είναι από 60 - 80 min^{-1} (1.0 - 1.5 Hz).

Η προωθητική ικανότητα της καρδιάς (παροχή) είναι περίπου 5 l/min σε ηρεμία μέχρι 30 l/min, κατά την διάρκεια σκληρής εργασίας. Ο ανά σύσπαση προωθούμενος όγκος και από τις δύο κοιλίες είναι περίπου 70 ml. Η ώση γίνεται έναντι μιας πίεσης περίπου 34 mbar, για τη δεξιά κοιλία και μια αορτική πίεση 133 mbar, για την αριστερή κοιλία. Η στατική πίεση του αίματος είναι 8 mbar.

Η πίεση του αίματος προσδιορίζεται συνήθως με την αναίμακτη μέθοδο κατά Korotkoff/Riva - Rocci. Η μέθοδος στηρίζεται στη προσωρινή διακοπή της ροής του αίματος, μέσω ενός σφιγκτήρα, στο πάνω μέρος του χεριού, που «φουσκώνει», σε μια πίεση μεγαλύτερη από τη συστολική πίεση, έτσι ώστε να μη γίνεται πλέον αισθητός ο σφυγμός. Με αργή σταδιακή μείωση της πίεσης του σφιγκτήρα, εμφανίζεται στην περιοχή πιέσεων ανάμεσα στη συστολική και τη διαστολική, ο λεγόμενος θόρυβος Korotkoff, ο οποίος προκαλείται από το εισερχόμενο αίμα. Οι τιμές πίεσης, στις οποίες πρωτοεμφανίζεται και εξαφανίζεται ο θόρυβος Korotkoff, που ανιχνεύεται με ένα μικρόφωνο ή στηθοσκόπιο, δίδουν αντίστοιχα την μέγιστη (συστολική) και την ελάχιστη (διαστολική) πίεση του αρτηριακού αίματος.

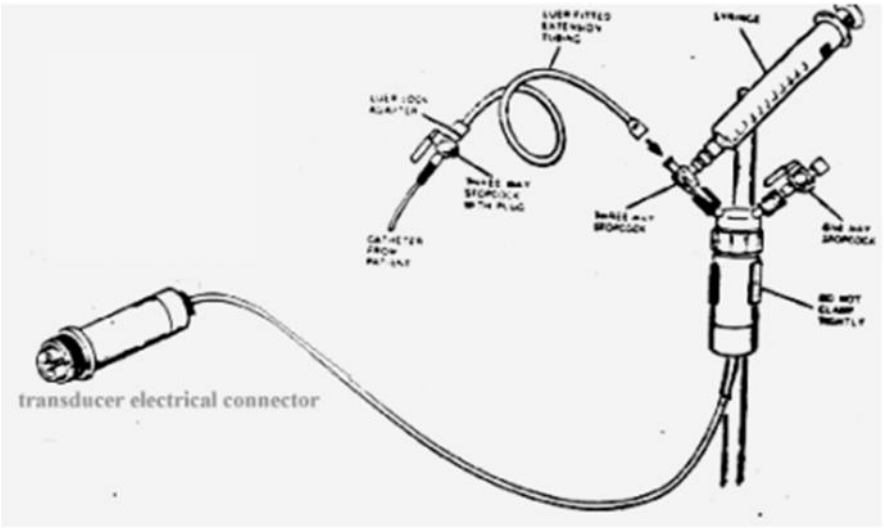
Η διαδικασία αυτή, μπορεί να αυτοματοποιηθεί και να ενσωματωθεί σε ένα monitor Εντατικής ή σε συστήματα 24-ώρου επιτήρησης, ανάλογα με τα συστήματα επιτήρησης αρρυθμιών Holter. Συνήθως όμως, αυτό αποφεύγεται και η πίεση κατά Riva - Rocci / Korotkoff λαμβάνεται από το προσωπικό της Εντατικής.

Εκτός από την έμμεση, υπάρχει και άμεση μέθοδος προσδιορισμού της πίεσης του αίματος, η οποία είναι και η πιο διαδεδομένη στα modules των monitors Εντατικής. Αυτή συνίσταται στο να ανοιχθεί μια αρτηρία και να εισαχθεί ένας καθετήρας με ένα αισθητήριο πίεσης στην αρχή ή στο τέλος του καθετήρα.

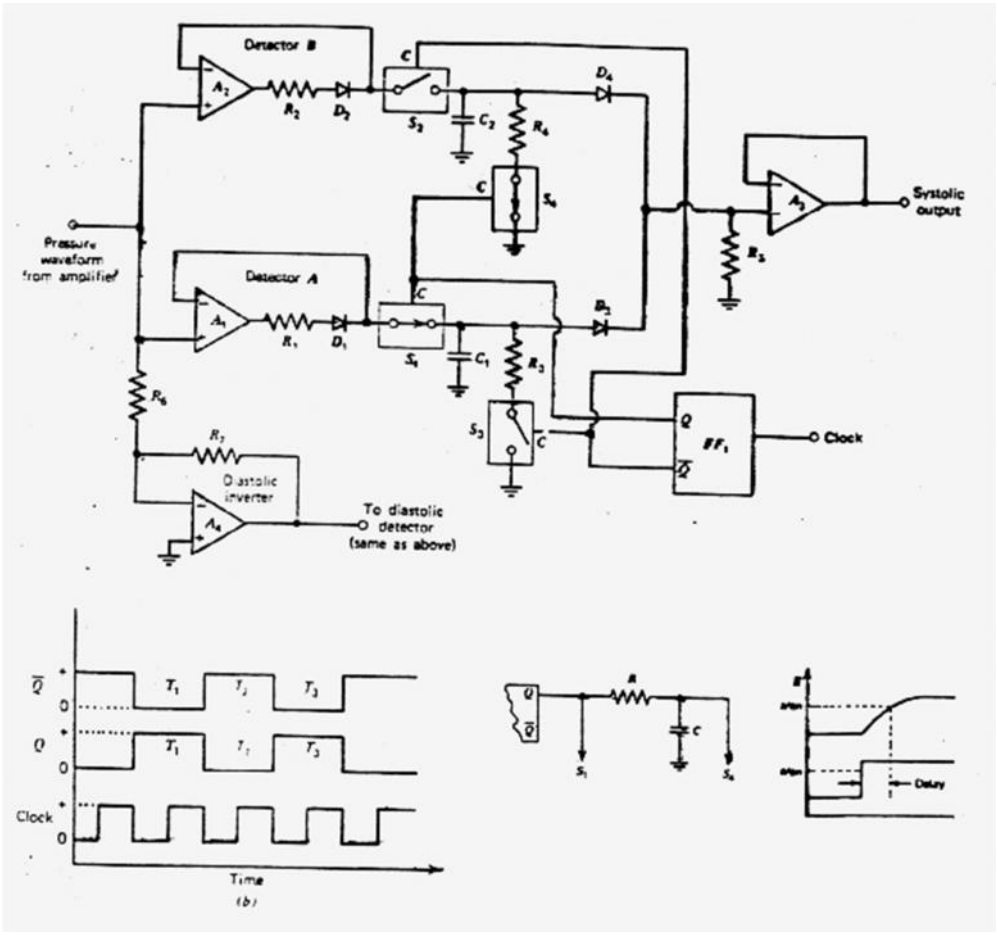
- Στην πρώτη περίπτωση ο καθετήρας είναι λεπτός, όμως, η ύπαρξη στήλης υγρού, μεταξύ της κορυφής του καθετήρα και του μετατροπέα, μεταβάλλει, λόγω φαινομένου συντονισμού, τη συνάρτηση μεταφοράς (MTF), επηρεάζοντας την κυματομορφή της απαγομένης πίεσης.
- Στη δεύτερη περίπτωση ο καθετήρας δεν έχει στήλη υγρού, είναι όμως σχετικά παχύς, ακατάλληλος π.χ. για παιδιά και παρουσιάζει σχετικά υψηλό κόστος, διότι συνήθως είναι μιας χρήσης.

Ο καθετήρας τοποθετείται σε προσιτή αρτηρία και στον καθετήρα συνδέεται εύκαμπτος σωλήνας με διάλυμα αντιπηκτικού Ηπαρίνης σε φυσιολογικό ορό, για τη μετάδοση των αλλαγών της αρτηριακής πίεσης στον μετατροπέα πίεσης.

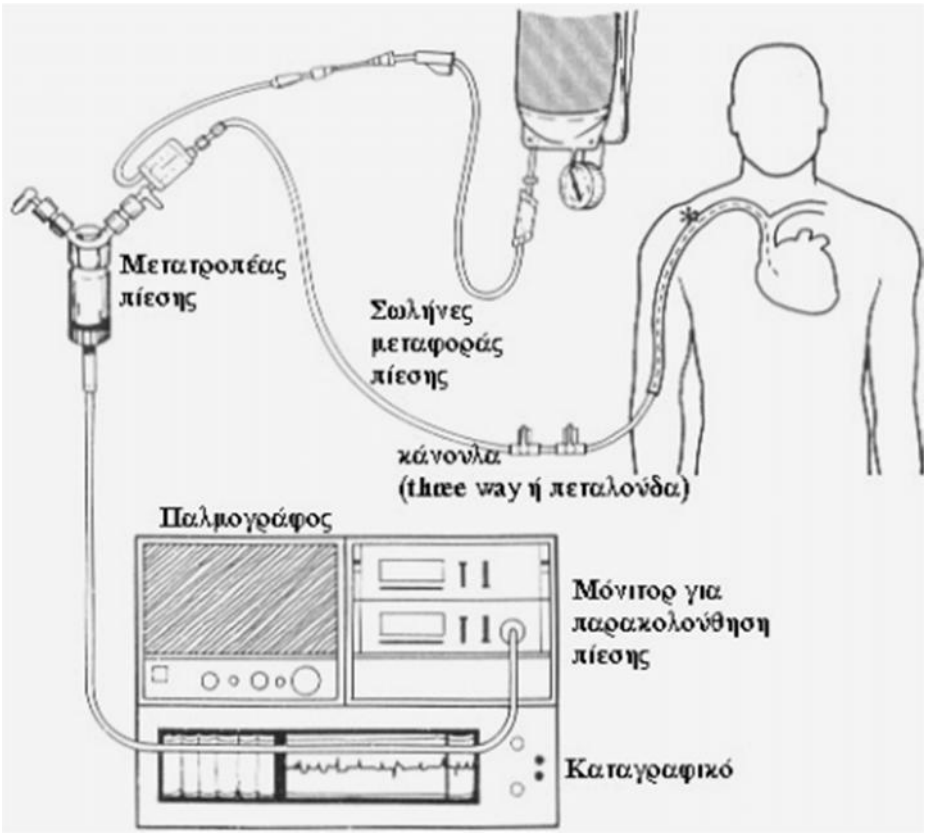
Η πίεση παραμορφώνει μια μεμβράνη στο διάφραγμα του μετατροπέα που συνδέεται με μετρητές (μηχανικής) τάσης και η παραμόρφωσή της εξαρτάται από τη διαφορά πίεσης μεταξύ των δύο πλευρών. Στον μετρητή τάσης η αντίσταση ενός λεπτού σύρματος αλλάζει ανάλογα με το μήκος του και αντιστρόφως ανάλογα με τη διατομή του. Οι αλλαγές της μηχανικής τάσης προκαλούν μεταβολές στις διαστάσεις του σύρματος αντίστασης και άρα στην αντίσταση.



Εικόνα 2.60 *Σύστημα επεμβατικής μέτρησης της αρτηριακής πίεσης [43].*



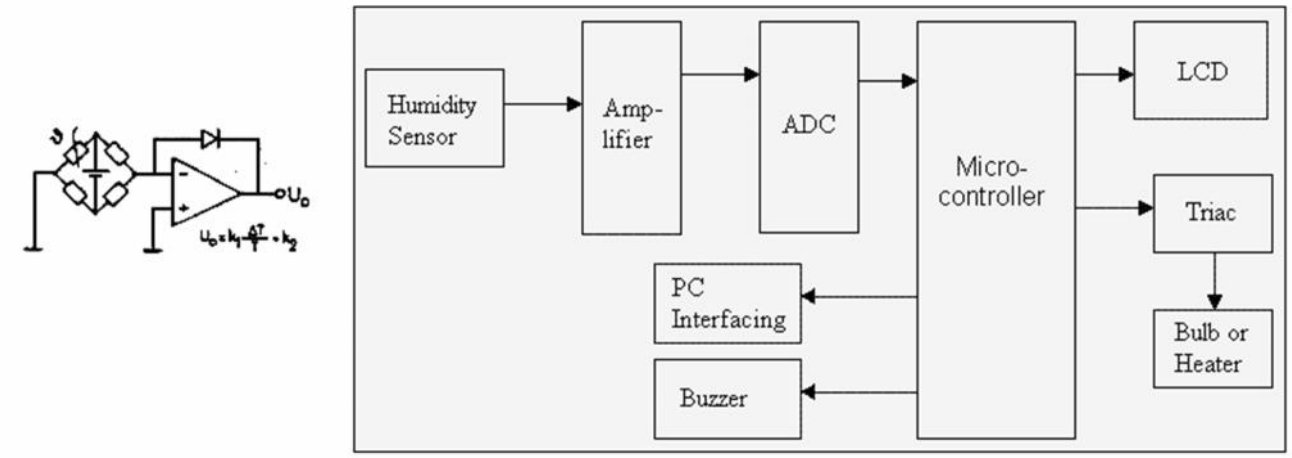
Εικόνα 2.61 *Τυπικό κύκλωμα συστήματος επεμβατικής μέτρησης της αρτηριακής πίεσης [43].*



Εικόνα 2.62 *Τυπικό κύκλωμα συστήματος επεμβατικής μέτρησης της αρτηριακής πίεσης [43].*

2.21.3. Τμήμα (module) Μετρήσεως Θερμοκρασιών

Για τη μέτρηση της επιφανειακής ή «εν τω βάθει» θερμοκρασίας του σώματος μπορούν να χρησιμοποιηθούν θερμόμετρα επαφής με θερμίστορς ή θερμοστοιχεία.



Εικόνα 2.63 *Αριστερά: Ενδεικτικό σχηματικό διάγραμμα ενός γραμμικού θερμομέτρου με Θερμίστορ. Δεξιά: Απλοποιημένο γενικό σχηματικό διάγραμμα μιας Θερμοκοιτίδας.*

2.21.4. Νεογνική ΜΕΘ και Θερμοκοιτίδες

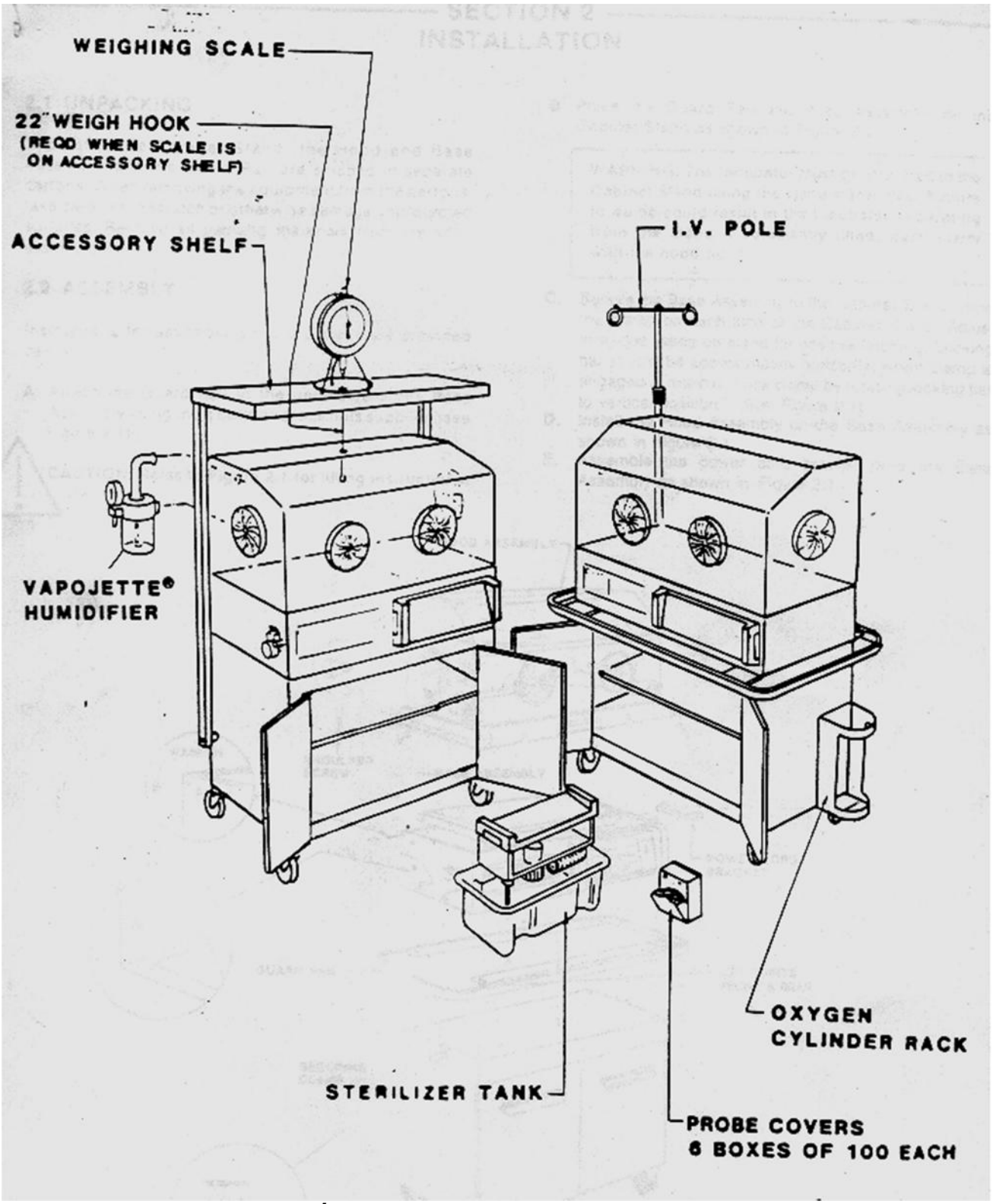
Στις εντατικές νεογνών χρησιμοποιούμε τη θερμοκοιτίδα, η οποία μας παρέχει τη δυνατότητα:

- Κατάλληλων «περιβαλλοντικών» συνθηκών θερμοκρασίας και υγρασίας για το νεογνό.
- Δυνατότητα επιτήρησης Βιοσημάτων.
- Δυνατότητα υποστήριξης ζωτικών λειτουργιών.
- Δυνατότητα ειδικής θεραπευτικής αγωγής, όπως η φωτοθεραπεία με UV κλπ.

Η Μονάδα Νεογνικής Φροντίδας (Εντατική Νεογνών, Neonatal Intensive Care Unit NICU), είναι μια μονάδα εντατικής θεραπείας που ειδικεύεται στη φροντίδα των ασθενών ή πρόωρων νεογνών.

Η θερμοκοιτίδα αποτελεί τον πυρήνα μιας Μονάδας Νεογνικής Φροντίδας και είναι μια συσκευή που χρησιμοποιείται για τη διατήρηση περιβαλλοντικών συνθηκών κατάλληλων για ένα νεογνό. Χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις πρόωρων τοκετών ή για ορισμένα τελειόμηνα μωρά με προβλήματα. Οι βασικές πιθανές λειτουργίες της θερμοκοιτίδας είναι:

- Η οξυγόνωση, μέσω της χορήγησης οξυγόνου με κουκούλα στο κεφάλι ή ρινική κάνουλα, ή ακόμα και συνεχούς θετικής πίεσης αεραγωγών (CPAP) ή μηχανικό αερισμό. Η σύγχρονη εντατική θεραπεία νεογνών περιλαμβάνει εξελιγμένες δυνατότητες μέτρησης της θερμοκρασίας, της αναπνοής, της καρδιακής λειτουργίας, της οξυγόνωσης, και της εγκεφαλικής δραστηριότητας.
- Η προστασία από χαμηλή θερμοκρασία, μικροβιακή λοίμωξη, άλλη μόλυνση, θόρυβο κλπ.
- Παροχή διατροφής, μέσω ενδοφλέβιου καθετήρα ή νανογαστρικού σωλήνα.
- Η χορήγηση των απαραίτητων φαρμάκων.
- Η διατήρηση της ισορροπίας των υγρών με την παροχή κατάλληλων ορών.
- Η διατήρηση υψηλής υγρασίας του αέρα για να αποτρέψει μεγάλη απώλεια ύδατος από το δέρμα και από την αναπνοή.
- Η υποστήριξη της αναπνοής μέσω κατάλληλου αναπνευστήρα, όταν απαιτείται..
- Η επιτήρηση και καταγραφή καρδιο-αναπνευστικών παραμέτρων μέσω νεογνικού Monitor (ΗΚΓ, Θερμοκρασία, παλμική Οξυμετρία κλπ.).
- Η παροχή αυξημένης μερικής πίεσης Οξυγόνου.
- Η εξασφάλιση ασφαλούς μεταφοράς, όταν ένα άρρωστο ή πρόωρο μωρό κινείται, π.χ., από ένα νοσοκομείο σε άλλο που διαθέτει κατάλληλη μονάδα νεογνικής φροντίδας.



Εικόνα 2.64 *Δομή μιας τυπικής θερμοκοιτίδας [40].*

Εικόνα 2.65 *Φωτογραφία της θερμοκοιτίδας του Εργαστηρίου Βιοϊατρικής Τεχνολογίας του Τμήματος ΒΙΤ του ΤΕΙ Αθήνας.*

Βιβλιογραφία/Αναφορές

1. http://ebooks.edu.gr/modules/ebook/show.php/DSGL-A105/321/2155,7812/extras/Texts/KEF9_neuron_synapse/index.htm
2. http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/bc/Neuron_Hand-tuned.svg
3. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cell_membrane_detailed_diagram_et.svg#/media/File:Kanalprotein_01.png
4. http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/2/2f/Action_potential_propagation_animation.gif
5. Evans W.F., *Anatomy and Physiology*, Prentice Hall, New Jersey, 1971.
6. Ruediger W., *Lehrbuch der Physiologie, Volk & Geusndheit Verlag*, Berlin 1976.
7. Χατζημηνά Ι., *Επίτομος Φυσιολογία*, Επιστημονικές Εκδόσεις Γ.Κ. Παρισιάνος, Αθήνα 1979.
8. Geddes L.A., *Electrodes and the Measurement of Bioelectric Events, Willey Interscience*, New York, 1972.
9. Eichmeyer J., *Medizinische Elektronik, Springer Verlag*, Heidelberg, 1983.

10. Keidel W.D., *Kurzgefasstes Lehrbuch der Physiologie,Georg Thieme Verlag*, Stuttgart, 1967.
11. Benchimol, A., "Desser K.B., Advances in clinical vector – cardiography", *Am.J.Cardio*., 36, (1975), 76.
12. Frank K., *An Accurate Clinical Practical System for Spatial Vectorcardiography*, Circulation XIII, 1956.
13. Heinecker R., *EKG - Fibel, Georg - Thieme Verlag*, Stuttgart, 1973.
14. http://meds.queensu.ca/central/assets/modules/ECG/normal_ecg.html
15. Lichtlen P., *Klinische Vektor - Elektrokardiographie, Springr Verlag*, Heidelberg, 1969.
16. Kresse H. *Kompendium Elektromedizin, Siemens A.G*., Muenchen 1982.
17. Irnich W., *Einfuehrung in die Bioelektronik, G. Thieme Verlag*, Stuttgart 1975.
18. Macfarlane P.W., "A critical appraisal of computer assisted ECG interpretation", *J.Med.Eng.&Tech*., 3, (1979), 281.
19. McFee R., Parungao H., "An orthogonal lead system for clinical electrocardiography", *Am. Heart. J*., 62, (1961), 74.
20. Thomas H.E., *Handbook of Biomedical Instrumentation and Measurement*, Reston Publishing Company, Reston, Virginia, 1974.
21. Τούτουζας Π., *Εισαγωγή στην Ηλεκτροκαρδιογραφία*, Επιστημονικές Εκδόσεις Γ.Κ. Παρισιάνος, Αθήνα, 1985.
22. http://commons.wikimedia.org/wiki/Category:ECG_devices#/media/File:Bundesarchiv_Bild_183-L0711-0345,_Berlin,_Charit%C3%A9,_Frauenklinik,_EKG.jpg
23. http://commons.wikimedia.org/wiki/Category:ECG_devices#/media/File:Raytheon_ECG_prototype.JPG
24. http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Blackberry_9550%E3%81%A7%E3%81%AEMFER%E3%82%A2%E3%83%97%E3%83%AA%28DaSH_MFER%29.JPG
25. http://commons.wikimedia.org/wiki/Category:ECG_devices#/media/File:Wireless_ECG_Monitor.jpg
26. Kugler G., *Electroencelographie in Klinik und Praxis, Georg Thieme Verlag*, Stuttgart, 1968.
27. Kresse H. (Hrsg.), *Kompendium Elektromedizin, Siemens A.G*., Muenchen 1982.
28. Caldwell Laboratories Inc., *Technical Report for the Caldwell 5200A System*, 1991.
29. Jasper H., "The Ten - Twenty Electrode System of International Federation of Societies for EEG and Clinical Neurophysiology", *Clin. Neurophysiology*, 10, (1958), 371.
30. Tonnies J.F., "Die Physikalische Grundlage des EEG". Από τη συλλογή: Klinische Electroencephalographie, Springer Verlag, Berlin - Goettingen - Heidelberg, 1961.
31. http://www.bmap.ucla.edu
32. http://www.genengnews.com/insight-and-intelligence/is-brain-mapping-ready-for-big-science/77899786/ [P. Fitzpatrick-Dimond, "Is Brain Mapping Ready for Big Science?" *The BAM project, GEN Exclusives*, Mar 29, 2013. Photo: V. Yakobchuk/Fotolia.com.
33. Edel H., *Fibel der Elektrodiagnostik und Elektrotherapie, Verlag Volk & Gesundheit*, Berlin 1983.
34. Hickl E. J., Riegel K., *Angewandte Perinatologie, Urban & Schwarzenberg, Muenchen*, 1974.
35. Hon E.H., "The Electronic Evaluation of the Fetal Heart Rate", *Am. Obst. and Gyn. 75*, (1958).
36. Hon E.H., *An introduction to fetal heart rate monitoring, Harty Press Inc*., New Haven, 1971.
37. http://webvision.med.utah.edu/imageswv/3dschipl.jpeg

38. https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/80/Appearances_of_Supposed_Embolism_of_the_Central_Retinal_Artery.jpg
39. http://en.wikipedia.org/wiki/Electrooculography#/media/File:Sleep_Stage_REM.png
40. Reis A., *Biomedizinische Technik, Muenchen*, Wien, Oldenburg 1977.
41. Schwan H. P., *Biological Engineering*, McGraw - Hill, New York 1969.
42. Webster J. G. (Editor), *Medical Instrumentation*, Houghton Mifflin, Boston 1978.
43. http://www.biomed.ntua.gr/Portals/1/presentations/undergraduate/BP_and_Measurements.pdf
44. B. Spyropoulos, P. Parvantonis, A. Mikronis, M. Maragkos, G. Argyrakis, "A Universal Bio-Signal and Pattern Acquisition, Processing and Decision Supporting System", *Proc. IEEE-EMBC* 1996, p 132, Amsterdam.
45. B. Spyropoulos, A. Tzavaras, M. Botsivaly, K. Koutsourakis, P. Sochos, G. Argyrakis, "Improving the Diagnostic Significance of measured Biological Parameters by applying Computer-assisted Mathematical Methods", *1st Meeting of the Biomedical Informatics Unit BRFAA*, Athens, 4-5 October 2006.

Κριτήρια αξιολόγησης

Κριτήριο αξιολόγησης 1

Αναφέρατε δύο βασικά στοιχεία της υφής της μεμβράνης μιας νευρικής ίνας.

Απάντηση/Λύση

Δύο στοιβάδες φωσφολιπιδίων με υδρόφιλη «κεφαλή» και υδρόφοβη «ουρά» και ενσωματωμένα μόρια πρωτεΐνης, που παίζει τον ρόλο του Διαύλου Ιόντων.

Κριτήριο αξιολόγησης 2

Σε τι διαφέρουν τα πλήρως πολώσιμα ηλεκτρόδια από τα πλήρως μη πολώσιμα ηλεκτρόδια;

Απάντηση/Λύση

Στα πλήρως πολώσιμα ηλεκτρόδια δεν μετακινούνται ηλεκτρόνια μέσω της διαχωριστικής επιφάνειας μέταλλο-ηλεκτρολύτης. Το ρεύμα στην επιφάνεια επαφής είναι αποκλειστικά ρεύμα μετατόπισης (όπως σε ένα πυκνωτή). Στα πλήρως μη πολώσιμα ηλεκτρόδια τα ηλεκτρόνια περνούν ανεμπόδιστα την οριακή επιφάνεια μέταλλο- ηλεκτρολύτης και το ρεύμα στην οριακή επιφάνεια είναι αποκλειστικά ρεύμα μεταφοράς.

Κριτήριο αξιολόγησης 3

Αναφέρατε 3 τύπους μηχανοηλεκτρικών μετατροπέων.

Απάντηση/Λύση

Μετατροπείς αντίστασης, Επαγωγικοί μετατροπείς, Χωρητικοί μετατροπείς.

Κεφάλαιο 3: Συστήματα ανάλυσης Καρδιοπνευμονικής Λειτουργίας

Σύνοψη

Στο παρόν κεφάλαιο θα καλυφθούν τα ακόλουθα θέματα:

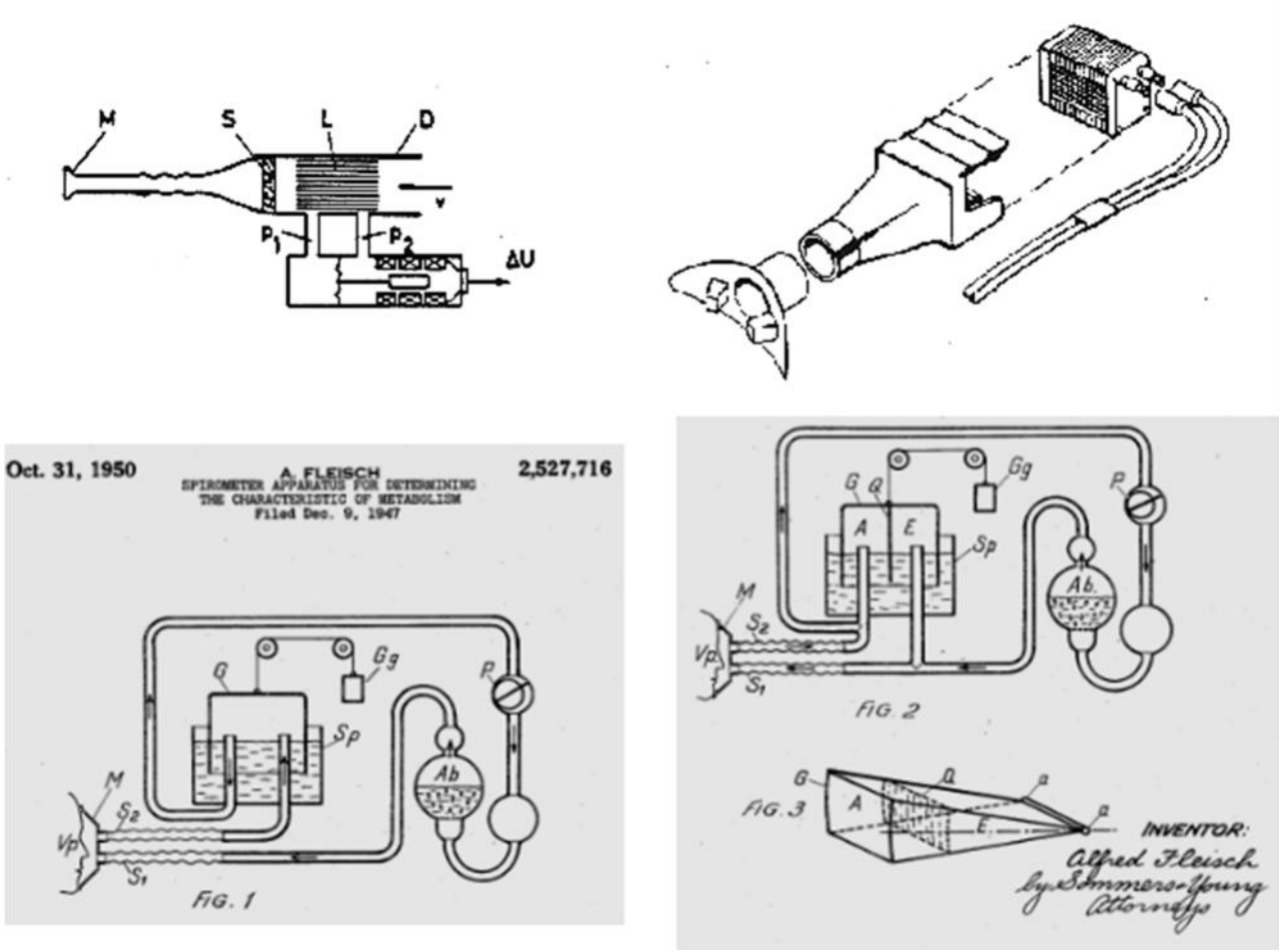
- *Βασικοί τύποι πνευμονικών μετρήσεων.*
- *Διαγνωστική της Λειτουργίας των Πνευμόνων (ανιχνευτές νηματικής ροής, χωρητικοί μετατροπείς, φωτοηλεκτρικοί αισθητήρες, διατάξεις πνευμονογραφίας σύνθετης αντίστασης κλπ.).*
- *Διαγνωστική του Κυκλοφορικού Συστήματος (καρδιακή συχνότητα, αρτηριακή πίεση επεμβατική και μη, κλάσμα εξώθησης, πληθυσμογραφία, κορεσμός οξυγόνου κλπ.).*
- *Διαγνωστική Ανάλυση των Ήχων και των Θορύβων του Σώματος (καρδιακός ήχος, αναπνευστικός θόρυβος κλπ.).*
- *Θερμικές Μετρήσεις (π.χ. επιτήρηση αναπνευστικού ρυθμού με θερμίστορ).*
- *Πνευμονικοί-αναπνευστικοί όγκοι και χωρητικότητες.*
- *Σπιρομετρία (μηχανική υπερήχων, οπτική, πνευμονοταχογράφοι σύνθετης αντίστασης κλπ.).*
- *Αναλυτές Αναπνευστικών Αερίων (υπερύθρων, παραμαγνητικός αναλυτής οξυγόνου, πολαρογραφικό ηλεκτρόδιο οξυγόνου, αναλυτές θερμικής αγωγιμότητας, αναλυτές ιονισμού, αναλυτές απορρόφησης υπεριωδών).*
- *Σύνθετοι Αναλυτές Πνευμονικής Λειτουργίας.*
- *Κατ' οίκον επιτήρηση ασθενούς μετά την ΜΕΘ.*

3.1. Βασική Οργανολογία Πνευμονικών Μετρήσεων

Οι πνεύμονες αποτελούν ένα ελαστικό «δοχείο» αέρα με μια συνολική επιφάνεια ανταλλαγής ανάμεσα στο O_2 και το CO_2 της τάξης των 70-100 m^2. Οι πλευρικοί μύες διογκώνουν τον όγκο των πνευμόνων κατά την εισπνοή και οι ελαστικές δυνάμεις των πνευμόνων σμικρύνουν τον πνευμονικό όγκο κατά την εκπνοή. Η ανάγκη O_2 είναι περίπου 4 cm^3 O_2 ανά λεπτό και Kg βάρους του σώματος σε ηρεμία και 80 cm^3 O_2 ανά λεπτό και Kg βάρους του σώματος σε σκληρή εργασία. Η συχνότητα της αναπνοής κυμαίνεται από 3 - 30 min^{-1}, με φυσιολογική τιμή 10-20 min^{-1}.

Για τον προσδιορισμό διαφόρων παραμέτρων της αναπνευστικής διαδικασίας, όπως την συχνότητα αναπνοής, την παροχή εκπνοής κλπ. χρησιμοποιούμε μια σειρά από μεθόδους, που αξιοποιούν τις ιδιότητες των Βιομετατροπέων.

- Η καταγραφή μηχανικών κινήσεων του θώρακα, που προκαλούνται στη διάρκεια της αναπνοής μπορούν να καταγραφούν με τη βοήθεια μηχανοηλεκτρικών μετατροπέων (ελαστικών ταινιών μεταβαλλόμενης ηλεκτρικής αντίστασης) στερεωμένων σε μια ελαστική ζώνη.
- Η καταγραφή των διακυμάνσεων της θερμοκρασίας του εισπνεόμενου ή εκπνεόμενου αέρα μπορεί να μετρηθεί με την τοποθέτηση ενός θερμίστορ εμπρός από τη μύτη ή το στόμα.
- Από τη συχνότητα μεταβολής της θερμοκρασίας μπορεί κανείς να υπολογίσει τη συχνότητα της αναπνοής και να την καταγράφει για μια ορισμένη χρονική περίοδο. Η ταχύτητα ροής του ρεύματος του εισπνεόμενου ή εκπνεόμενου αέρα μπορεί να μετρηθεί με μια σειρά κατάλληλων διατάξεων.

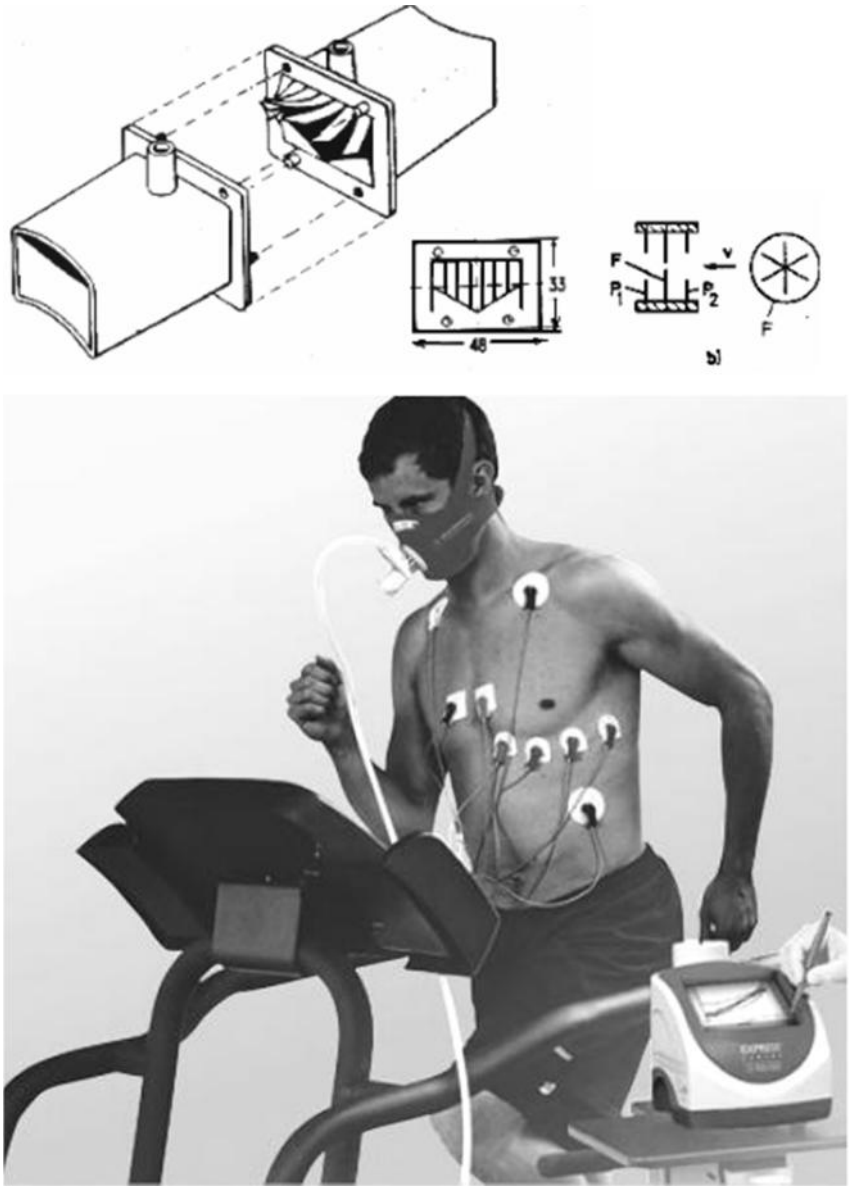


Εικόνα 3.1 *Άνω: Υποδοχέας νηματικής ροής (κατά Fleisch). Το σήμα εξόδου, που παράγεται από ένα επαγωγικό μετατροπέα, είναι ΔU ανάλογο του $\Delta p = p_1-p_2$ και ανάλογο του V (νόμος Bernoulli), όπου V: η ταχύτητα ροής του αέριου ρεύματος, M: μάσκα αναπνοής, S: φίλτρο (σίτα), L: λεπτές λάμες που προκαλούν τη νηματική ροή, ώστε η πτώση της πίεσης να είναι με πολύ καλή προσέγγιση ανάλογη της ταχύτητας ροής, D: ακροφύσιο [1]. Κάτω: Το ιστορικό Δίπλωμα Ευρεσιτεχνίας (Δ.Ε.) του Alfred Fleisch για την πρώτη μορφή του συστήματος [2]*

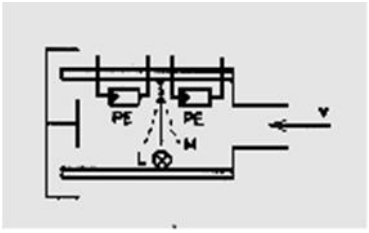
Η Εργοσπιρομετρία ή Καρδιοαναπνευστική άσκηση προσομοίωσης ακραίων καταστάσεων, είναι μια πολύτιμη διαγνωστική διαδικασία της καρδιοπνευμονικής λειτουργίας και του μεταβολισμού. Όταν συνδυάζεται με ένα καρδιακό τεστ κόπωσης, αναφέρεται επίσης ως καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως (stress test) και είναι χρήσιμη σε πολυάριθμα ιατρικά πεδία. Πρόκειται για μια μη επεμβατική και αντικειμενική μέθοδο, που επιτρέπει μια ακριβείας ποσοτική αξιολόγηση της καρδιακής και πνευμονικής λειτουργίας. Κατά τη διάρκεια της δοκιμής οι ακόλουθες παράμετροι παρακολουθούνται:

Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) σε ηρεμία	Αερόβιο κατώφλιο (LT)
Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) σε κίνηση	Αναερόβιο κατώφλι (LAT)
Πίεση αίματος	Κλασματική αξιοποίηση της VO_2max
Αέρια αίματος (PO_2 , PCO_2).	VO_2 max ισχύς σε αναερόβιο κατώφλι
Γαλακτικό οξύ.	Μέγιστο καρδιακού σφυγμού (HR max)
Ο μεταβολικός ρυθμός ηρεμίας.	Ανάκτηση HR
Ο μεταβολικός ρυθμός άσκησης.	Ζώνες HR
VO_2 max	Αναπνευστική εφεδρεία
Κλασματική αξιοποίηση της VO_2 max	Κλίση VE/VCO_2

Πίνακας 3.1 *Παράμετροι που παρακολουθούνται στην Εργοσπιρομετρία.*



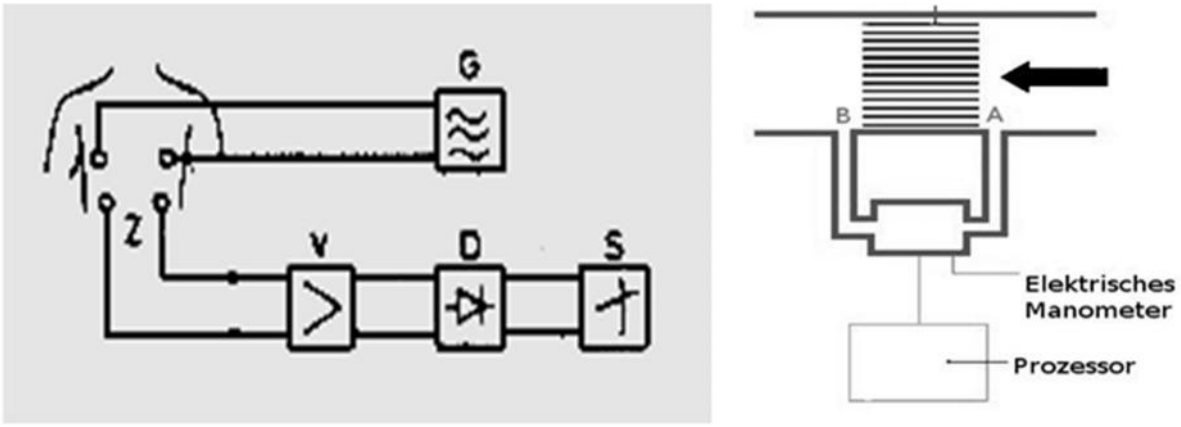
Εικόνα 3.2 *Χωρητικός μετατροπέας. P1, 2: οπλισμοί του πυκνωτή, F: φύλλα με σχισμές, του οποίου τα τμήματα κάμπτονται προς κατεύθυνση της ροής και έτσι μεταβάλλουν τη χωρητικότητα [1]. Δεξιά: Σύγχρονο σύστημα Εργοσπιρομετρίας, δηλαδή συνδυασμού ΗΚΓ & Σπιρομετρίας [3].*



Εικόνα 3.3 *Φωτοηλεκτρικό αισθητήριο. PE: φωτοστοιχεία, L: λυχνία (LED), M: μεμβράνη που αποκλίνει στην κατεύθυνση του ρεύματος της αναπνοής, αλλάζει την φωτεινή ροή από τη λυχνία και το ρεύμα στα φωτοστοιχεία.*

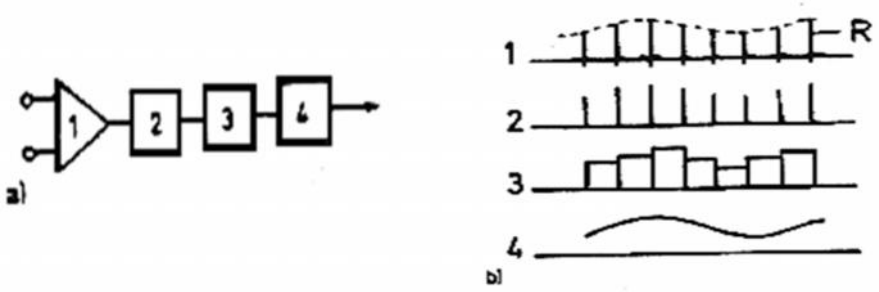
Εικόνα 3.4 *Σπιρόμετρο χειρός σε PC με παραγωγή έκθεσης [4].*

Μια άλλη μέθοδος προσδιορισμού του όγκου των πνευμόνων είναι η καταγραφή της αλλαγής της σύνθετης αντίστασης του θώρακα κατά την εισπνοή και την εκπνοή, μέσω ηλεκτροδίων στα τοιχώματα του θώρακα. Η σύνθετη αντίσταση Z είναι συνάρτηση του όγκου των πνευμόνων (πνευμονογραφία σύνθετης αντίστασης).



Εικόνα 3.5 *Αριστερά: Διάταξη πνευμονοταχογραφίας σύνθετης αντίστασης Z: σύνθετη αντίσταση θώρακα, G: γεννήτρια 100 KHz, V: ενισχυτής, D: φωρατής, S: καταγραφικό. Δεξιά: Πνευμονοταχογράφος βασισμένος σε μέτρηση της διαφορικής πίεσης βασισμένος σε μP.[5].*

Μια άλλη τεχνική είναι ο προσδιορισμός της αναπνευστικής καμπύλης μέσω της σύγχρονης με την αναπνοή κατά πλάτος διαμόρφωσης του κύματος R του ηλεκτροκαρδιογραφήματος.



Εικόνα 3.6 *α). Σχηματικό διάγραμμα του κυκλώματος ανάλυσης: 1. ενισχυτής ECG, 2. φίλτρο 8-12 Hz, 3. διαμορφωτής τετραγωνικών παλμών, 4. φίλτρο βύθισης 0.5-1 Hz. β).Διάγραμμα παλμών: 1. πρωτότυπο ECG, 2. φιλτραρισμένο ECG, 3. τετραγωνικοί παλμοί που αντιστοιχούν στο 2 και 4. αναπνευστική καμπύλη μετά τη φώραση του 3 μέσα από ένα φίλτρο βύθισης [5].*

3.2. Βασική Οργανολογία Μετρήσεων του Κυκλοφορικού Συστήματος

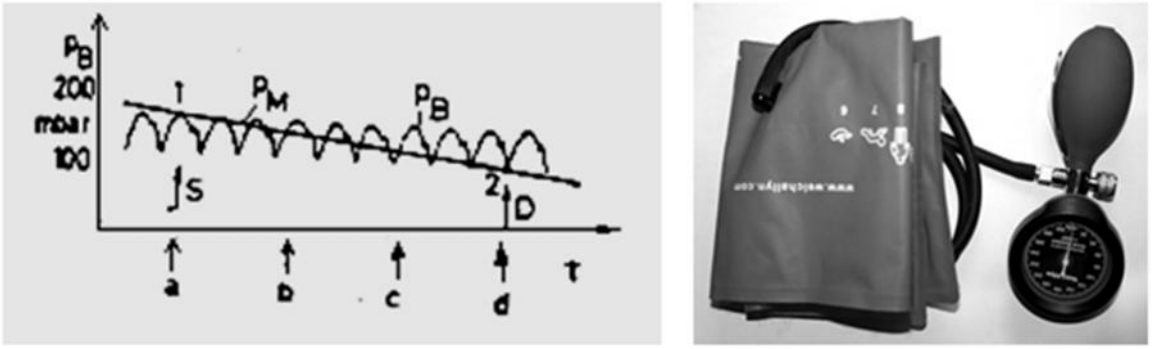
Ο ρυθμικός μηχανισμός άντλησης της καρδιάς που οδηγείται μέσω των βαλβίδων δίνει μετρήσιμες περιοδικές διακυμάνσεις της πίεσης του αίματος, της ροής και του όγκου του, καθώς και της μηχανικής τάσης των αγγειακών τοιχωμάτων.

- Η καρδιακή συχνότητα είναι από 60 - 80 min^{-1}.
- Η προωθητική ικανότητα της καρδιάς είναι περίπου 5 l / min σε ηρεμία έως 30 l / min σε περίπτωση βαρειάς εργασίας.
- Ο ανά σύσπαση προωθούμενος όγκος και από τις δύο κοιλίες είναι περίπου 70 cm^3.
- Η ώση γίνεται έναντι μιας πίεσης περίπου 34 mbar για τη δεξιά κοιλία και μια αορτική πίεση 133 mbar για την αριστερή κοιλία.
- Η στατική πίεση του αίματος είναι 8 mbar.

Η πίεση του αίματος προσδιορίζεται συνήθως με την αναίμακτη μέθοδο κατά Riva-Rocci/Korotkoff. Η μέθοδος στηρίζεται στη προσωρινή διακοπή της ροής του αίματος, μέσω ενός σφιγκτήρα στο πάνω μέρος του χεριού, που ασκεί πίεση μεγαλύτερη από τη συστολική πίεση, έτσι ώστε να μη γίνεται πλέον αισθητός ο σφυγμός.

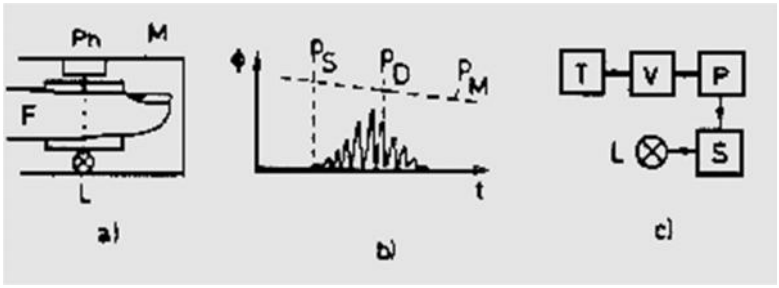
Με αργή σταδιακή μείωση της πίεσης του σφιγκτήρα, εμφανίζεται στην περιοχή πιέσεων ανάμεσα στη συστολική και τη διαστολική, ο λεγόμενος θόρυβος Korotkoff, ο οποίος προκαλείται από το εισερχόμενο αίμα και ανιχνεύεται με ένα μικρόφωνο ή στηθοσκόπιο.

- Η τιμή πίεσης, στην οποία πρωτοεμφανίζεται ο θόρυβος Korotkoff, δίδει την μέγιστη (συστολική) πίεση του αρτηριακού αίματος.
- Η τιμή πίεσης, στην οποία εξαφανίζεται ο θόρυβος Korotkoff, δίδει την ελάχιστη (διαστολική) πίεση του αρτηριακού αίματος.



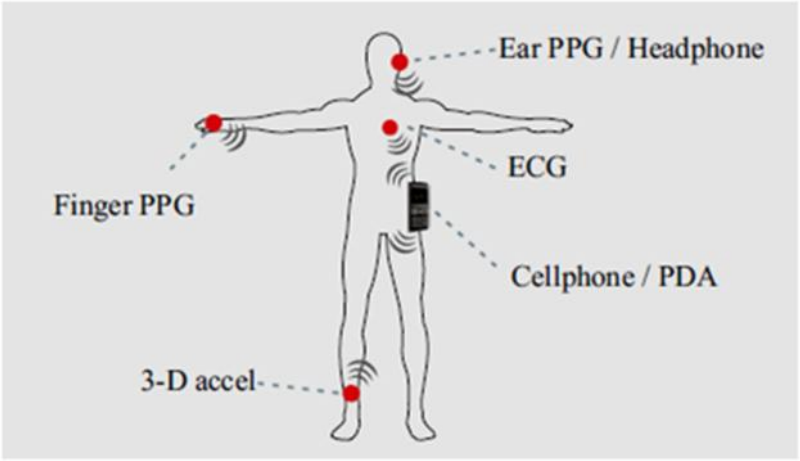
Εικόνα 3.7 *Μορφή της πίεσης του σφιγκτήρα (P_M) και της πίεσης του αίματος (P_B) κατά τη μέτρηση της πίεσης του αίματος κατά Riva - Rocci / Korotkoff. T: χρόνος, S: συστολή. Ο θόρυβος Korotkoff ακούγεται σιγά (a), δυνατότερα (b), αμβλύς (c) και τέλος χάνεται (d). Δεξιά: Τυπικό Πιεσόμετρο [7].*

Μια άλλη μέθοδος προσδιορισμού της πίεσης του αίματος είναι η σφυγμογραφική (σφυγμομανομετρία). Ένας σφιγκτήρας για τον δείκτη, με ενσωματωμένη λυχνία και φωτοανιχνευτή τίθεται υπό πίεση μεγαλύτερη από τη διαστολική και κατόπιν μετριέται με ένα μανόμετρο η πτώση της πίεσης. Όταν η πίεση του σφιγκτήρα P_M εξισωθεί με τη συστολική πίεση P_S αρχίζει να κυμαίνεται το ρεύμα Φ του φωτοανιχνευτή με ρυθμό ανάλογο της συχνότητας του σφυγμού με αυξανόμενο πλάτος. Όταν το πλάτος γίνει μέγιστο, η αντίστοιχη τιμή του μανόμετρου $P_M = P_\Delta$ δίνει τη διαστολική πίεση. Η λυχνία του σήματος ανάβει ρυθμικά στη περιοχή $P_\Delta < P < P_S$.



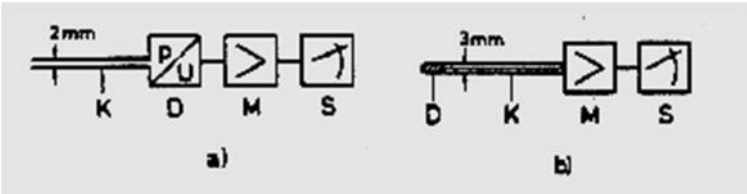
Εικόνα 3.8 *Αρχή της σφυγμομανομετρίας. α) Μετατροπέας με φωτοανιχνευτή (PH) και λάμπα (L), M: σφιγκτήρας, F: δάκτυλο β) Χρονική διακύμανση του φωτορεύματος Φ στο μετατροπέα συναρτήσει της φθίνουσας πίεσης του σφιγκτήρα P_M, P_S, P_Δ μετρούμενη, συστολική και διαστολική πίεση γ) Σχηματικό διάγραμμα της μετρητικής διάταξης. T: μετατροπέας, V: ενισχυτής, P: ανιχνευτής ύψους παλμών, S: διακόπτης, L: λυχνία[7].*

Η αντιμετώπιση του προβλήματος της μη επεμβατικής εκτίμησης της πίεσης του αίματος (BP), χωρίς τη χρήση σγιγκτήρα (cuff), η οποία είναι ελκυστική για τη συνεχή παρακολούθηση της BP μέσω Body Area Networks, μπορεί να γίνει ως εξής: Έχει δειχθεί ότι ο χρόνος άφιξης παλμού (Pulse Arrival Time, PAT), που μετριέται ως η καθυστέρηση μεταξύ της κορυφής R του ΗΚΓ και ενός σημείου της κυματομορφής PPG (Photo-Plethysmo-Gram) στο δάκτυλο, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της συστολικής και διαστολικής BP. Συνεπώς, η κλινική αξιολόγηση της απόδοσης μιας τέτοιας μεθόδου, μέσω κατάλληλων αλγορίθμων ανοίγει σημαντικές προοπτικές για την επιτυχή υποκατάσταση της μεθόδου Riva – Rocci / Korotkoff, όπου αυτό είναι αναγκαίο. Σε μια μελέτη [6] ο αλγόριθμος εφαρμόζεται στη βάση δεδομένων MIMIC, όπου βρέθηκε ότι ο αλγόριθμος παρέχει τιμές της μέσης συστολικής αρτηριακής πίεσης και της πρότυπης Διαστολικής Πίεσης (DBP) με αποκλίσεις 7.77 mmHg και 4.96 mmHg αντίστοιχα, με την εκ νέου βαθμονόμηση ανά μία ώρα.



Εικόνα 3.9 *Παράδειγμα Body Area Network κατάλληλου για την συνεχή μέτρηση της Πίεσης [6].*

Εκτός από την έμμεση, υπάρχει και άμεση μέθοδος προσδιορισμού της πίεσης του αίματος. Αυτή έγκειται στο να ανοιχθεί μια αρτηρία και να εισαχθεί ένας καθετήρας με ένα αισθητήριο πίεσης στην αρχή ή στο τέλος του καθετήρα [7].



Εικόνα 3.10 *Σύστημα μέτρησης της πίεσης με αισθητήριο πίεσης εκτός καθετήρα (α) και στην κορυφή του καθετήρα (β). α: K: καθετήρας πλήρης αίματος, D: μετατροπέας. β: K: καθετήρας με αγωγό σήματος, M: μετρητική γέφυρα και ενισχυτής, S: καταγραφικό [7].*

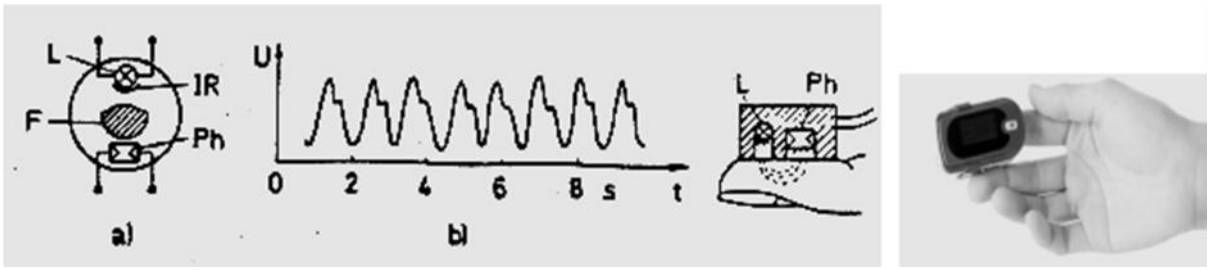
Ο καθετήρας (α) είναι λεπτός, όμως η ύπαρξη μιας στήλης υγρού μεταβάλλει τη συνάρτηση μεταφοράς. Ο καθετήρας (β) δεν έχει στήλη υγρού, είναι όμως σχετικά παχύς, ακατάλληλος π.χ. για παιδιά.

Μια άλλη σημαντική για τη διαγνωστική του κυκλοφορικού συστήματος παράμετρος είναι η αιμάτωση, δηλαδή η πληρότητα περιφερειακών αιμοφόρων αγγείων. Μια πρώτη μέθοδος προσδιορισμού της παραμέτρου αυτής, είναι μέσω της πληθυσμογραφίας δακτύλου, δηλαδή της φωτοηλεκτρικής μέτρησης της διαφάνειας της κορυφής ενός δακτύλου [8]. Ανάμεσα στην απορρόφηση υπερύθρου φωτός και την περιεκτικότητα σε αίμα του φωτιζόμενου ιστού ισχύει η σχέση των Lambert-Beer:

$$I = I_0 e^{-K} \quad \text{ή} \quad C = 1/K(\log I_0/I)$$

I_0,I: Οι εντάσεις της εισερχόμενης και εξερχόμενης στον ιστό δέσμης φωτός,
C: Η περιεκτικότητα σε αίμα του ιστού.
K: Σταθερά.

Πληθυσμογραφία μπορεί να γίνει και με βάση την ανάκλαση. Η φωτοαντίσταση στο παρακάτω σχήμα παίρνει περισσότερο ανακλώμενο φως, όσο λιγότερο αιματώνεται ο ιστός.



Εικόνα 3.11 *Αριστερά: Μετατροπέας (α) και μορφή του σήματος στην πληθυσμογραφία απορρόφησης για την καταγραφή του σφυγμού (b). L: λυχνία, IR: φίλτρο υπερύθρων (λ>750 nn), Ph: φωτοαντίσταση, F: δάκτυλο. Δεξιά: Αρχή της πληθυσμογραφίας ανάκλασης, για την καταγραφή του σφυγμού, L: λυχνία, Ph: φωτοαντίσταση [7].*

Τέλος, μια άλλη ενδιαφέρουσα μέθοδος προσδιορισμού των διακυμάνσεων και της παροχής τους είναι η ρεογραφία. Η συγκεκριμένη μέθοδος παρουσιάζει ενδιαφέρον από καθαρά ιστορική αποψη πλέον, γιατι δεν χρησιμοποιείται πια. Βάσει αυτής της μεθόδου, οι διακυμάνσεις στη πληρότητα των αγγείων προκαλούν αλλαγές στην ηλεκτρική αντίσταση, σύγχρονες με το σφυγμό που μπορούν να καταγραφούν μέσω δύο επιδερμικών ηλεκτροδίων.

Η ηλεκτρική αντίσταση ανάμεσα στα ηλεκτρόδια της γεννήτριας είναι:

$$R = \rho\ l/A = (\rho - l^2)/V$$

Λόγω της διακύμανσης της πληρότητας, δημιουργείται μεταβολή της διατομής ΔΑ του χεριού. Αυτό δίνει μια αλλαγή της αντίστασης:

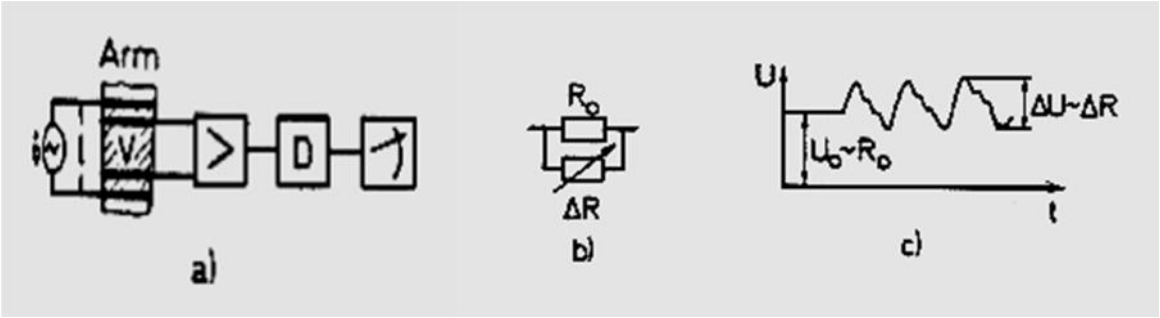
$$\Delta R = (-\rho\, l^2 \Delta V)/V^2 = (-R^2 \Delta V)/\rho\, l^2$$

όπου:
ρ: η ειδική αντίσταση του χεριού,
A: η διατομή του χεριού και
V:ο όγκος του χεριού ανάμεσα στα ηλεκτρόδια.

Για τη ροή του αίματος ΔV/Δt (παροχή) ισχύει:

$$\Delta V/\Delta T = (-\rho\, l^2 \Delta R)/(R^2 \Delta t)$$

Τυχόν παρασιτικά σήματα απαλείφονται με κατάλληλα ηλεκτρόδια και φίλτρα.



Εικόνα 3.12 *Αρχή της ρεογραφίας. α).Σχηματικό διάγραμμα της μετρητικής διάταξης, G: γεννήτρια τετραγωνικών παλμών (30-100 KHz), V: ενισχυτής, D: φωρατής, S: καταγραφικό β). Ισοδύναμο κύκλωμα της θέσης μέτρησης (π.χ.χέρι) γ). Μορφή του ρεογράμματος [7].*

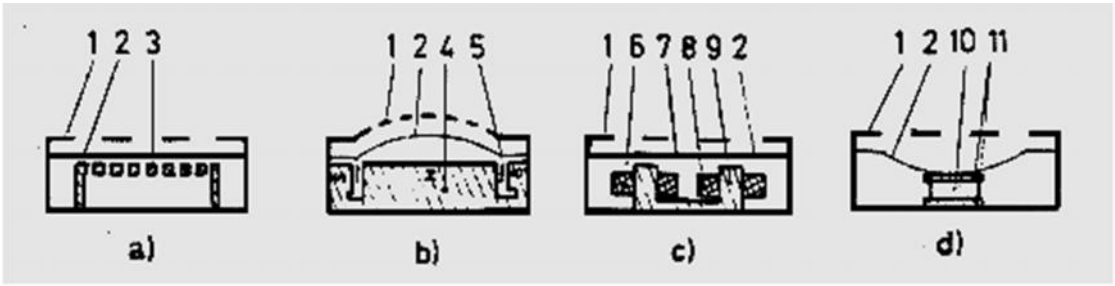
3.3. Βασική Οργανολογία Ανίχνευσης ήχων και θορύβων του σώματος

Οι σωματικοί θόρυβοι δημιουργούνται μέσω της μηχανικής δραστηριότητας της καρδιάς, την αναπνοή, την κίνηση των αρθρώσεων και του εντέρου.

- Για την ακρόαση των σωματικών ήχων, χρησιμεύει στην απλούστερη περίπτωση ένα στηθοσκόπιο, δηλαδή ένας ακουστικός σωλήνας με αέρα.
- Για την ακριβέστερη εξέταση χρησιμοποιούνται μικρόφωνα σε συνδυασμό με αναλυτές θορύβων.

Τα μικρόφωνα είναι μηχανοηλεκτρικοί μετατροπείς, που μετατρέπουν την πίεση P του ήχου σε ένα ηλεκτρικό σήμα εξόδου. Σε ενα μικρόφωνο για την ακρόαση σωματικών ήχων πρέπει να εκπληρώνονται μια σειρά όροι, όπως:

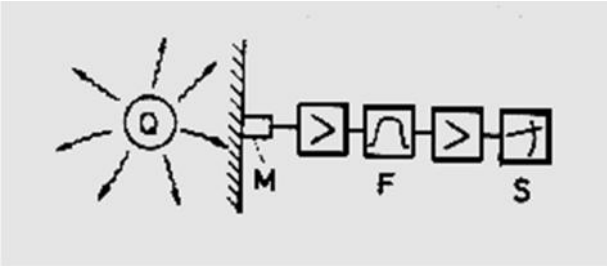
- Η ακουστική αντίσταση του αισθητηρίου του μικρόφωνου και της επιφάνειας του σώματος πρέπει να έχουν παρόμοιες τιμές.
- Η ιδιοσυχνότητα του αισθητηρίου θα πρέπει να είναι μεγάλη σε σχέση με τη συχνότητα των σωματικών ήχων.
- Το επίπεδο του ίδιου θορύβου θα πρέπει να είναι χαμηλό.
- Η μάζα του μικρόφωνου να είναι πολύ μεγαλύτερη από αυτή του καθ'αυτού αισθητηρίου.
- Το κάλυμμα του μικροφώνου να μην επιτρέπει απώλειες ήχων.



Εικόνα 3.13 *Διάφορες μορφές μικρόφωνων: 1.προστατευτικό κάλυμα, 2.μεμβράνη, 3.ηλεκτρόδιο, 4.μόνιμος μαγνήτης, 5.ταλαντούμενο πηνίο, 6.περιέλιξη, 7. «ζυγός», 8.περιέλιξη επαγωγής, 9.σιδηρούς πυρήνας, 10.κρύσταλλος, 11.ηλεκτρόδια [10].*

Διακρίνουμε τους ακόλουθους τύπους μικρόφωνων:

- Μικρόφωνο πυκνωτού (p ανάλογο του idt).
- Ηλεκτροδυναμικό μικρόφωνο (p ανάλογο του i).
- Ηλεκτρομαγνητικό μικρόφωνο (p ανάλογο του udt).
- Κρυσταλλικό μικρόφωνο (p ανάλογο του u).



Εικόνα 3.14 *Σχηματική διάταξη ανίχνευσης σωματικών ήχων. Q: πηγή, M: μικρόφωνο, F: φίλτρο, S: καταγραφικό [10].*

Για τις πηγές ήχων στο σώμα έχουμε τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

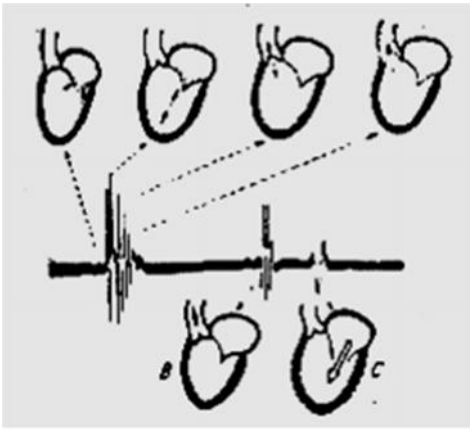
Πηγή Ήχου	**Πίεση (μbar)**	**Συχνότητα (Hz)**
Καρδιακός ήχος	10^{-2}	1 - 100
Αναπνευστικός θόρυβος	10^{-2}	300 - 600
Ήχοι αρθρώσεων	10^{-1} - 10^{-3}	0.1 - 0.001
Θόρυβος εντέρων	10^{-1} - 10^{-3}	50 -1000

Πίνακας 3.2 *Ενδεικτικές πηγές, πίεση και συχότητα τού Ήχου.*

Η παραπάνω εικόνα δείχνει την αρχή καταγραφής ήχων και θορύβων. Εδώ υπεισέρχονται πολλές πηγές σφαλμάτων. Η απόσταση πηγής μικρόφωνου d προκαλεί μείωση του πλάτους του ήχου, ανεξάρτητα από τη συχνότητα, ανάλογο του $e^{-\alpha d}$, α: συντελεστής απορρόφησης. Επιπλέον, έχουμε επικαλύψεις από παρασιτικά σήματα, δηλαδή ήχους ή θορύβους σωματικής προέλευσης διαφορετικούς από τον ανιχνευόμενο.

Η βασικότερη, ίσως, διαγνωστική απαγωγή σωματικών ήχων, είναι η φωνοκαρδιογραφία. Κατά την κανονική καρδιακή δραστηριότητα, γίνονται ακουστοί στην επιφάνεια του θωρακικού τοιχώματος, στην αρχή της συστολής και διαστολής, καρδιακοί τόνοι, σύντομης διάρκειας, που προέρχονται από τη νηματική ροή του αίματος (περιοχή συχνοτήτων 15 -150 Hz) [7], [8].

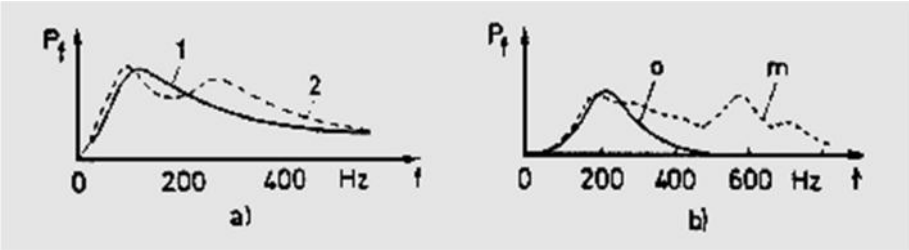
Σε παθολογικές καταστάσεις τυρβώδους ροής, εμφανίζονται και καρδιακοί θόρυβοι στην περιοχή συχνοτήτων 50-1000 Hz. Οι καρδιακοί ήχοι παράγονται λόγω δονήσεων, στη διάρκεια της σύσπασης των κοιλιών (Εικόνα 3.15A), λόγω του κλεισίματος των δρεπανοειδών βαλβίδων (Εικόνα 3.15B) και λόγω της περάτωσης της φάσης πλήρωσης των κοιλιών (Εικόνα 3.15C).



Εικόνα 3.15 *Οι διάφορες φάσεις του καρδιακού κύκλου που προκαλούν τους καρδιακούς ήχους [10].*

Ο καρδιακός ήχος απάγεται είτε με ένα μικρόφωνο από το θωρακικό τοίχωμα απευθείας ή μέσω ενός «στρώματος» αέρα, είτε μέσω ενός ενδοκαρδιακού μικρόφωνου, στην κορυφή ενός καθετήρα με τυπική, ευαισθησία περίπου 10^{-1} μbar και απόκριση σταθερή από 1-10^3 Hz) [7], [8].

Μια άλλη ενδιαφέρουσα εφαρμογή αποτελεί η απαγωγή ήχων από τις αρθρώσεις και το έντερο. Η απαγωγή του φάσματος συχνοτήτων, επιτρέπει διαφορική διάγνωση διαφόρων παθήσεων (π.χ. αρθρίτιδα, ειλεός για το έντερο κλπ.).

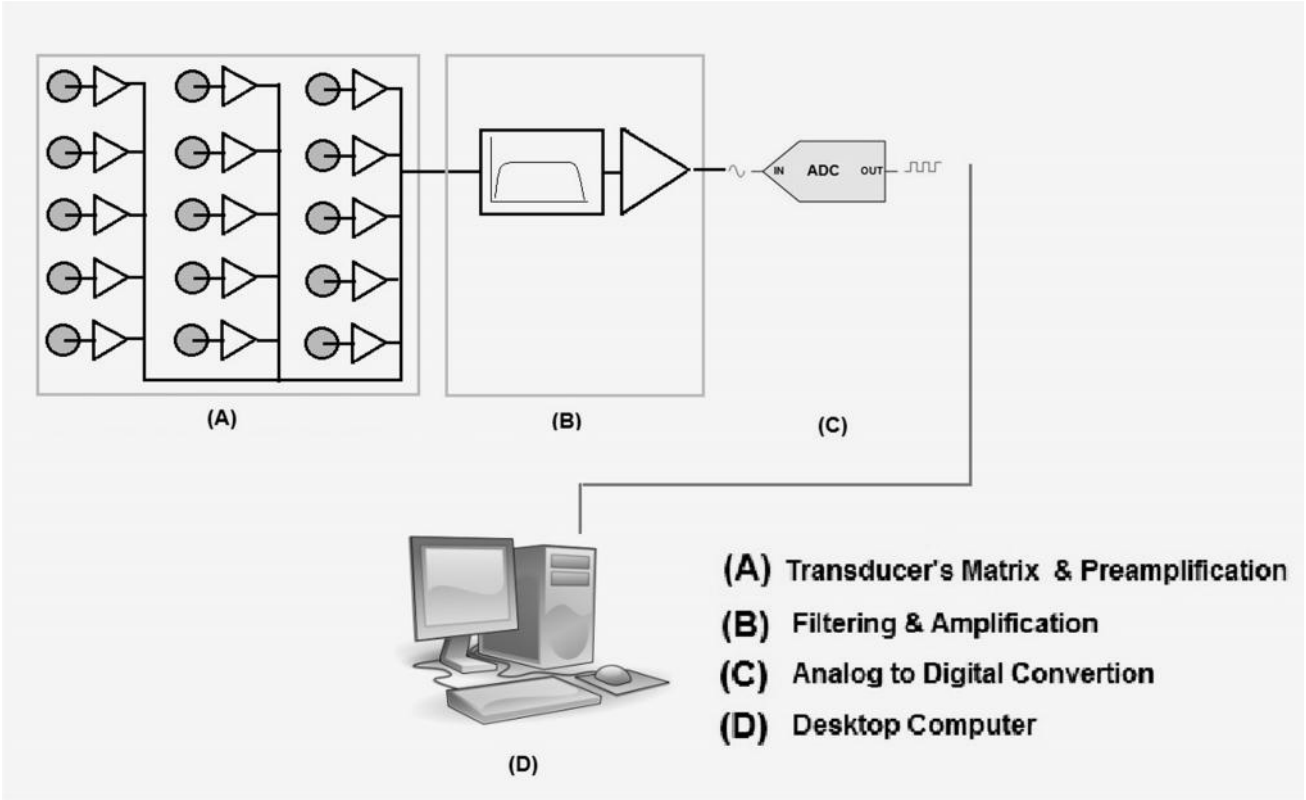


Εικόνα 3.16 *α).Φάσμα συχνοτήτων θορύβου της άρθρωσης ενός υγειούς (1) και ενός πάσχοντος από αρθρίτιδα (2) γονάτου β). Φάσμα συχνοτήτων των θορύβων του εντέρου ενός κουνελιού με ειλεό (m) και χωρίς ειλεό (o) [10].*

Στα πλαίσια αυτά, στο εργαστήριο Βιοϊατρικής Τεχνολογίας (ΒΙΤ) του ΤΕΙ Αθήνας, ασχοληθήκαμε με την ανάπτυξη υλικού χαμηλού κόστους και τα αντίστοιχα εργαλεία λογισμικού, που επιτρέπουν την ανάκτηση, την καταγραφή, την επεξεργασία και την οπτικοποίηση Θωρακικών Ήχων. Έτσι αναπτύχθηκε ένα χρήσιμο Ηλεκτρονικό Στηθοσκόπησιο και ταυτόχρονα μια συσκευή συνεχούς παρακολούθησης και οπτικοποίησης των Θωρακικών και Αναπνευστικών Ήχων [9].

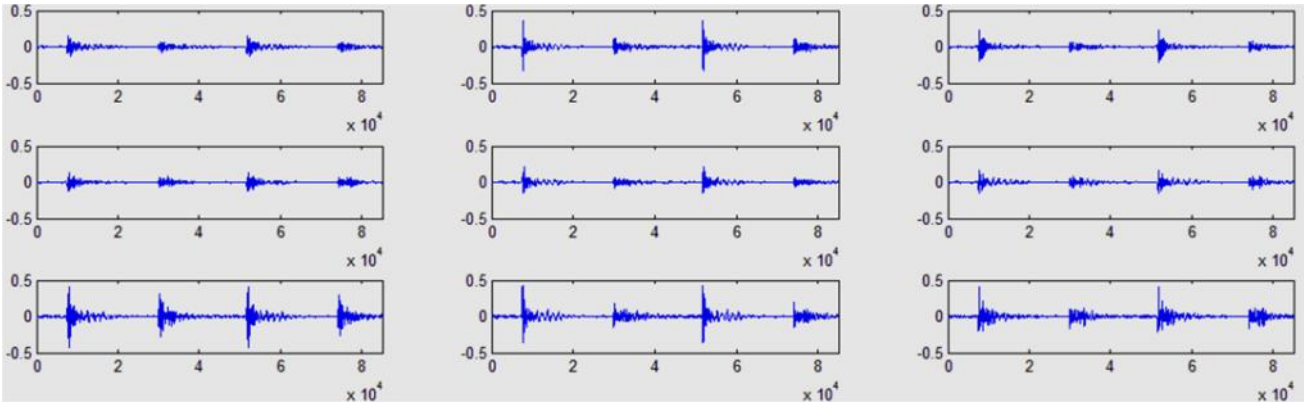
Κατασκευάστηκε μια συστοιχία 3x5 πιεζοηλεκτρικών μετατροπέων, για την καταγραφή και την αξιολόγηση των Θωρακικών – Πνευμονικών Ήχων. Η χωρική θέση των μετατροπέων είναι αρκετά μεγάλη (οι διαστάσεις της μήτρας είναι 12x20 cm^2) για την ενιαία απεικόνιση των ήχων ενός πνεύμονα ενός μέσου ενήλικα. Η μήτρα μπορεί να τοποθετηθεί είτε στην πρόσθια είτε στην οπίσθια πλευρά του πνεύμονα του ασθενούς.

Στα σχήματα 15-18 παρουσιάζονται λεπτομερώς το σχηματικό διάγραμμα και οι συνιστώσες της διάταξης, καθώς και τα αποτελέσματα των μετρήσεων .

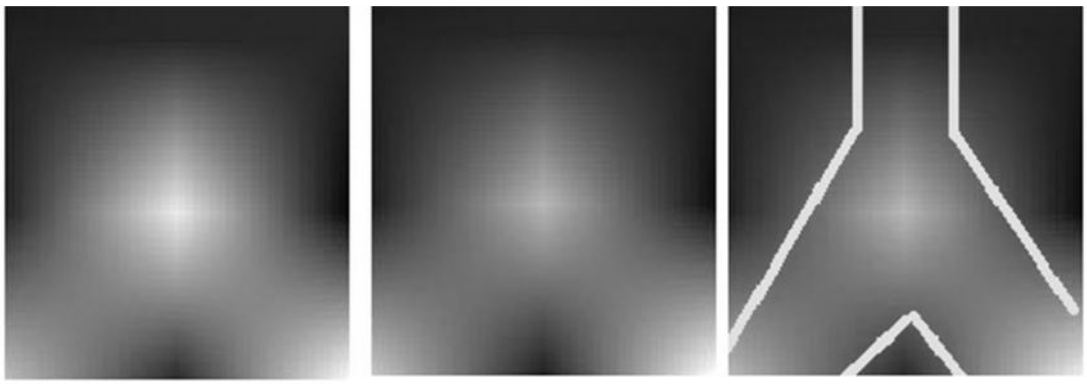


Εικόνα 3.17 *Το σχηματικό διάγραμμα του συστήματος που αναπτύχθηκε [9].*

Εικόνα 3.18 *Η μήτρα των Πιεζοηλεκτρικών ανιχνευτών και η κύρια μονάδα ενίσχυσης (αριστερά). Μια επισκόπηση του συστήματος, συμπεριλαμβανομένης και της συστοιχίας των μικροφώνων, του Ambou, του αναπνευστήρα Hamilton και ο εξομοιωτής πνεύμονα (κέντρο). Το υοειδές τμήμα και η οπτικοποίηση της «τραχείας» από την επεξεργασία των Πνευμονικών Ήχων(δεξιά) [9].*



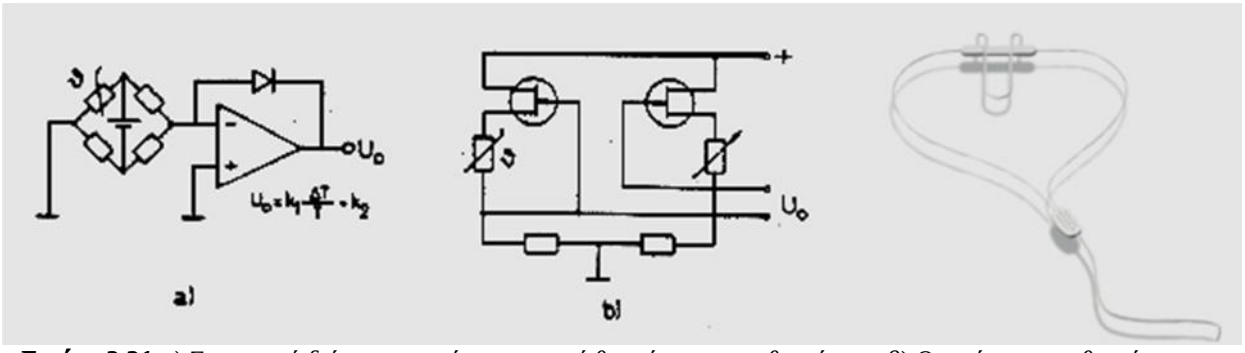
Εικόνα 3.19 *Τυπικά δείγματα των ανακτηθέντων και ενισχυμένων σημάτων για 6 από τους 15 μετατροπείς και αντίστοιχων διαύλων [9].*



Εικόνα 3.20 *Απεικόνιση της περιοχής του εξομοιωτή Πνεύμονα γύρω από το Υοειδές τμήμα, ανακατασκευασμένο με την αναπτυχθείσα μέθοδο. Ρυθμός δειγματοληψίας10 kHz. Αριστερά: Φιλτράρισμα 10-1000 Hz. Δεξιά: Φιλτράρισμα 25-500 Hz φιλτράρισμα [9].*

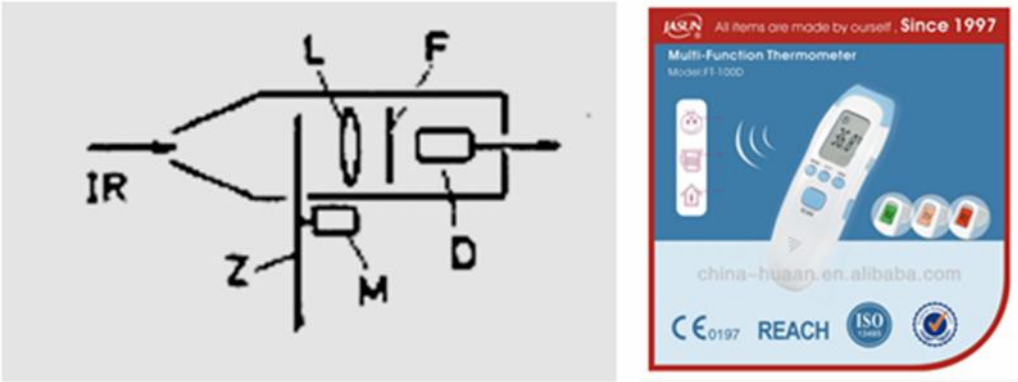
3.4. Βασική Οργανολογία Θερμικών Μετρήσεων

Για την μέτρηση της επιφανειακής ή «εν τω βάθει» θερμοκρασίας του σώματος μπορούν να χρησιμοποιηθούν θερμόμετρα επαφής με θερμίστορς ή θερμοστοιχεία.



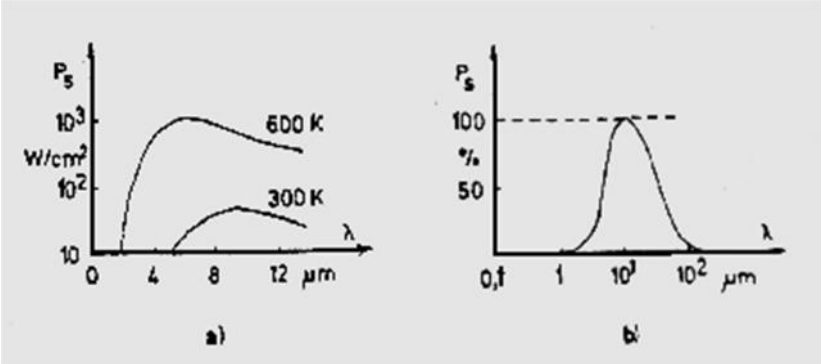
Εικόνα 3.21 *α) Σχηματικό διάγραμμα ενός γραμμικού θερμόμετρου με θερμίστορ. β) Θερμόμετρο με θερμίστορ και συνδεσμολογία γέφυρας με FET γ) θερμοζεύγος ύπνου [10]-[12].*

Για τη μέτρηση επιφανειακών θερμοκρασιών μπορούν να χρησιμοποιηθούν επίσης θερμόμετρα χωρίς επαφή με ανιχνευτή υπέρυθρης ακτινοβολίας (π.χ. $PbTiO_3$). Η διακριτική ικανότητά τους είναι περίπου 0.01 ^oC και ο χρόνος αποκρίσεως περίπου 0.1-1.0 s.



Εικόνα 3.22 *Δομή ενός θερμομέτρου ακτινοβολίας, άνευ επαφής, με ανιχνευτή IR. IR: υπέρυθρη ακτινοβολία από το αντικείμενο, 2: δίσκος κατανομής (chopper), L: φακός γερμανίου, F: φίλτρο (λ>8 μm), Δ: ανιχνευτής, M: κινητήρας.Δεξιά: Ενδεικτικά ένα χαμηλού κόστους εμπορικά διαθέσιμο ιατρικό θερμόμετρο άνευ επαφής [13].*

Μια σημαντική εφαρμογή αποτελεί και η *θερμογραφία*. Κάτω από τον όρο αυτόν, εννοούμε την ανίχνευση της τοπικής κατανομής της θερμικής ακτινοβολίας, από την επιφάνεια του σώματος (υπέρυθρης IR), μέσω γραμμικής σάρωσης της επιφάνειας, με έναν ευαίσθητο ανιχνευτή IR και τη μεταφορά του σήματος στην οθόνη ενός καθολικού σωλήνα.



Εικόνα 3.23 *Φάσμα εκπομπής μέλανος σώματος (a) και του ανθρώπινου σώματος (b) P_s: φασματική ισχύς ακτινοβολίας, λ: μήκος κύματος [10].*

Βλέπει κανείς, ότι το μέγιστο της ακτινοβολίας βρίσκεται στο λ = 9.3 - 9.9 μm. Η ένταση της ακτινοβολίας είναι ανάλογη της θερμοκρασίας του δέρματος. Μια Camera θερμογραφίας λειτουργεί ως εξής:

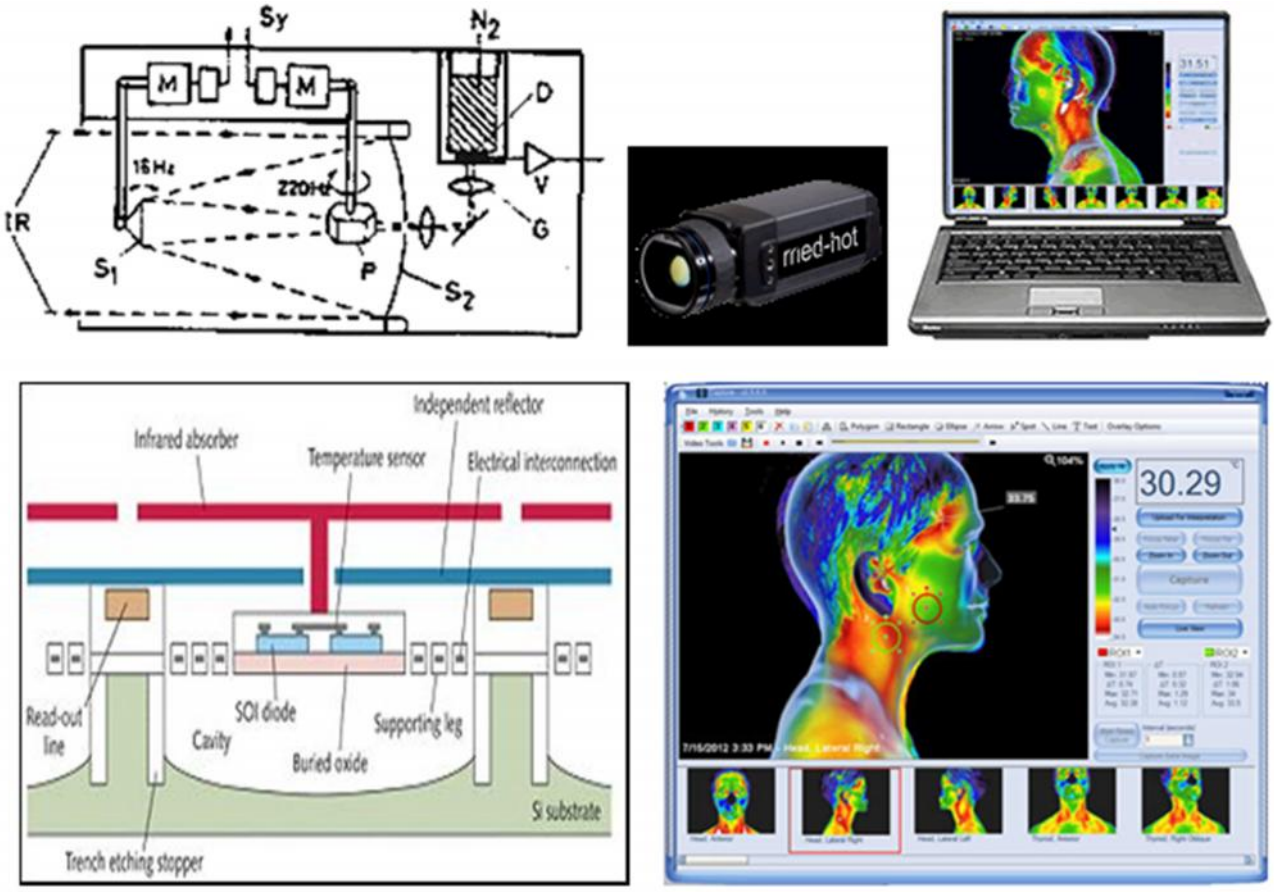
Η υπέρυθρη εικόνα αναλύεται σε γραμμές μέσω ενός ταλαντούμενου κατόπτρου και ενός περιστρεφόμενου πρίσματος. Η παραγόμενη ακτίνα υπέρυθρου, συναντά έναν ανιχνευτή:

- InSb (φασματική περιοχή 2.0 - 5.6 μm) ή
- HgCdTe και PbSnTe (μέχρι 40 μm).

Οι ανιχνευτές ψύχονται με υγρό άζωτο (-196 ^{o}C), ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο θερμικός θόρυβος. Αυτό όμως έχει σαν αποτέλεσμα και τη μετατόπιση του οριακού μήκους κύματος προς μικρότερα μήκη. Τυπικά χαρακτηριστικά μιας τέτοιας IR- Camera είναι:

- Ρυθμός εικόνων: 16/sec.
- 100 γραμμές/εικόνα.
- 100 σημεία/γραμμή (μήτρα 100x100).
- Διακριτική ικανότητα 0.1 ^{o}C στους 30 ^{o}C.
- Θερμοκρασία αντικειμένου 15 - 45 ^{o}C.

Οι θερμοκρασίες προβάλλονται σε έγχρωμο Monitor, με βάση χρωματικό κώδικα αντιστοίχισης σε θερμοκρασία. Η μέθοδος εφαρμόζεται για την ανίχνευση καρκίνου του μαστού, αρθρίτιδας, περιφερειακών αγγειακών παθήσεων, βάθους εγκαυμάτων καθώς και για την ανίχνευση μεταστάσεων στο δέρμα.



Εικόνα 3.24 *Άνω αριστερά: IR-Camera S: ταλαντούμενο κάτοπτρο, P: πρίσμα, M: κινητήρες, S_y: σήμα συγχρονισμού, IR: υπέρυθρη ακτινοβολία, S_2: σφαιρικό κάτοπτρο, G: φακός Γερμανίου, D: ανιχνευτής, V: ενισχυτής, N_2: υγρό άζωτο. Άνω δεξιά: IR-Camera με laptop. Κάτω αριστερά: Το Μικροβολόμετρο διπλής διόδου της Mitsubishi [14]. Κάτω δεξιά: Μια τυπική ανασυντεθείσα ψηφιακή θερμική εικόνα που αποδίδει την κατανομή της θερμοκρασίας στο εξεταζόμενο άτομο.*

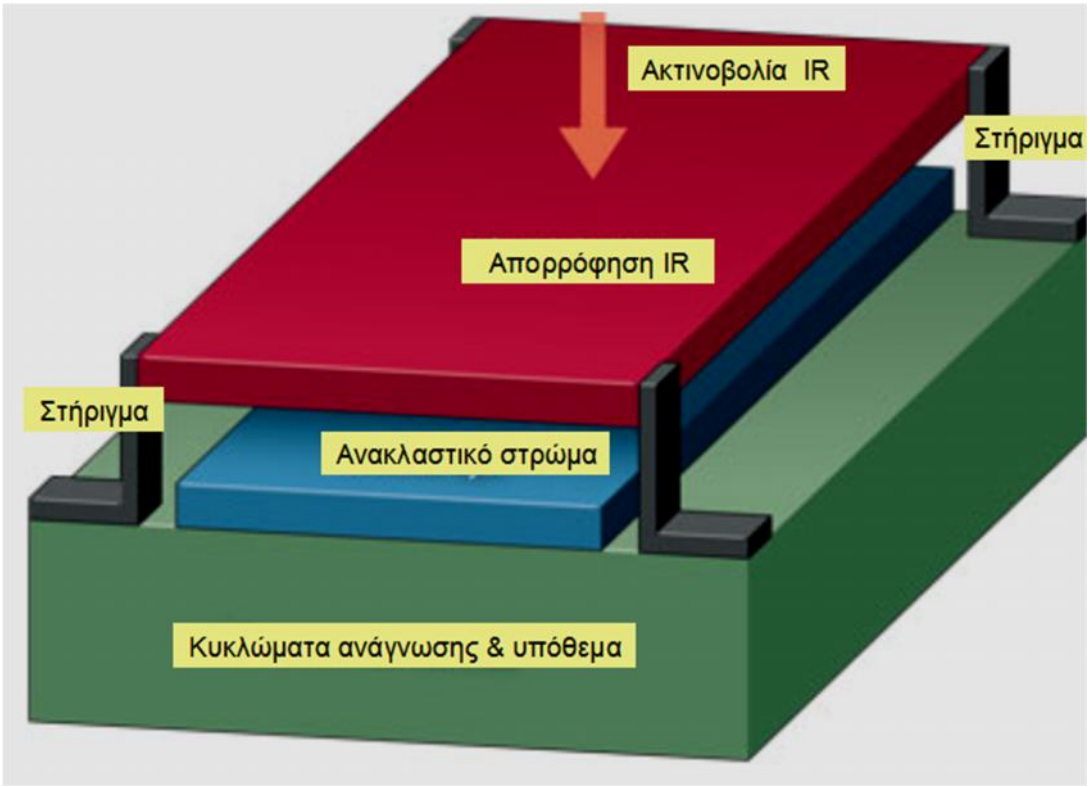
Στις σύγχρονες IR-Cameras, οι αλλαγές της θερμοκρασίας ανιχνεύονται με Μικροβολόμετρα. Αυτό επιτυγχάνεται με την απορρόφηση IR σε μεμονωμένα εικονοστοιχεία, τα οποία είναι θερμικά μονωμένα και συναρμολογούνται σε συστοιχίες επί του εστιακού επιπέδου.

Κάθε εικονοστοιχείο σε μία συστοιχία, είναι μια πολύ μικρής μάζας δομή, που απορροφά IR και υποστηρίζεται από λεπτές βάσεις, οι οποίες περιορίζουν τη θερμική αγωγιμότητα στο υποκείμενο υπόστρωμα, όπως φαίνεται στην Εικόνα 3.24 (κάτω αριστερά). Όσο χαμηλότερη είναι η μάζα του

φωτισμένου εικονοστοιχείου, τόσο λιγότερη ενέργεια IR απαιτείται για να αυξηθεί η θερμοκρασία του, και τόσο πιο ευαίσθητο είναι.

Η Υπέρυθρη Ακτινοβολία (IR) με μήκος κύματος μεταξύ 7.5-14.0 μm απορροφάται από το υλικό του ανιχνευτή, ο οποίος τη θερμαίνει και αλλάζει έτσι την ηλεκτρική αντίσταση του. Αυτή η αλλαγή της αντίστασης μετριέται, υφίσταται επεξεργασία και εκφράζεται σε τιμές θερμοκρασίας, που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να δημιουργήσουν μια εικόνα, όπως φαίνεται στην Εικόνα 3.24 (κάτω δεξιά). Διαφορετικές χρωματικές αποχρώσεις αντιστοιχούν σε διαφορετικές τιμές θερμοκρασίας. Σε αντίθεση με άλλα είδη συσκευών ανίχνευσης υπερύθρων, τα Μικροβολόμετρα δεν απαιτούν ψύξη.

Το Μικροβολόμετρο π.χ. διπλής διόδου της Mitsubishi έχει μια δομή τριών στρωμάτων [14]. Το άνω στρώμα απορροφά τη θερμική ακτινοβολία και μεταδίδει θερμότητα στο κάτω στρώμα θερμικής ανίχνευσης μέσω του κάθετου πυλώνα. Το μεσαίο στρώμα αντανακλά το υπέρυθρο φως που φτάνει, πίσω στην απορροφητική στρώση, για να αυξάνει τη συνολική ευαισθησία της διάταξης. Το κάτω στρώμα διαθέτει ζεύγη SOI-διόδων (silicon-on-insulator, SOI) που ανιχνεύουν τη θερμοκρασία του απορροφητή διαμέσου του πυλώνα. Τα κυκλώματα ανάγνωσης και τα άλλα ηλεκτρονικά δεν φαίνονται.



Εικόνα 3.25 *Το Μικροβολόμετρο διπλής διόδου της Mitsubishi [14].*

3.5. Πνευμονικοί-αναπνευστικοί όγκοι και Σπιρομετρία

Στη συνέχεια θα παρουσιαστούν μερικά σημαντικά Συστήματα Ανάλυσης της Πνευμονικής Λειτουργίας. Διακρίνουμε τρείς βασικούς τύπους πνευμονικών μετρήσεων:

- Αερισμού, οι οποίες δείχνουν την ικανότητα μετακίνησης όγκων αέρος και την ταχύτητα μετακίνησης (ανάλογο αντλίας).
- Κατανομής, οι οποίες δείχνουν τις περιοχές των πνευμόνων στις οποίες ρέει αέρας και αυτές οι οποίες έχουν αποφραχθεί.
- Διάχυσης, οι οποίες δείχνουν την ικανότητα των πνευμόνων να ανταλλάσσουν αέρια με το κυκλοφορικό σύστημα.

Τα συστήματα ανάλυσης πνευμονικής λειτουργίας παρέχουν αυτοματοποιημένες κλινικές διαδικασίες και αναλυτικές τεχνικές, για την πλήρη εκτίμηση της πνευμονικής λειτουργίας και της αναπνευστικής διαδικασίας, δηλαδή της εξασφάλισης της παροχής οξυγόνου και της απομάκρυνσης διοξειδίου του άνθρακος από τους ιστούς. Η ανταλλαγή αερίων ανάμεσα στα δύο συστήματα, αναπνευστικό και κυκλοφορικό, γίνεται

στις πνευμονικές κυψελλίδες, μέσω του μηχανισμού διαπίδησης, λόγω διαφοράς μερικής πίεσης των επιμέρους αερίων:

ΑΕΡΙΟ	ΑΤΜΟΣΦΑΙΡΙΚΟΣ ΑΕΡΑΣ (%)	ΚΥΨΕΛΛΙΔΙΚΟΣ ΑΕΡΑΣ (%)
O_2	20.9	14.0
CO_2	0.1	5.5
N_2	79.0	80.5

Πίνακας 3.3 *Σύνθεση ατμοσφαιρικού και κυψελλιδικού αέρα.*

Διακρίνουμε τους ακόλουθους αναπνευστικούς όγκους/χωρητικότητες:

- Αναπνεόμενος όγκος (Tidal Volume) TV: Ο εισπνεόμενος ή εκπνεόμενος όγκος αέρος, κατά τη διάρκεια κανονικής ήσυχης αναπνοής.
- Όγκος ανά λεπτό (Minute Volume) MV: Ο ανά λεπτό ανταλλασσόμενος όγκος αέρος κατά τη διάρκεια κανονικής ήσυχης αναπνοής.
- Κυψελλιδικός αερισμός (Ventilation Alveolar) VA: Ο όγκος εισερχομένου καθαρού αέρος ανά αναπνοή.
- Λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (Functional Residual Capacity) FRC: ο όγκος αερίου ο οποίος παραμένει στους πνεύμονες μετά από κανονική εκπνοή.
- Ζωτική χωρητικότητα (Vital Capacity) VC: Ο μέγιστος όγκος ο οποίος είναι δυνατόν να εισπνευσθεί με εθελοντική προσπάθεια, μετά από μέγιστη εκπνοή.
- Υπολοιπόμενος όγκος (Residual Volume) RV: Ο όγκος αερίου, ο οποίος παραμένει στους πνεύμονες, μετά από μία εξαναγκασμένη εκπνοή.
- Συνολική χωρητικότητα πνευμόνων (Total Lung Capacity) TLC: ο όγκος αερίου στους πνεύμονες, στο σημείο μεγίστης εισπνοής. Προφανώς ισχύει:

$$\boldsymbol{T} \quad = \boldsymbol{V} \quad + \boldsymbol{R}$$

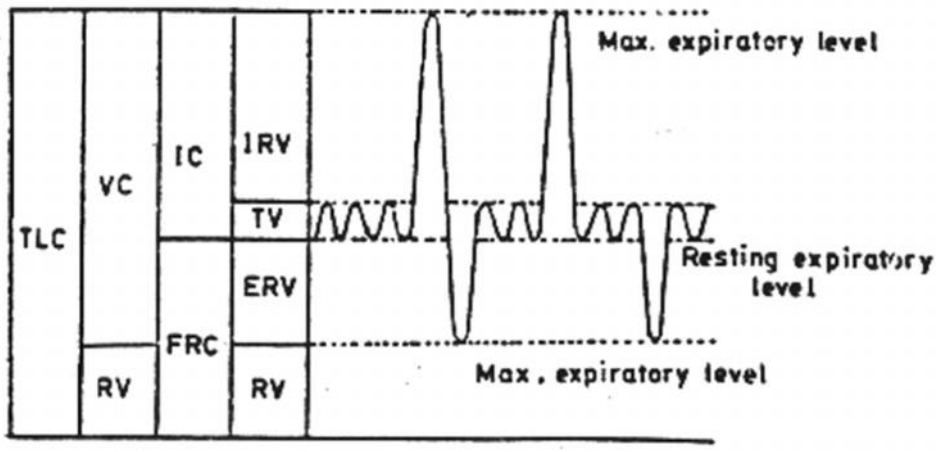
- Εφεδρικός όγκος εισπνοής (Inspiratory Reserve Volume) IRV: ο όγκος αέρος ο οποίος είναι δυνατόν να εισπνευσθεί, πέραν του αναπνεόμενου όγκου. Προφανώς ισχύει:

$$\boldsymbol{I} \quad = \boldsymbol{V} \quad - (\boldsymbol{T} \quad + \boldsymbol{F} \quad)$$

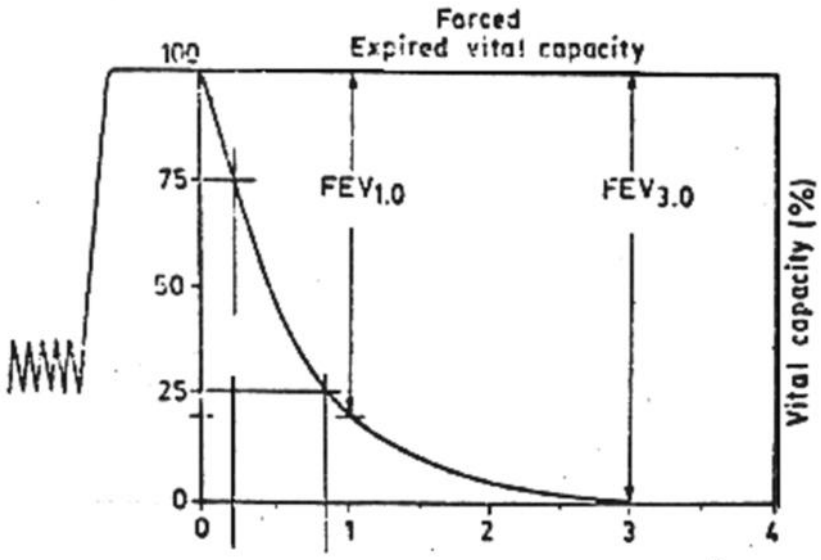
- Εφεδρικός όγκος εκπνοής (Expiratory Reserve Volume) ERV: ο όγκος αερίου ο οποίος παραμένει μετά από μία κανονική εκπνοή μείον τον όγκο, ο οποίος παραμένει μετά από μία εξαναγκασμένη εκπνοή:

$$\boldsymbol{E} \quad = \boldsymbol{F} \quad - \boldsymbol{R}$$

- Χωρητικότητα εισπνοής (Inspiratory Capacity) IC: ο μέγιστος όγκος, ο οποίος είναι δυνατόν να εισπνευσθεί, από τη θέση ηρεμίας, μετά από μία εκπνοή.



Εικόνα 3.26 *Πνευμονικοί Όγκοι.*



Εικόνα 3.27 *Χωρητικότητες των πνευμόνων.*

Ο όγκος αέρος που μπορούν να υποδεχθούν οι πνεύμονες εξαρτάται από πολλούς παράγοντες και κυρίως:

- Τις ιδιότητες του πνευμονικού παρεγχύματος.
- Τις ιδιότητες του θωρακικού τοιχώματος.
- Τις ιδιότητες των αεραγωγών.
- Την ασκουμένη από τους αναπνευστικούς μυς πίεση.
- Τη δράση αντανακλαστικών μηχανισμών.

Ο όγκος αέρος που μετράται στους πνεύμονες ισούται με εκείνον που μετριέται στο θωρακικό κλωβό, εκτός ειδικών περιπτώσεων, π.χ. της περίπτωσης πνευμοθώρακος. Ο όγκος του θωρακικού αέρος, όμως, επηρεάζεται από τις τεχνικές μέτρησης.

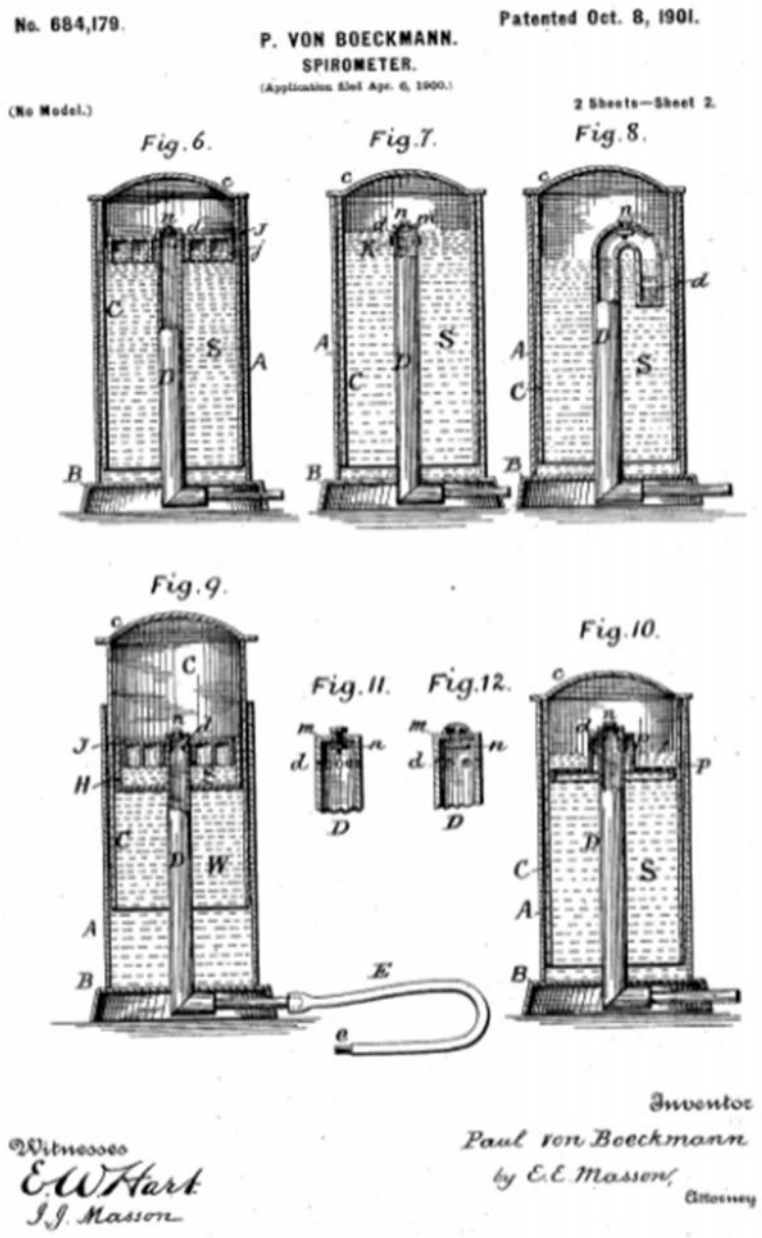
Γενικά, ο όρος «πνευμονικός όγκος», αναφέρεται σε μια από τις τέσσερις βασικές υποδιαιρέσεις της ολικής πνευμονικής χωρητικότητας:

- Εισπνευστικός εφεδρικός όγκος.
- Αναπνεόμενος όγκος.
- Εκπνευστικός εφεδρικός όγκος.
- Υπολειπόμενος όγκος.

Ο όρος «χωρητικότητα» αναφέρεται σε αθροίσεις μιας ή περισσοτέρων από τις 4 κύριες υποδιαιρέσεις του όγκου αέρος στους πνεύμονες, που μπορούν να μετρηθούν κατά τις διάφορες δοκιμασίες.

3.5.1. Σπιρομετρία

Ο όρος «σπιρομετρία» προέρχεται από το Λατινικό ρήμα spiro = αναπνέω και μπορεί να υλοποιηθεί με διάφορους τύπους συσκευών (σπιρομέτρων).



Εικόνα 3.28 *Η ιστορική αίτηση Δ.Ε. US684179 (A), του Paul von Boeckman, στις 08/10/1901, για την κατωχύρωση ενός από τα παλαιότερα Σπιρόμετρα [16].*

3.5.1.1. Απλά σπιρόμετρα

Το απλούστερο σπιρόμετρο, παρόμοιο με αυτό του Paul von Boeckman (Βλ. Εικόνα 3.28), αποτελείται από ένα κατακόρυφο κύλινδρο, γεμάτο νερό, ο οποίος περιέχει ένα ανεστραμμένο ισοζυγισμένο κώδωνα. Αναπνέοντας μέσα στον κώδωνα, χωρητικότητας 6 - 8 l, ο ασθενής αλλάζει τον όγκο του παγιδευμένου αέρα και θέτει σε κίνηση τον κώδωνα [17], [18].

Η κίνηση είναι δυνατό να καταγραφεί στο κινούμενο τύμπανο ενός κυματογράφου, μέσω γραφίδας, στερεωμένης επάνω στον κώδωνα. Η απόκλιση της γραφίδας είναι ανάλογη του αναπνεόμενου όγκου TV. Το σπιρόμετρο αυτό είναι ακριβές μόνο σε χαμηλές αναπνευστικές συχνότητες, λόγω φαινομένων αδράνειας και συνεπώς και συντονισμού.

Η ευρύτερα διαδεδομένη μορφή απλού σπιρομέτρου, είναι αυτή με «φυσητήρα» (bellow) από πολυαιθυλένιο [Mc Dermott, 1968] και μία μονάδα χρονισμού. Είναι δυνατόν να παραχθεί και ηλεκτρικό σήμα, αν το σπιρόμετρο συνδεθεί με ένα γραμμικό ποτενσιόμετρο.

3.5.1.2. Σπιρόμετρα Υπερήχων

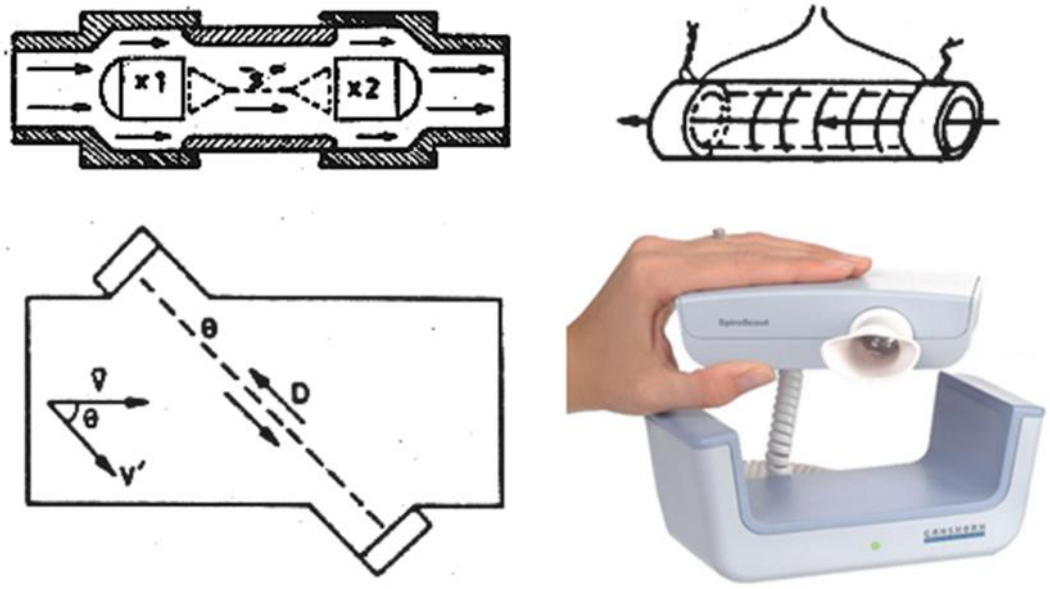
Η λειτουργία των σπιρομέτρων υπερήχων [Mc Shane, 1974], βασίζεται στη μετάδοση υπερήχων, μεταξύ ενός ζεύγους πιεζοηλεκτρικών μετατροπέων και την ταυτόχρονη μέτρηση της αλλαγής στον χρόνο διέλευσης, η οποία προκαλείται λόγω της ταχύτητας του μεσολαβούντος ρευστού μέσου (αέρας). Οι συχνότητες λειτουργίας των πιεζοηλεκτρικών κρυστάλλων είναι οι ιδιοσυχνότητές τους και ανέρχονται στα 40 – 200 kHz [19]-[23].

Οι χρόνοι διέλευσης των υπερήχων, t_1, t_2, της απόστασης D, ανάμεσα στους δύο μετατροπείς, αντίθετα και προς τη φορά, υπό γωνία θ, του αερίου ρεύματος, ταχύτητας v, αντίστοιχα, είναι:

$$t_1 = D/(C - v\,\sigma\quad)\ \kappa \qquad t_2 = D/(C + v\,\sigma\quad)$$

και συνεπώς:

$$v = D\,(1/t_2 - 1/t_1)/2\,\sigma \qquad = D\,(f_2 - f_1)/2\,\sigma$$



Εικόνα 3.29 *Διάφοροι τύποι μετατροπέων σπιρομέτρων υπερήχων [18]- [23].*

Πηγές σφαλμάτων της ροής και ψευδενδείξεων, αποτελούν:

- Τυχόν συνδυασμοί ανακλωμένων και πρωτογενών μεταδόσεων των υπερήχων.
- Μεταβολές της ενεργού αποστάσεως μεταξύ των κρυστάλλων.
- Μεταβολές της σύνθεσης και της ταχύτητας του αερίου, οι οποίες είναι δυνατόν να διορθωθούν on – line με υπολογιστικές μεθόδους.

3.5.1.3. Πνευμονοταχόμετρα

Τα πνευμονοταχόμετρα είναι διατάξεις οι οποίες μετρούν τον στιγμιαίο ρυθμό ροής αναπνεομένων αερίων και με ολοκλήρωση των σημάτων ροής. Τα πνευμονοταχόμετρα πρέπει να έχουν χαμηλή αντίσταση στην αναπνοή (0.5 - 1.0 cm H2O sec/l) και απόκριση σε συχνότητες μέχρι 10 Hz.

Ο συχνότερα χρησιμοποιούμενος μετατροπέας είναι ο τύπου Fleisch, ο οποίος αποτελείται από ένα κυλιόμενο φύλλο λεπτού ρυτιδωμένου μετάλλου, μέσα σε ένα μεταλλικό κάλυμα [Plaut & Webster, 1980].

Διατηρείται έτσι μία νηματική ροή και η πτώση πίεσης κατα μήκος του ρυτιδωμένου μετάλλου, είναι ανάλογη του διερχομένου ρυθμού ροής.

Σε υψηλούς ρυθμούς ροής, η αναπτυσσόμενη τυρβώδης ροή δίνει μη γραμμικούς όρους της μορφής:

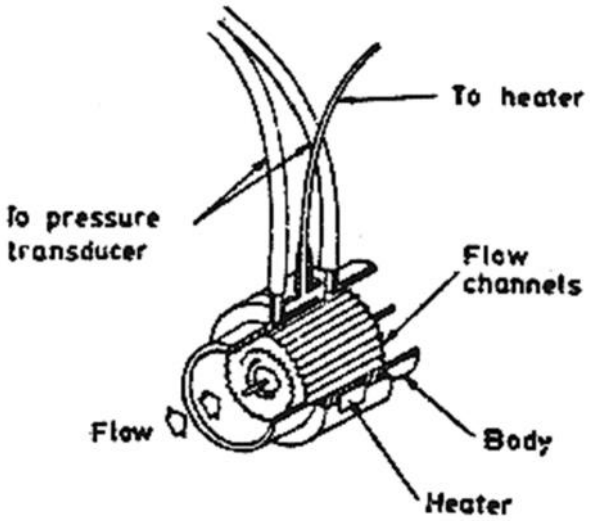
$$\Delta \quad = \alpha V + \beta V^2$$

οι οποίοι διορθώνονται ηλεκτρονικά, όπως και αποκλίσεις οφειλόμενες σε μεταβολές θερμοκρασίας, υγρασίας, ιξώδους κλπ. των αερίων. Για την τάση του μετατροπέα πίεσης ισχύει προφανώς:

$$V = K\,\Delta P$$

και ο αναπνεόμενος όγκος είναι ανάλογος του ολοκληρώματος:

$$(1/R\ ) \int_0^{\tau} V\ d$$



Εικόνα 3.30 *Δομή μετατροπέα μετρήσεως ροής πνευμονοταχογράφου Hewlett Packard USA [21].*

Ένας άλλος τύπος πνευμονοταχογράφου, στηρίζεται στην περιστροφή μιας ελαφράς τουρμπίνας (0.02 g), από τον αναπνεόμενο αέρα, της οποίας τα πτερύγια διακόπτουν την εκπομπή φωτός μιας διόδου LED, προς μία φωτοκρυσταλλοτρίοδο, η οποία στη συνέχεια παράγει παλμοσειρές, οι οποίες επεξεργαζόμενες αντιστοιχούν σε όγκους. Οι μετατροπείς αυτοί τροφοδοτούνται συνήθως με μία σταθερή ροή αέρα, η οποία διατηρεί μία ελάχιστη σταθερή περιστροφή της τουρμπίνας, έστω και χωρίς δείγμα. Η γραμμικότητα του μετατροπέα εκτείνεται στην περιοχή 3 - 600 l/min.

Ιδιαίτερη διαγνωστική αξία παρουσιάζει το εμβαδόν Α της καμπύλης μέγιστη ροής εκπνοής F συναρτήσει του όγκου εκπνοής V:

$$A = (1/R\ ) \int_0^{V} F\ d$$

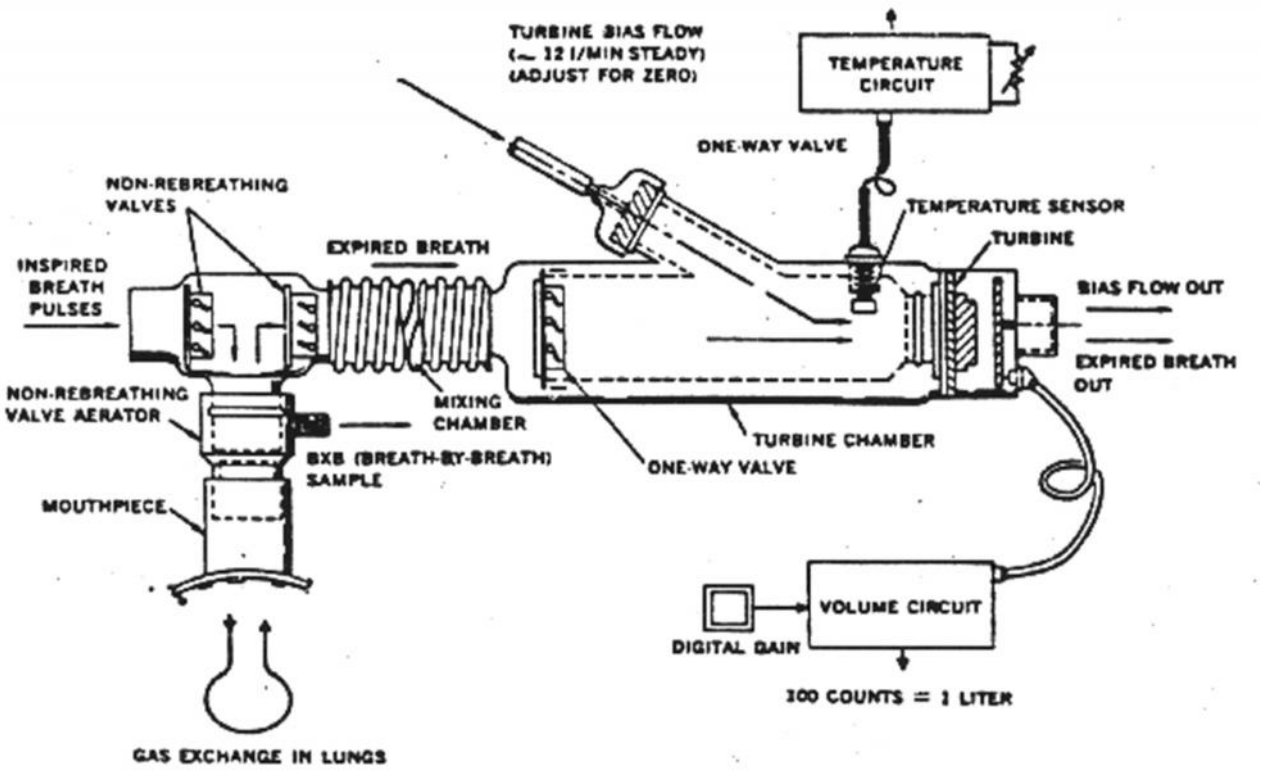
Επειδή:

$$d \quad = F\,d$$

προκύπτει:

$$A = (1/R\ ) \int_0^V F^2\, d$$

όπου v ο συνολικός όγκος εκπνοής και τ χρόνος μεγαλύτερος του απαιτουμένου για την ολοκλήρωση της μέτρησης.

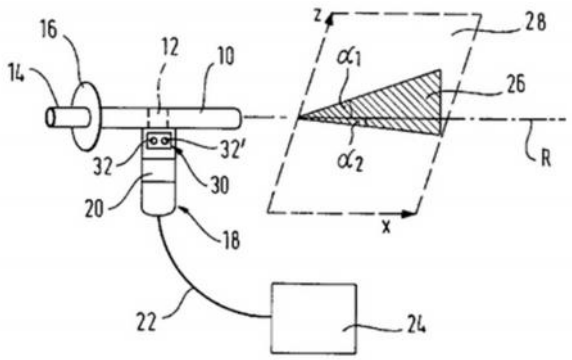


Εικόνα 3.31 *Μετατροπέας όγκου πνευμονοταχομέτρου τύπου τουρμπίνας Beckman Instruments Inc. USA [22].*

Στη συνέχεια (Εικόνα 3.32) παρουσιάζεται ένα σπιρόμετρο για τη μέτρηση της αναπνευστικής λειτουργίας του ασθενούς, το οποίο έχει διάταξη μέτρησης για τη μέτρηση της ροής του αέρα στον σωλήνα, όπου ο σωλήνας συζεύγνυται με ένα αισθητήρα κλίσης, για τον προσδιορισμό της γωνίας κλίσης του σωλήνα, σε σχέση με το εγκάρσιο επίπεδο, όπως περιγράφεται σε μια πολύ πρόσφατη αίτηση Δ.Ε. DE 102012220694 (A1),15/05/2014 [24].

Το σπιρόμετρο διαθέτει μια διάταξη μέτρησης (12), και τοποθετείται σε ένα σωλήνα (10), για τη μέτρηση της ροής του αέρα μέσα στο σωλήνα. Ο σωλήνας είναι σταθερά συνδεδεμένος με έναν αισθητήρα κλίσης (20), για τον προσδιορισμό της γωνίας κλίσης (α1) του σωλήνα σε σχέση με ένα εγκάρσιο επίπεδο (28).

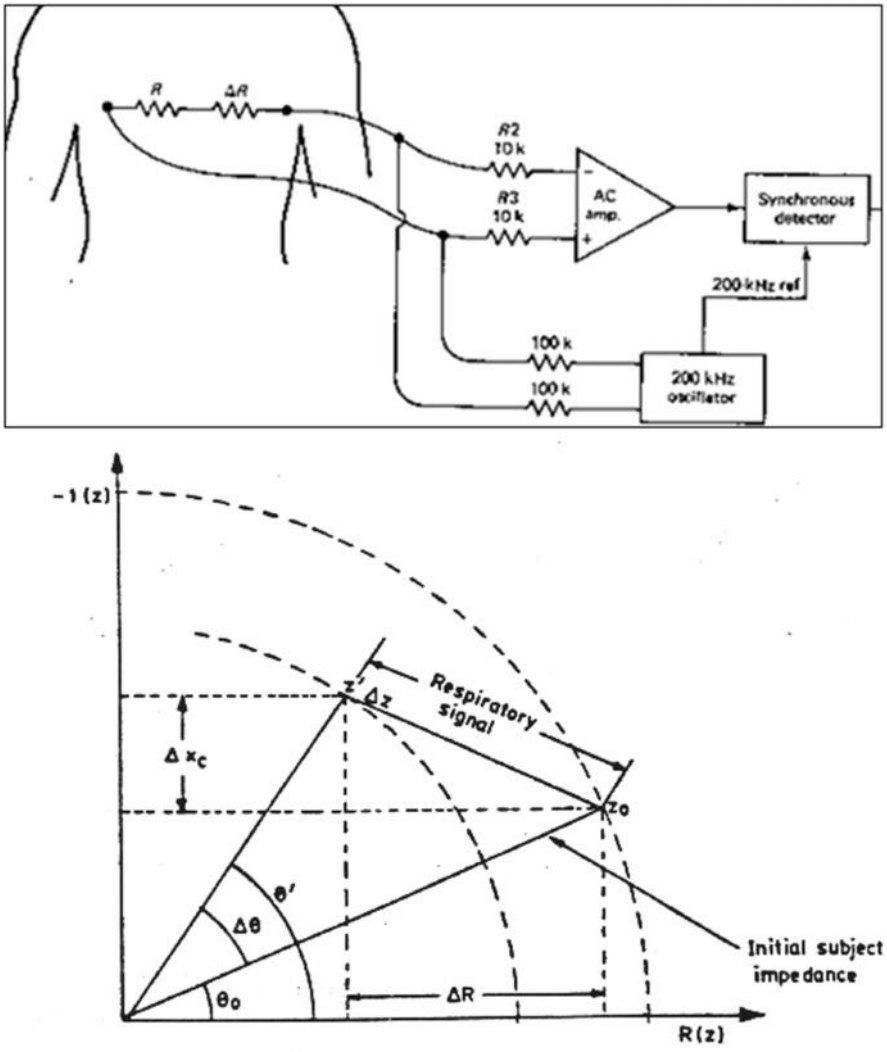
Μία χειρολαβή (18) είναι σταθερά συνδεδεμένη με τον σωλήνα, και ο αισθητήρας κλίσης είναι διατεταγμένος στη χειρολαβή. Μια μονάδα αξιολόγησης, π.χ. ένας μικροεπεξεργαστής, συνδέεται με τη χειρολαβή για την αξιολόγηση και/ή την αποθήκευση της γωνίας κλίσης του σωλήνα, ως συνάρτηση της ροής και/ή του χρόνου αέρα.



Εικόνα 3.32 *'Ενα σπιρόμετρο όπως περιγράφεται σε μια πρόσφατη αίτηση Δ.Ε. DE 102012220694 (A1) — 15/05/2014 [24].*

3.5.1.4. Πνευμονοταχογράφοι σύνθετης αντίστασης

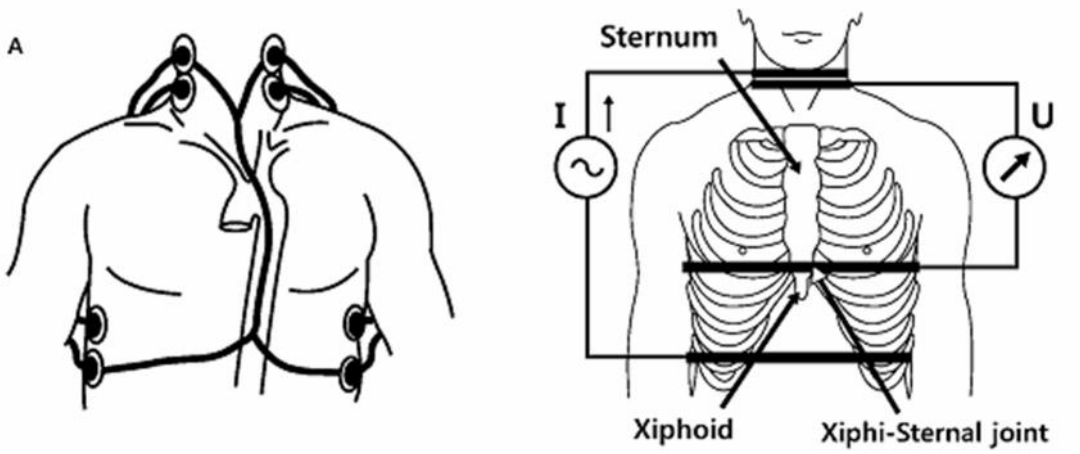
Η μέθοδος βασίζεται στο συσχετισμό ανάμεσα στο αναπνευστικό βάθος και την αλλαγή της θωρακικής σύνθετης αντίστασης. Ένα υψίσυχνο (50 - 100 kHz) σήμα, πλάτους 1 mA (peak to peak), εφαρμόζεται στον αθενή και η μεταβολή της θωρακικής σύνθετης αντίστασης, συναρτήσει του αναπνεόμενου όγκου ΔZ/ΔV [25], μετράται από την μεταβολή της τάσης ΔV, ανάμεσα στα ηλεκτρόδια εφαρμογής.



Εικόνα 3.33 *Σχηματικό διάγραμμα πνευμο/γράφου σύνθετης αντίστασης και η αλλαγή της σύνθετης αντίστασης ΔZ [25].*

Εκτός από το συσχετισμό ανάμεσα στο αναπνευστικό βάθος και την αλλαγή της θωρακικής σύνθετης αντίστασης, μπορεί να γίνει εκτίμηση καθώς και η επιτήρηση:

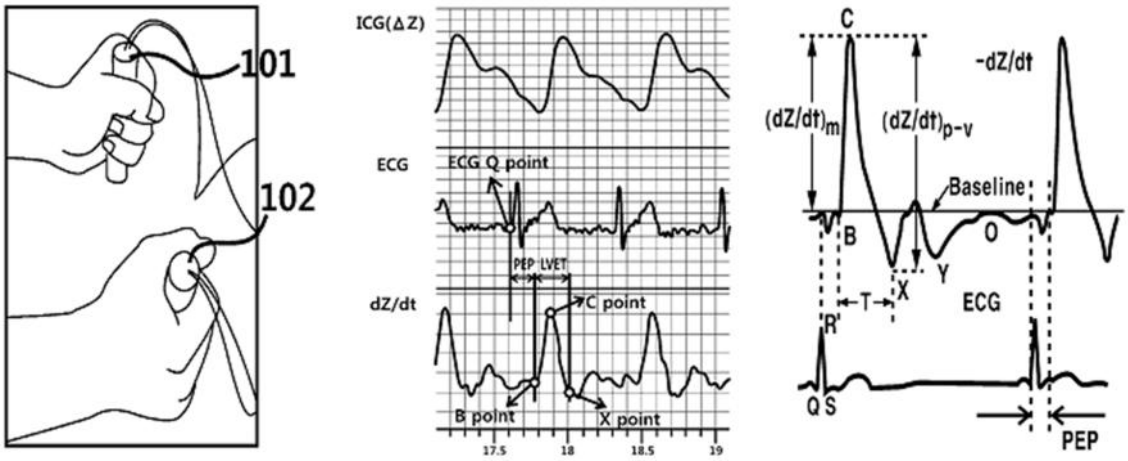
- Της αντίστασης των ιστών.
- Της καρδιακής παροχής [26], [27].
- Της πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας.



Εικόνα 3.34 *Σχηματική αναπαράσταση των σημείων απαγωγής, η Τάση και το Ρέυμα [27].*

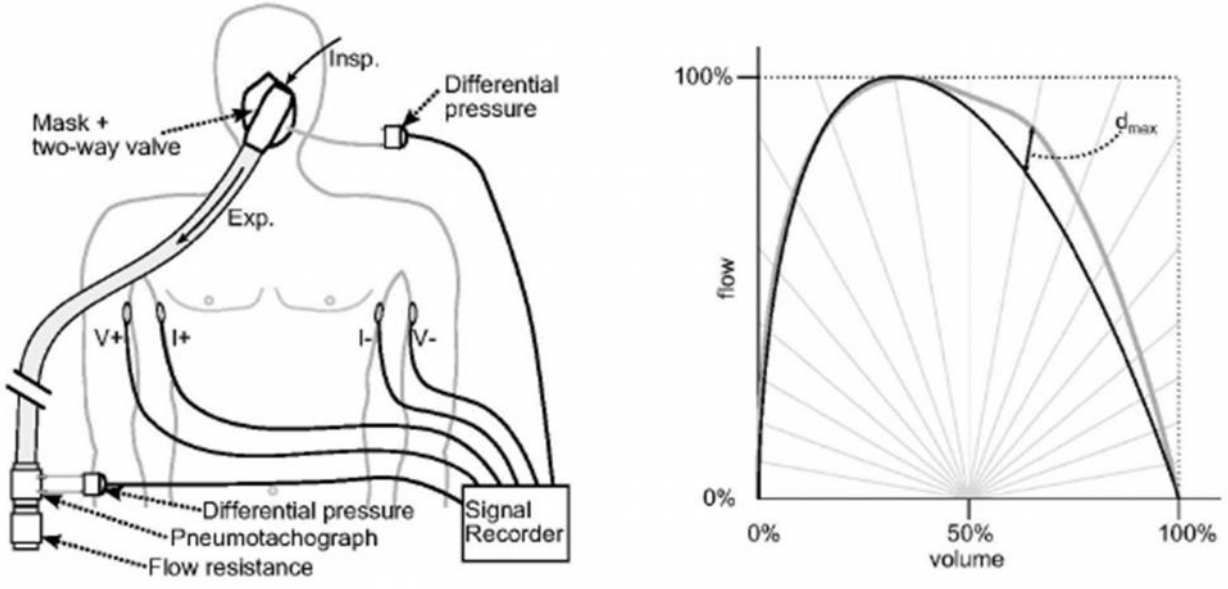
Η αίτηση Δ.Ε. WO2011129478 αναφέρεται σε μία συσκευή και μία μέθοδο για την παρακολούθηση της καρδιακής εξόδου (cardiac output), χρησιμοποιώντας την αντίσταση και των δύο χεριών. Στοχεύει στη μέτρηση της καρδιακής απόδοσης, μέσω της αλλαγής της σύνθετης αντίστασης για κάθε καρδιακό κύκλο για τη λήψη δεδομένων για την αξιολόγηση της λειτουργίας του κυκλοφορικού συστήματος, χρησιμοποιώντας ηλεκτρόδια τύπου χειρολαβής. Η συσκευή περιλαμβάνει:

- Μονάδα παροχής ρεύματος, που δίνει in νίνο ηλεκτρικά μέγιστα (peaks) στο ρεύμα, στην περιοχή που πρόκειται να μετρηθεί, χρησιμοποιώντας τα αναφερθέντα ηλεκτρόδια.
- Μονάδα ανίχνευσης ICG, με βάση τις μεταβολές της in νίνο ηλεκτρικής αντίσταση, με τη μέτρηση της διαφοράς δυναμικού, που προκαλείται από το τρέχον ηλεκτρόδιο στην περιοχή που πρόκειται να μετρηθεί και με τη χρήση κάθε διαθέσιμου ηλεκτροδίου (πολυπλεξία).
- Μια κύρια μονάδα ελέγχου (μP), η οποία ελέγχει τη λειτουργία της μονάδας ανίχνευσης ICG και εξάγει από τα δεδομένα ICG, μια παράμετρο για την αξιολόγηση της λειτουργίας ολόκληρου του κυκλοφορικού συστήματος.
- Μονάδα απεικόνισης, η οποία δείχνει τα δεδομένα ICG και των παραμέτρων που υπολογίζονται από την κύρια μονάδα ελέγχου.



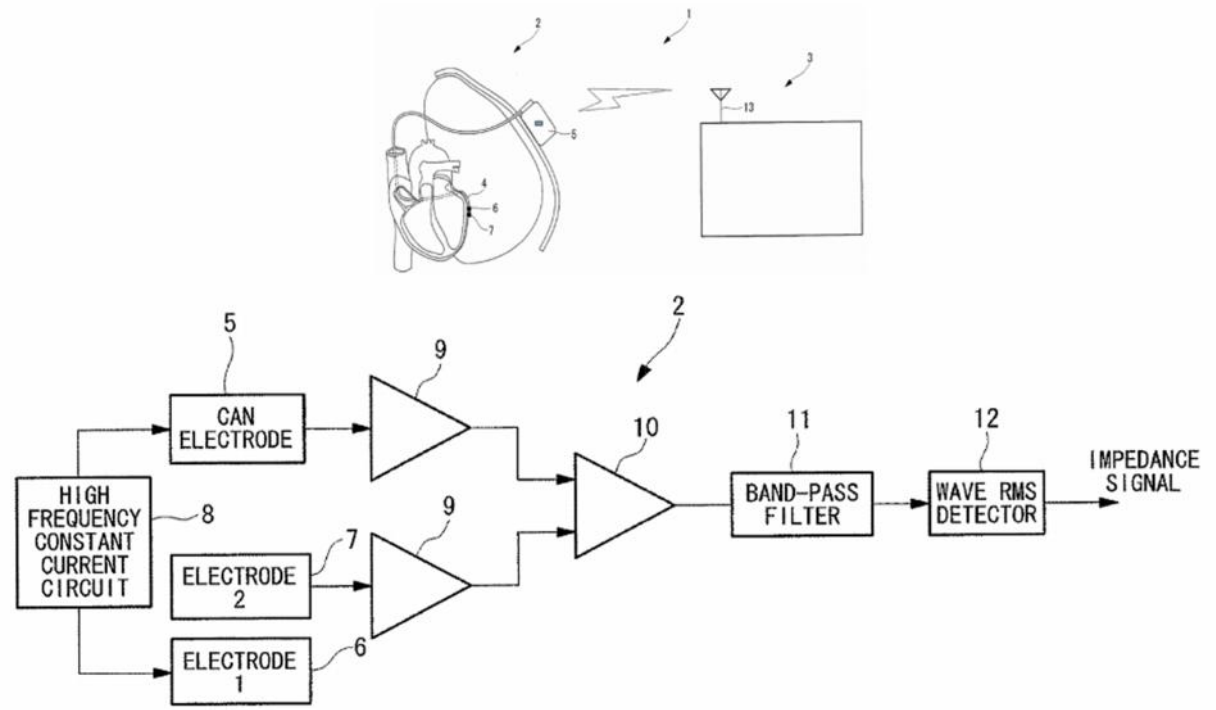
Εικόνα 3.35 *Σχηματική αναπαράσταση των ηλεκτροδίων και των αποτελεσμάτων (ICG, ECG & dZ/dt) σύμφωνα με την προταθείσα λύση [27].*

Από τις Εικόνες 3.34 και 3.35 φαίνεται ότι η παρούσα εφεύρεση μπορεί να αξιολογήσει, μη επεμβατικά, την επιδημιολογική λειτουργία της καρδιάς, καθώς και την ελαχιστοποίηση των περιορισμών, που προκαλούνται από τα ηλεκτρόδια που συνδέονται με το στήθος.

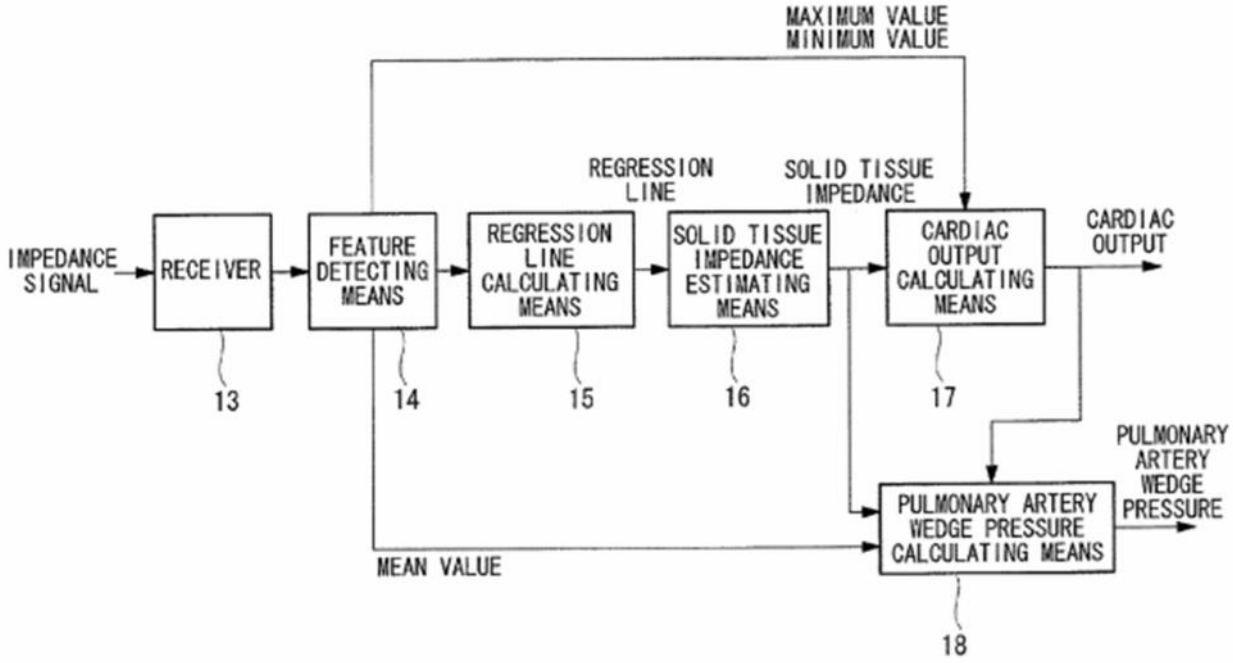


Εικόνα 3.36 *Η πειραματική διάταξη για την ταυτόχρονη μέτρηση της Πνευμονοταχογραφίας και την καταγραφή του αναπνευστικού όγκου [28].*

Η εκτίμηση της αντίστασης των ιστών, η μέθοδος υπολογισμού της καρδιακής παροχής, η μέθοδος υπολογισμού της πίεσης-σφήνας της πνευμονικής αρτηρίας και η επιτήρηση αυτών των μεγεθών είναι το αντικείμενο της αίτησης Δ.Ε. US20080139958 A1.



Εικόνα 3.37 *Δομικό διάγραμμα που δείχνει την καρδιακή παροχή και το πνευμονικό σύστημα παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης-σφήνας σύμφωνα με την παρούσα εφεύρεση και τη δομή του κυκλώματος παρακολούθησης της καρδιακής εξόδου και της πίεσης-σφήνας της πνευμονικής αρτηρίας [29].*

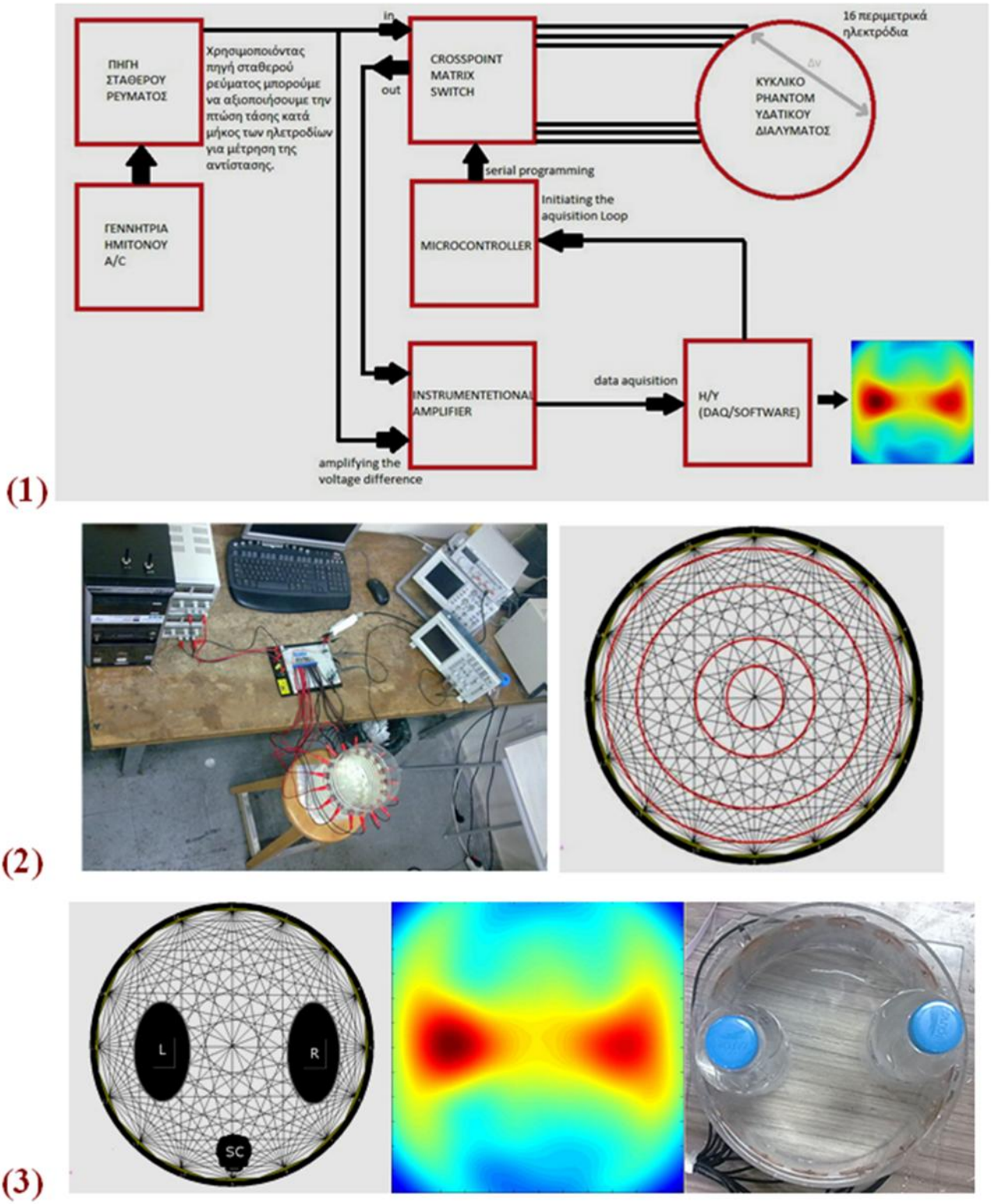


Εικόνα 3.38 *Ένα διάγραμμα που δείχνει την καρδιακή παροχή και τη συσκευή παρακολούθησης της πίεσης-σφήνας της πνευμονικής αρτηρίας, η οποία αποτελεί μέρος του συστήματος παρακολούθησης της καρδιακής παροχής και της πίεσης-σφήνας της πνευμονικής αρτηρίας [29].*

Τέλος, πραγματοποιήσαμε στο Εργαστήριο ΒΙΤ του ΤΕΙ Αθήνας, μετρήσεις αγωγιμότητας, μέσω υψίσυχνων σταθερών ρευμάτων με τη βοήθεια ψηφιακής πολυπλεξίας, σε κυκλικό ομοίωμα υδατικού διαλύματος. Έγινε ο σχεδιασμός και η υλοποίηση πηγής ελεγχόμενου ρεύματος υψηλής συχνότητας και βαθμίδας καταγραφής πτώσης τάσης και η κατασκευή κυκλικού ομοιώματος 16 ηλεκτροδίων.

Έγινε αρχικά έλεγχος λειτουργίας της διάταξης με πειραματικές μετρήσεις χειροκίνητα και στη συνέχεια επετεύχθη αυτοματοποίηση της διαδικασίας εναλλαγής θέσεων μεταξύ των ηλεκτροδίων, μέσω ενός crosspoint matrix switch το οποίο ελέγχεται από ένα μικροελεγκτή. Μέσω αλγόριθμου ανακατασκευής εικόνας μετατρέψαμε τους πίνακες δεδομένων σε εικόνα. Κατά τη μελέτη και υλοποίηση του συστήματος παρατηρήσαμε ότι μπορούμε να απεικονίσουμε την αγωγιμότητα σε ένα κυλινδρικό ομοίωμα υδατικού διαλύματος (0.9% NaCl).

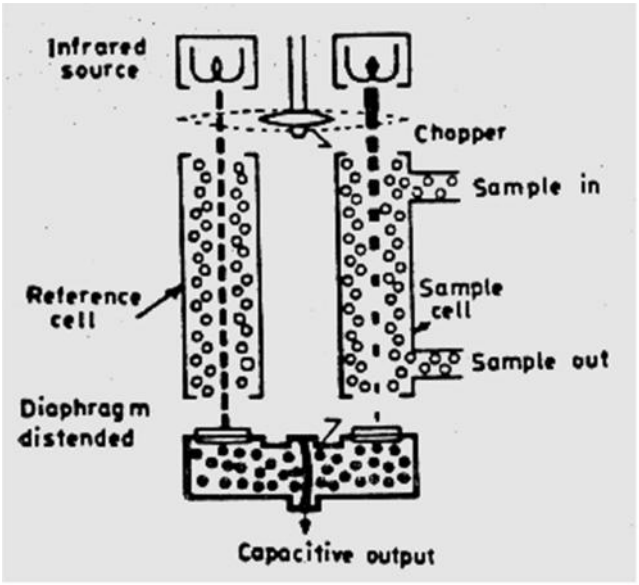
Παρατηρούμε ότι υπάρχουν περιοχές στο phantom με υψηλή, μεσαία και χαμηλή διακριτική ικανότητα. Αυτό φαίνεται και στις εικόνες όπου βλέπουμε το σύνολο των θεωρητικών διαδρομών του ρεύματος σε κάθε πλήρη σάρωση για τη λήψη μιας εικόνας. Αντικείμενα που βρίσκονται κοντά στην περίμετρο εμφανίζουν μεγαλύτερη πιστότητα στις εικόνες μας από αντικείμενα τοποθετημένα κοντά στο κέντρο.

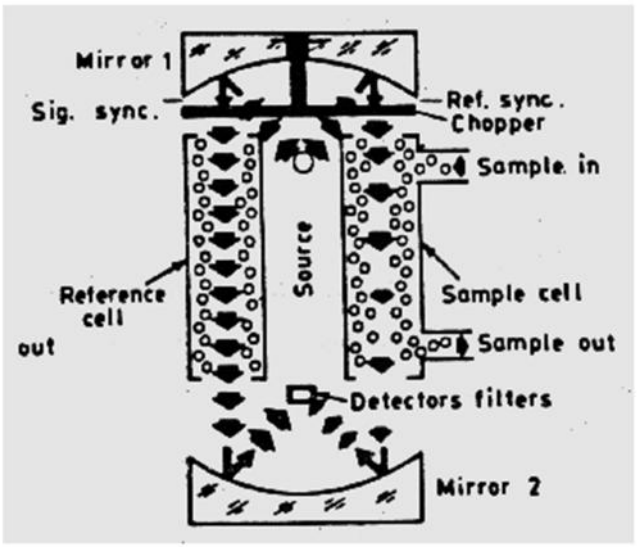


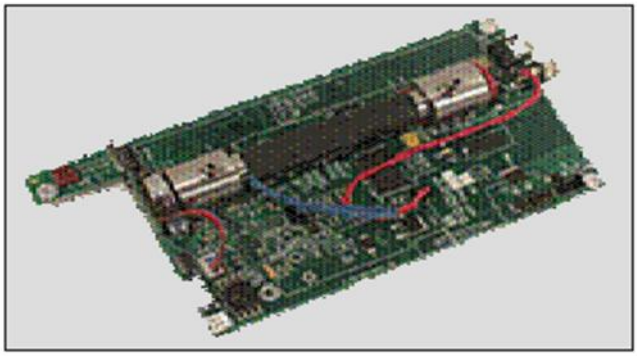
Εικόνα 3.39 *Σχηματικό διάγραμμα και φωτογραφία της πειραματική διάταξης (1) - (2) και η αλγοριθμική ανασύνθεση των ανομοιογενειών (3) εντός ενός κυλινδρικού ομοιώματος «ασθενούς» [30].*

3.5.2. Αναλυτές Αναπνευστικών Αερίων

Για τον προσδιορισμό της ποσοτικής σύνθεσης των εισπνεομένων και εκπνεομένων αερίων, έχουν αναπτυχθεί μια σειρά φυσικών μεθόδων.





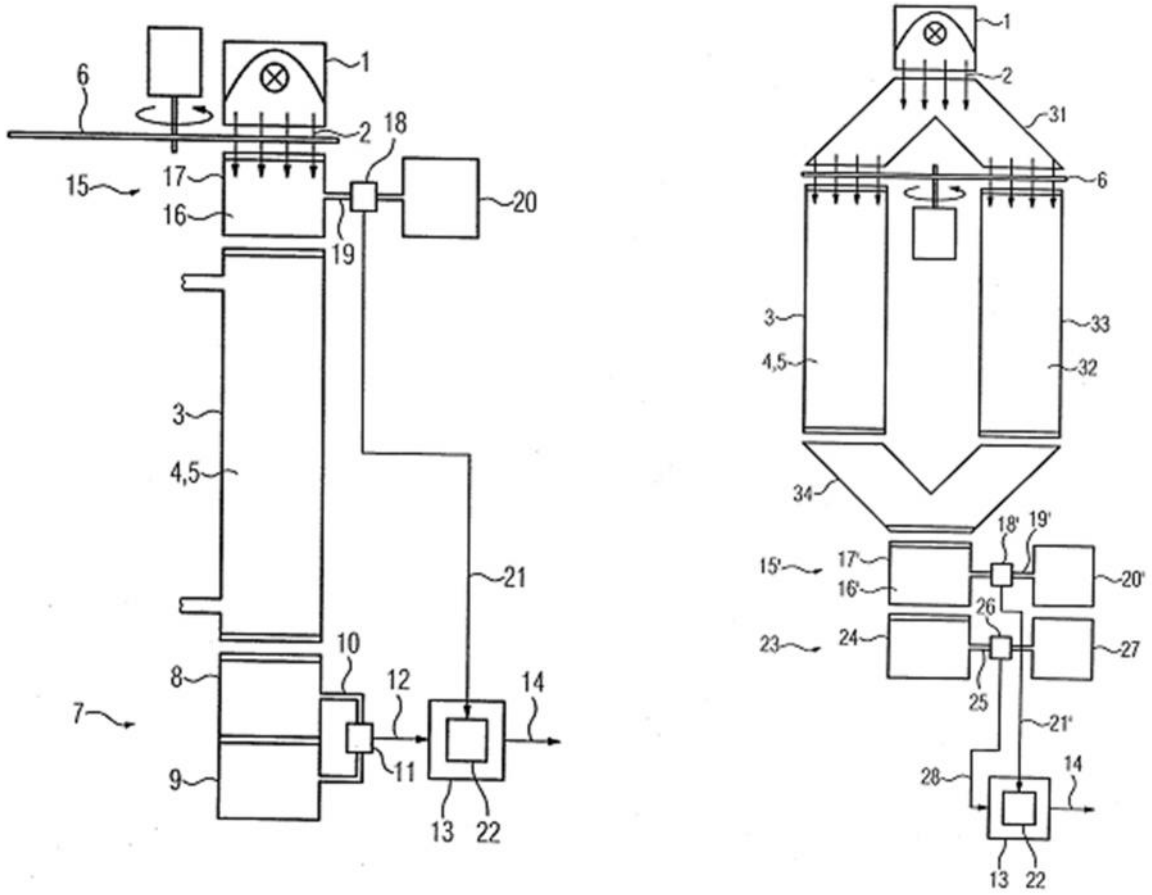


Εικόνα 3.40 *Αρχή λειτουργίας αναλυτών αερίων υπερύθρων (Infrared Industries, USA). Κάτω: ένα ενδεικτικό εμπορικά διαθέσιμο σύστημα τους: IR-510 NDIR Optical Bench [31].*

3.5.2.1. Αναλυτές Αερίων Υπερύθρων

Οι αναλυτές αερίων υπερύθρων βασίζονται στην απορρόφηση από πολλά αέρια και ατμούς συγκεκριμένων τμημάτων του φάσματος των υπερύθρων. Ένα ζεύγος κυψελλίδων, εκ των οποίων, η μία περιέχει αέριο αναφοράς, το οποίο δεν απορροφά (π.χ. N_2) και η άλλη περιέχει το υπό μέτρηση αέριο δείγμα, εκτίθενται σε δύο (ή μία διαχωρισμένη στα δύο) δέσμες υπερύθρου φωτός. Η διαφορά της οπτικής απορρόφησης, η οποία μετράται ανάμεσα στις δύο κυψελλίδες, είναι μέτρο της συγκέντρωσης του υπό ανίχνευση αερίου.

Ανάλογα με τα χρησιμοποιούμενα φίλτρα, είναι δυνατόν να ανιχνευθούν CO_2, CO, N_2O ή Αλοθάνη, σε μείγματα αναπνευστικών ή αναισθητικών αερίων. Μια τυπική απόκριση, π.χ. για το CO_2, είναι 0.1 s και η περιοχή ευαισθησίας 0 - 10%. Ως ανιχνευτής χρησιμοποιείται συνήθως PbSe, ενώ η χρήση περιστρεφόμενου δίσκου (chopper), με συχνότητα 3000 min^{-1} εξασφαλίζει τη δειγματοληψία εναλλάξ από τις δύο κυψελλίδες. Ως πηγή υπερύθρων χρησιμοποιείται νήμα θερμοκρασίας περίπου 800 °C.



Εικόνα 3.41 *Δύο παραλλαγές αναλυτή Υπέρυθρης ακτινοβολίας αερίου χωρίς διάχυση (NDIR) αερίου όπως περιγράφεται στην αίτηση Δ.Ε. US 20110032514 A1 [32].*

Στην παραπάνω εφεύρεση αναφέρεται ένας αναλυτής Υπέρυθρης ακτινοβολίας αερίου, χωρίς διάχυση (NDIR) αερίου, όπως περιγράφεται στην αίτηση Δ.Ε. US 20110032514 A1, που περιλαμβάνει μία πηγή υπέρυθρης ακτινοβολίας (1), ένα δοχείο μέτρησης (3), που περιέχει ένα μίγμα αερίου (4), που έχει μία συνιστώσα μετρήσεως του αερίου (5) που πρόκειται να ανιχνευθεί και μία συσκευή ανίχνευσης (7), η οποία είναι διατεταγμένη πίσω από το δοχείο της μέτρησης και που μπορεί να ανιχνεύσει την επίδραση της γήρανσης της πηγής ακτινοβολίας (1) και ενδεχόμενα τα υπολείμματα βρωμιάς στη διαδρομή της οπτικής ακτινοβολίας, χωρίς να διακοπεί η μέτρηση.

Σύμφωνα με την εφεύρεση, τουλάχιστον ένας οπτοπνευματικός ανιχνευτής (15) είναι διατεταγμένος στη διαδρομή της δέσμης της πηγής ακτινοβολίας (1), και ο εν λόγω ανιχνευτής είναι πλήρης με οποιοδήποτε αέριο (16), όταν ευρίσκεται διατεταγμένος, μεταξύ της πηγής ακτινοβολίας (1) και του δοχείου μέτρησης (3). Η συγκέντρωση των αερίων συστατικών που μετράται, είναι χαμηλότερη στον ανιχνευτή (15) σε σχέση με το δοχείο μέτρησης (3), εάν αυτός πληρούται με τα συστατικά του αερίου μέτρησης, και ο εν λόγω ανιχνευτής είναι πλήρης με ένα αέριο, όταν διατάσσεται μεταξύ του δοχείου μέτρησης (3) και του ανιχνευτή της διάταξης (7).

Το φάσμα απορρόφησης του ανιχνευτή είναι πέραν του φάσματος μέτρησης των συστατικών του αερίου (5), και το σήμα μέτρησης (12) της συσκευής – ανίχνευσης (7), διορθώνεται από το σήμα του ανιχνευτή (21), που παράγεται από τον ανιχνευτή (15).

3.5.2.2. Παραμαγνητικός Αναλυτής Οξυγόνου

Το οξυγόνο είναι ένα παραμαγνητικό αέριο και έλκεται σε ένα ισχυρό μαγνητικό πεδίο. Επειδή η μέτρηση αυτή είναι ένα καθαρά φυσικό φαινόμενο, δεν καταναλώνεται κάποιο αναλώσιμο υλικό και κατ’ αρχήν, το κύτταρο έχει απεριόριστη διάρκεια ζωής. Ωστόσο, η μόλυνση του κυττάρου από τη σκόνη, τη βρωμιά, διαβρωτικά ή διαλύτες, μπορεί να οδηγήσει σε φθορά. Το εύρος μέτρησης είναι συνήθως 0,05 % έως 100 %

O_2. Ο παραμαγνητικός αισθητήρας χρησιμοποιεί απλώς την παραμαγνητική επιδεκτικότητα του οξυγόνου, μια φυσική ιδιότητα που διακρίνει το οξυγόνο από τα περισσότερα άλλα αέρια.

Ο αισθητήρας περιλαμβάνει δύο γυάλινες σφαίρες, γεμάτες άζωτο, τοποθετημένες σε μια περιστρεφόμενη εξάρτηση, και αυτό το συγκρότημα εναιωρείται σε ένα ισχυρό μαγνητικό πεδίο. Το οξυγόνο στο περιβάλλον αέριο έλκεται προς το μαγνητικό πεδίο, με αποτέλεσμα να ασκείται μια δύναμη στις γυάλινες σφαίρες. Η ροπή που ασκείται στο σύστημα, είναι ανάλογη προς την περιεκτικότητα σε οξυγόνο των γύρω αερίων.

Ο παραμαγνητικός αναλυτής οξυγόνου που προτάθηκε από τον Linus Pauling [33] το 1946, αποτελείται, όπως είδαμε, από ένα μικρό γυάλινο αλτήρα (δύο σφαιρίδια συνδεδεμένα με μία μπάρα), εξηρτημένο σε ένα ισχυρό ασύμμετρο μαγνητικό πεδίο, τα οποία παρεμβάλλονται στη ροή του υπό ανάλυση αερίου δείγματος. Η ασκούμενη από το πεδίο στο σφαιρίδιο δύναμη, είναι:

$$F = C\,(K - K_0)$$

όπου C συνάρτηση του μαγνητικού πεδίου και K, K_0 είναι η μαγνητική διαπερατότητα του περιβάλλοντος αερίου και της σφαίρας.

Οι ασκούμενες στον αλτήρα μαγνητικές δυνάμεις αποτελούν κατά συνέπεια ένα μέτρο της μαγνητικής διαπερατότητας του αερίου δείγματος και κατά συνέπεια της περιεκτικότητάς του σε οξυγόνο, δεδομένου του έντονου παραμαγνητικού χαρακτήρα του οξυγόνου.

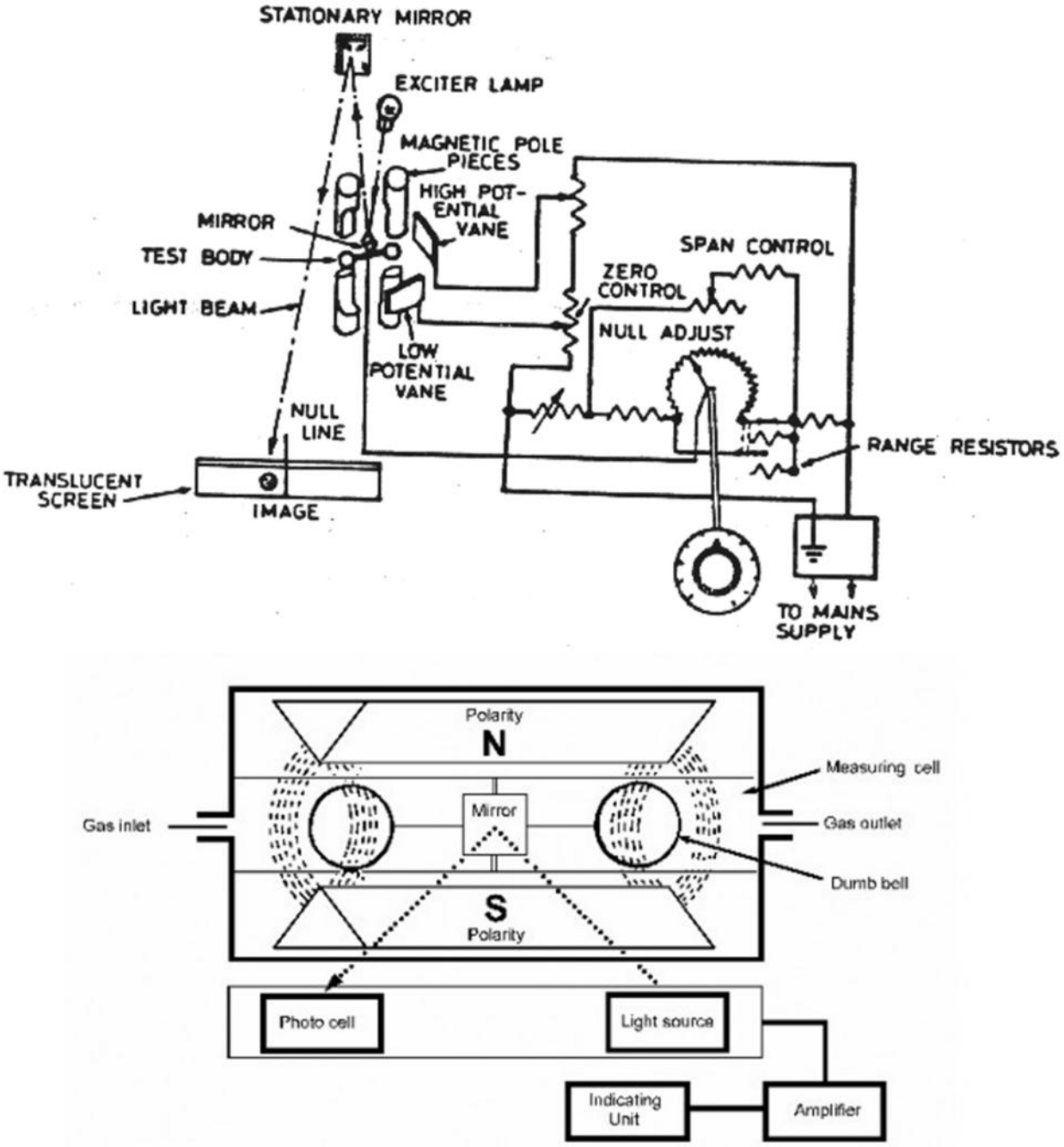
Για να μετρήσουμε τις ασκούμενες μαγνητικές δυνάμεις, τις εξισορροπούμε, εφαρμόζοντας στη μία από τις σφαίρες, η οποία είναι επιμεταλλωμένη, μία αντίθετη ηλεκτροστατική δύναμη, μέσω πεδίου το οποίο δημιουργούμε ανάμεσα σε δύο ηλεκτρόδια. Το απαιτούμενο δυναμικό, ώστε να εξουδετερωθεί η προκαλούμενη απόκλιση, την οποία παρακολουθούμε μέσω ευαισθήτου οπτικού συστήματος (φωτεινή πηγή, κάτοπτρο στο κέντρο του αλτήρα, διαφανές πέτασμα), είναι μέτρο της συγκέντρωσης οξυγόνου.

Οι αναλυτές βαθμονομούνται με standard αέρια (π.χ. καθαρό O_2 για το 100% και N_2 για το 0% ή ατμοσφαιρικό αέρα 21%) και με σταθερές τιμές ροής (50 - 200 cm^3/min, ανάλογα με το αν παρεμβάλλεται κάποιο πορώδες φίλτρο). Η αναλυτική μονάδα θερμοστατείται σε θερμοκρασία 60 °C, ενώ η θερμοκρασία εισόδου του αερίου δείγματος πρέπει αν είναι 30 – 40 °C. Θεωρητικά η μέθοδος θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί και για την ανίχνευση άλλων παραμαγνητικών αερίων, όπως ορισμένα οξείδια του αζώτου.

Μερικά άλλα αέρια είναι επίσης παραμαγνητικά και η παρουσία τους στο αέριο ρεύμα μπορεί να προκαλέσει ψευδή ανάγνωση (Βλ. Πίνακας 3.4). Η επίδραση είναι σχετικά μικρή στις περισσότερες περιπτώσεις. Ο παρακάτω πίνακας δείχνει την παραμαγνητική επίδραση των αερίων, στους 20 ^oC, σε συγκέντρωση 100 % .

Αλληλεπιδρώντα αέρια	**Επίδραση της Αλληλεπίδρασης**	**Αλληλεπιδρώντα αέρια**	**Επίδραση της Αλληλεπίδρασης**
100% Αλληλεπίδραση	***% O2***	***100% Αλληλεπίδραση***	***% O2***
N_2O	-0.20	Desflurane	-2.10
CO_2	-0.26	Sevoflurane	-2.90
H_2O	-0.03	Chloroform	-1.37
Halothane	-1.93	Helium	0.29
Isoflurane	-1.97	NO	42.56
Enflurane	-1.97	NO_2	5.00

Πίνακας 3.4 *Ποσοστά σφάλματος από την επίδραση αερίων προσμίξεων στη μέτρηση [34].*



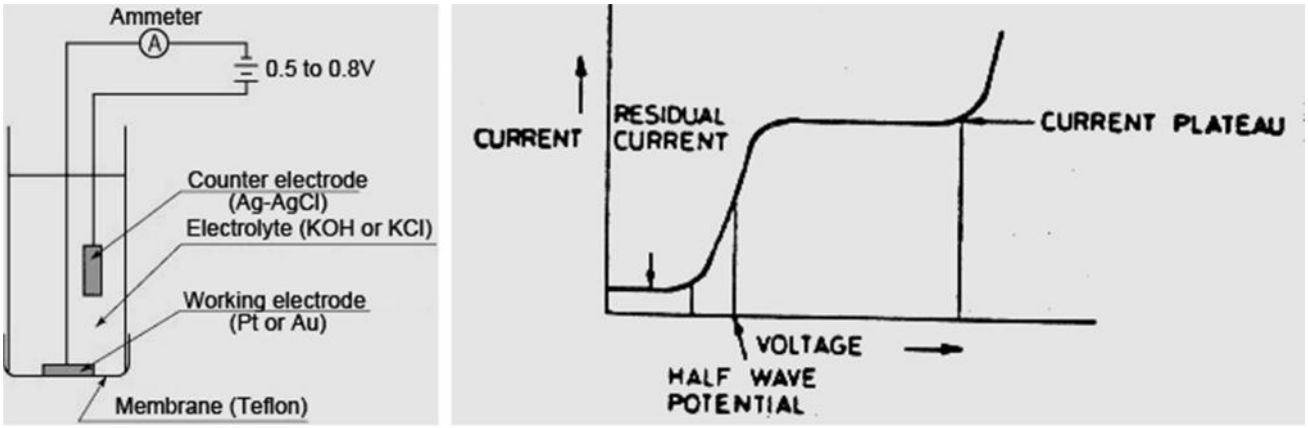
Εικόνα 3.42 *Αρχή λειτουργίας παραμαγνητικού αναλυτή Οξυγόνου σε δύο παραλλαγές. Πηγή: Αριστερά: Beckman Instruments Inc., USA. Δεξιά: Systech Illinois, USA [34],[35].*

3.5.2.3. Πολαρογραφικό ηλεκτρόδιο οξυγόνου

Τα πολαρογραφικά ηλεκτρόδια χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση της μερικής πίεσης οξυγόνου σε δείγματα, σε συνεχή ροή ή σε στατική επιτήρηση αερίων και βασίζονται στην οξειδοαναγωγική αντίδραση σε ένα στοιχείο με ηλεκτρόδια από ευγενή μέταλλα.

Με την εφαρμογή δυναμικού (τυπική τιμή 750 mV), το οξυγόνο ανάγεται στην προστατευόμενη με οξυγονοδιαπερατή μεμβράνη κάθοδο, παρουσία KCl. Το ρεύμα το οποίο διαρρέει το στοιχείο, είνα ανάλογο της μερικής πίεσης του οξυγόνου, κατά πλάτος της μεμβράνης, μέχρι μία τιμή – plateau, όπου το ρεύμα περιορίζεται, από τον ρυθμό διάχυσης του οξυγόνου μέσα από τη μεμβράνη.

Απαιτούνται κυκλώματα εξισορρόπησης της θερμοκρασίας και ρυθμίσεις για την ατμοσφαιρική πίεση, σχετική υγρασία και το ρυθμό ροής του δείγματος. Μικρά σφάλματα προκαλούνται από την παρουσία CO_2 και NO.



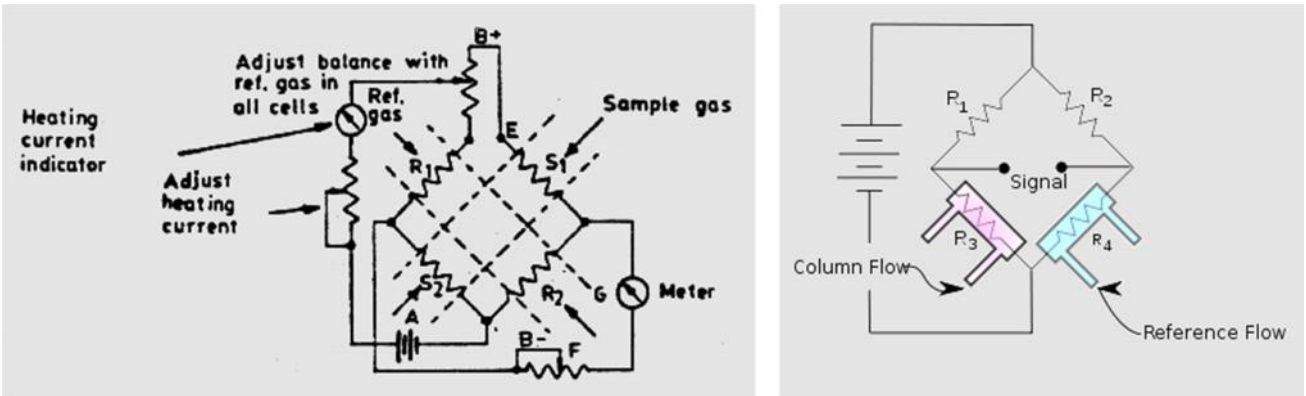
Εικόνα 3.43 *Σχηματικό διάγραμμα και χαρακτηριστική ρεύματος-τάσης πολαρογραφικού στοιχείου O_2 [36].*

3.5.2.4. Αναλυτές Θερμικής Αγωγιμότητας

Οι αλλαγές στη σύνθεση ενός μείγματος αερίων, δίνουν μια μετρήσιμη αλλαγή στη θερμική αγωγιμότητα του μείγματος και κατά συνέπεια είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί η τελευταία, ως μέτρον της συγκέντρωσης κάποιου συγκεκριμένου αερίου, σε ένα υπό εξέταση δείγμα.

Μία τυπική διάταξη μεταροπέα θερμικής αγωγιμότητας, περιλαμβάνει τέσσερα νήματα πλατίνης, βολφραμίου, Kovar ή θερμίστορς, σε συνδεσμολογία γέφυρας σταθερού ρεύματος [37], το καθένα απο αυτά τοποθετημένο σε μία ξεχωριστή κοιλότητα ενός συμπαγούς block από μπρούτζο ή ανοξείδωτο χάλυβα.

Τα δύο απέναντι νήματα της γέφυρας δρουν ως νήματα αναφοράς και τα υπόλοιπα ως νήματα μέτρησης. Αρχικά, η διάταξη εκτίθεται σε ροή μείγματος αναφοράς και εξισορροπείται, ενώ στη συνέχεια το υπό μέτρηση μείγμα διοχετεύεται μόνο από τα δύο νήματα μέτρησης. Οι αλλαγές στη θερμική αγωγιμότητα, σε σχέση με το αέριο αναφοράς, αποτελούν το μέτρο της συγκέντρωσης του υπό μέτρηση αγνώστου συγκέντρωσης αερίου.

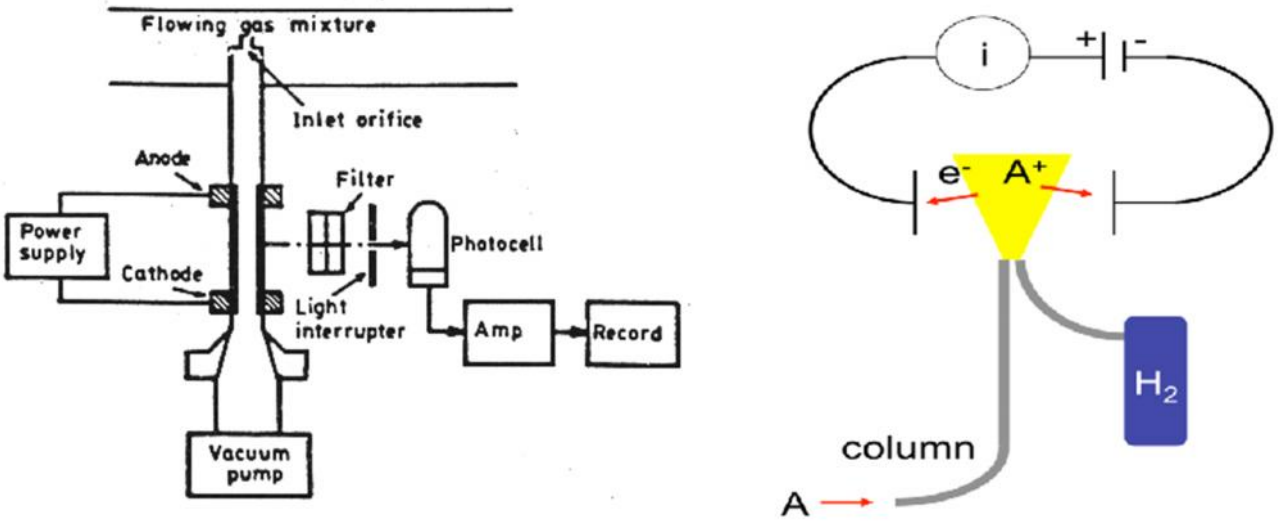


Εικόνα 3.44 *Ενδεικτικά διαγράμματα της αρχής λειτουργίας του ανιχνευτή θερμικής αγωγιμότητας .*

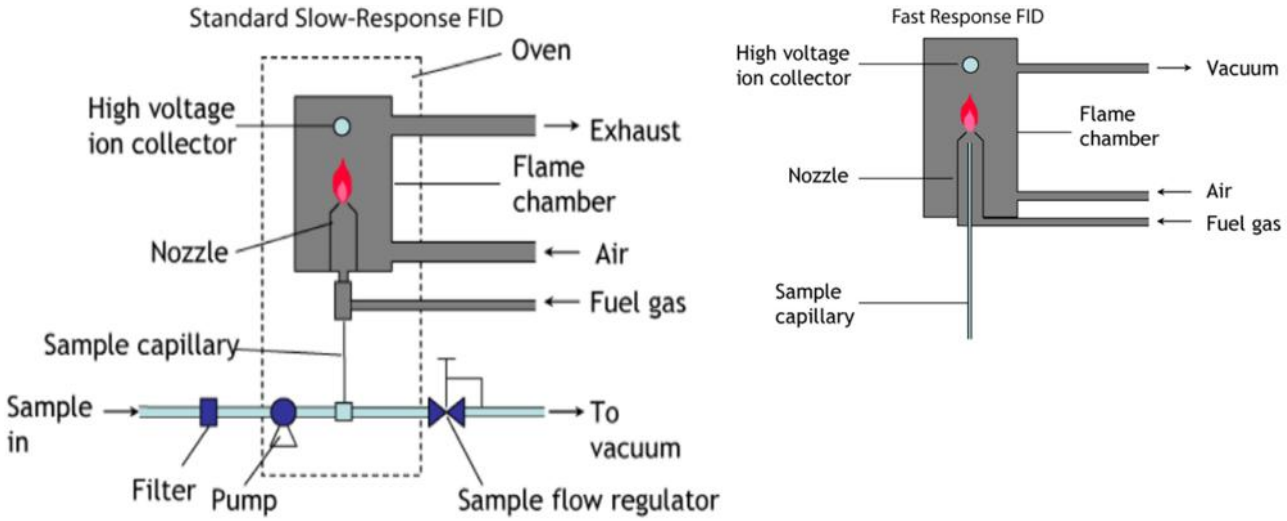
Η ροή αναφοράς σε όλη την αντίσταση R_4 του κυκλώματος (Εικόνα 44, δεξιά), αντισταθμίζει την ολίσθηση λόγω ροής ή τις διακυμάνσεις της θερμοκρασίας. Μεταβολές στη θερμική αγωγιμότητα της ροής έκλουσης της αντίστασης 3, θα οδηγήσει σε μια μεταβολή της θερμοκρασίας της αντιστάσεως και ως εκ τούτου, σε μια αλλαγή της αντίστασης, που μπορεί να μετρηθεί ως ένα σήμα. Προφανώς, η μέθοδος δεν διαθέτει επιλεκτικότητα και μπορεί να εφαρμοσθεί σε μείγματα μόνο δύο αερίων ή σε συνεργασία με συστήματα διαχωρισμού αερίων, όπως π.χ. της Αέριας Χρωματογραφίας. Οι επιδράσεις των συνυπαρχόντων υδρατμών, είναι δυνατόν να αποφευχθούν, μέσω θέρμανσης, φίλτρων ή χορήγησης κεκορεσμένων σε υδρατμούς δειγμάτων και αερίων αναφοράς.

3.5.2.5. Αναλυτής Ιονισμού

Η εκπεμπόμενη από ηλεκτρικά διηγερμένα αέρια (π.χ. N_2) ακτινοβολία, είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί ως μέτρο της συγκέντρωσής τους. Η διάταξη αποτελείται από μία κεφαλή δειγματοληψίας και μία Λυχνία Εκκένωσης. Μέσα στην κεφαλή δειγματοληψίας, διαμορφώνεται υποπίεση, μέσω αντλίας κενού και με την βοήθεια υψηλής τάσης (π.χ. 1500 V dc), το αντλούμενο αέριο δείγμα, διεγείρεται σε ακτινοβολία, μέσα στη λυχνία εκκένωσης.



Εικόνα 3.45 *Ενδεικτικές αναπαραστάσεις της λειτουργίας των Ανιχνευτών Ηλεκτρικού Ιονισμού (αριστερά) και Φλογοϊονισμού (δεξιά) [39].*



Εικόνα 3.46 *Αργής (αριστερά) και ταχείας (δεξιά) απόκρισης Ανιχνευτές Φλογοϊονισμού [40].*

Το εκπεμπόμενο φάσμα φιλτράρεται, μετατρέπεται σε παλμικό μέσω κατατμητή (chopper), ανιχνεύεται από κατάλληλο φωτοηλεκτρικό μετατροπέα, ενισχύεται και καταγράφεται. Η ένταση του εκπεμπομένου φωτός, είναι μέτρο της συγκέντρωσης του αερίου στο δείγμα. Η βαθμονόμηση γίνεται με κατάλληλα standards, ενώ πρέπει να γίνονται και οι κατάλληλες διορθώσεις για υδρατμούς, προσμίξεις κλπ.

Στους Ανιχνευτές Φλογοϊονισμού αργής απόκρισης, το αέριο δείγμα εισάγεται σε μια φλόγα Υδρογόνου στο εσωτερικό του FID. Τυχόν Υδρογονάνθρακες στο δείγμα θα παράγουν ιόντα όταν αυτό καίγεται. Τα ιόντα αυτά ανιχνεύονται χρησιμοποιώντας ένα μεταλλικό συλλέκτη, προς τον οποίο ωθούνται με υψηλή τάση DC. Το ρεύμα κατά μήκος αυτού του συλλέκτη είναι συνεπώς ανάλογο προς το ποσοστό ιονισμού, που με τη σειρά του εξαρτάται από την συγκέντρωση των Υδρογονάνθράκων στο αέριο δείγμα. Η

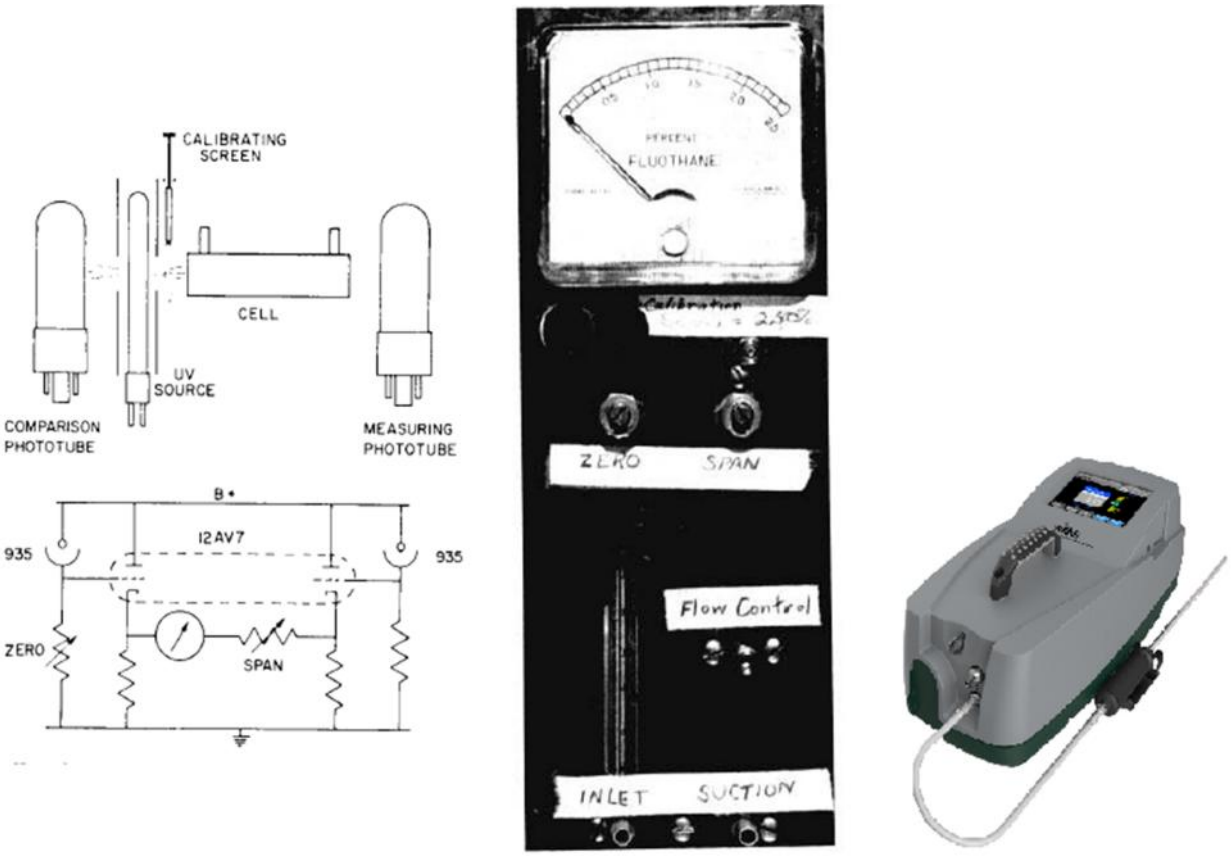
διαδικασία ιονισμού είναι πολύ ταχεία, και ο «αργός» χρόνος απόκρισης του συμβατικού Φλογοϊονιστή, οφείλεται κυρίως στο χειρισμό του δείγματος. Ένας «αργός» αναλυτής, έχει χρόνο απόκρισης 1 - 2 seconds.

Οι «γρήγορης» απόκρισης Φλογοϊονιστές (FID), χρησιμοποιούν συμβατικές αρχές ανίχνευσης και ένα ταχύτατο σύστημα δειγματοληψίας, το οποίο δίδει χρόνους απόκρισης της τάξης των mseconds. Διαθέτουν μια κεντρική μονάδα ελέγχου και δύο απομακρυσμένες κεφαλές δειγματοληψίας (που στεγάζουν τους FIDs). Η ύπαρξη διπλού διαύλου του Οργάνου επιτρέπει την ταυτόχρονη μέτρηση σε πραγματικό χρόνο, σε δύο σημεία, γεγονός που επιτρέπει, για παράδειγμα, την αξιολόγηση της καταλυτικής απόδοσης του συστήματος.

3.5.2.6. Αναλυτές απορρόφησης υπεριωδών

Μια σειρά από ενδιαφέροντα για την Ιατρική αέρια (π.χ. Αλοθάνη, Όζον κλπ.), παρουσιάζουν έντονη απορρόφηση σε συγκεκριμένα μήκη κύματος της περιοχής του υπεριώδους φάσματος.

Χρησιμοποιώντας λοιπόν μία πηγή υπεριωδών (π.χ. λυχνία υδραργύρου για την Αλοθάνη, εκπομπή στα 200 nm) και μετρώντας τη διαφορά έντασης της δέσμης, πριν και μετά την διέλευσή της, από τη μετρητική κυψελλίδα από χαλαζία, μέσω της οποίας διέρχεται το υπό εξέταση δείγμα, έχουμε ένα μέτρο για τη συγκέντρωση αυτών των αερίων, π.χ. της Αλοθάνης [41], στο δείγμα.

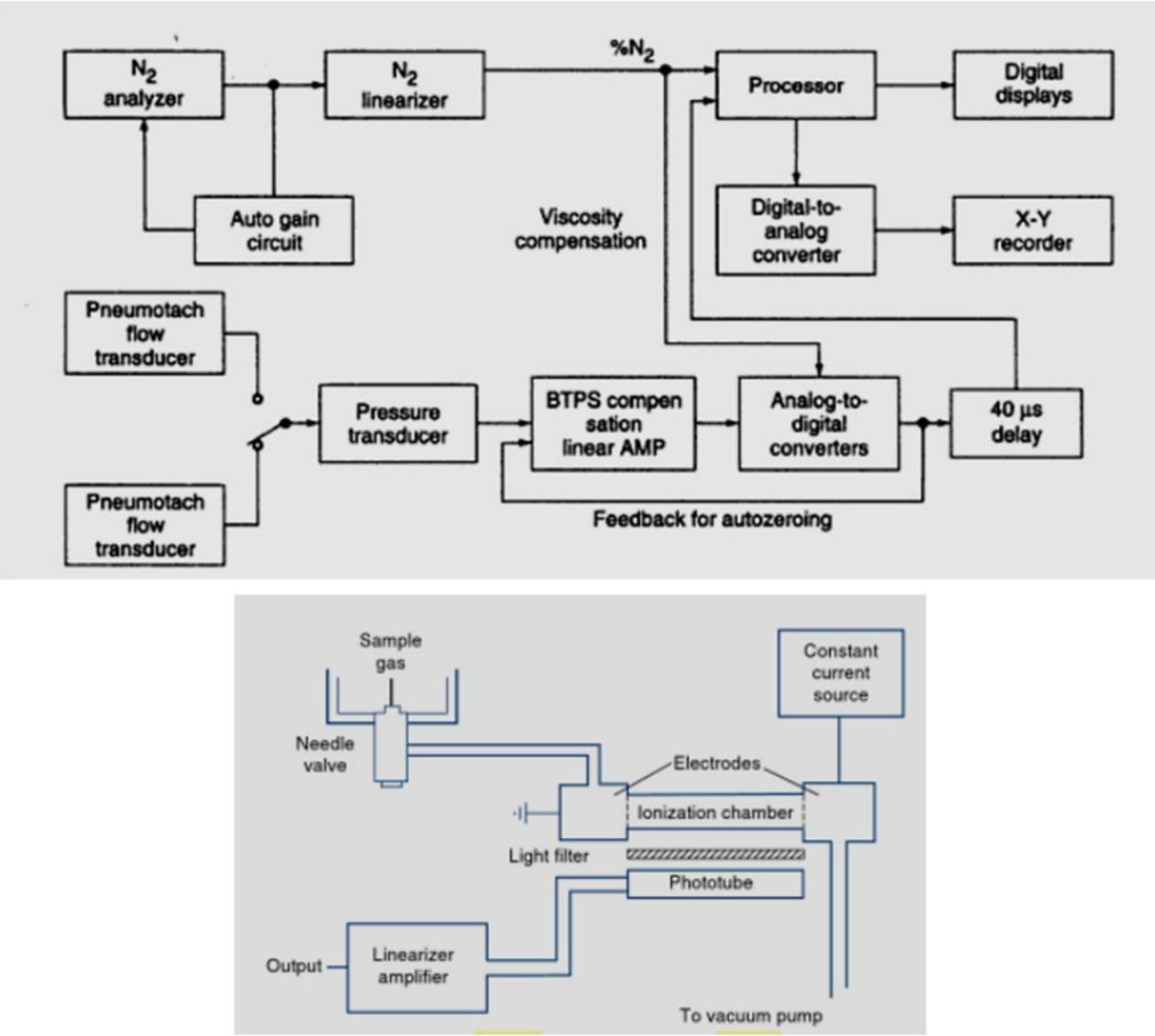


Εικόνα 3.47 *Η ιστορική εργασία του A. Robinson et al. για την κατασκευή ενός ανιχνευτή Αλοθάνης [41] και μια σύγχρονη διάταξη (δεξιά) βασισμένη σε απορρόφηση IR [42].*

3.5.3. Αναλυτές Πνευμονικής Λειτουργίας

Ένα πλήρες σύστημα ανάλυσης πνευμονικής λειτουργίας, περιλαμβάνει όλες τις απαραίτητες συσκευές για τον έλεγχο των διαφόρων αναπνευστικών παραμέτρων, αλλά και αναλυτές αερίων, ιδίως N_2, για την πραγματοποίηση δοκιμασίας «έκπλυσης» του N_2 από τούς πνεύμονες, κατά την εισπνοή καθαρού O_2. Τα συστήματα αυτά, συνδυάζουν την επεξεργασία μη ηλεκτρικών Βιοσημάτων και in vivo παραμέτρων Αναλυτικής Χημείας της αναπνοής, επιτρέποντας μία συνολική εκτίμηση της κατάστασης του αναπνευστικού

συστήματος, αλλά και γενικότερα της φυσιολογίας του ασθενούς και χρησιμοποιούνται τόσο στα Εξωτερικά Ιατρεία Κλινικής Φυσιολογίας, όσο και στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας.



Εικόνα 3.48 *Σχηματικό διάγραμμα τυπικού Αναλυτή Πνευμονικής Λειτουργίας (αριστερά) και Αναλυτή Φασματομετρίας Εκπομπής Αερίων της Hewlett Packard, USA [34], [44]-[46].*

Σύμφωνα με την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (World Health Organization, WHO) [44], οι Αναλυτές Πνευμονικής Λειτουργίας πρέπει να χρησιμοποιούνται για να εκτιμηθούν οι τιμές του όγκου, της ροής αέρος και των δευτερογενών παραμέτρων μέσω της αναπνευστικής οδού, για ενήλικες και μεγαλύτερα παιδιά. Αυτές οι συσκευές συνήθως περιλαμβάνουν ένα «εργαλείο» Σπιρομέτρησης π.χ. Πνευμονοταχόμετρο, έναν Αναλυτή Αερίων και μια ηλεκτρονική μονάδα με έναν Υπολογιστή με το κατάλληλο λογισμικό επεξεργασίας δεδομένων, καθώς και με δυνατότητες μηχανογράφησης και διαχείρισης δημογραφικών και διαχειριστικών δεδομένων.

Εκτός από τη διαγνωστική Σπιρομέτρηση, μπορούν να μετρούν και παραμέτρους όπως η λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα, η διαχυτική ικανότητα των πνευμόνων για το μονοξείδιο του άνθρακα και η αντίσταση των αεραγωγών.

Οι Αναλυτές Πνευμονικής Λειτουργίας προορίζονται για την παροχή μιας αφετηρίας για την αξιολόγηση της λειτουργίας του αναπνευστικού συστήματος, καθώς και για τον εντοπισμό αναπνευστικών δυσλειτουργιών και βλαβών.

Pulmonary function analyzer

UMDNS		GMDN	
13182	Analyzers, Physiologic, Respiratory Function Mechanics, Adult	35282	Pulmonary function analysis system, adult

Other common names:
Respiratory function analyzers; respiratory function mechanics analyzers; Calculator, pulmonary function laboratory

Core medical equipment - Information

Health problem addressed

Pulmonary function analyzers measure the performance of a patient's respiratory system, especially for outpatient or presurgical screening. These systems measure the ventilation, diffusion, and distribution of gases in the lungs. They are used to help assess patients with conditions like chronic obstructive pulmonary disorder (COPD).

Product description

Pulmonary function analyzers are designed to assess the volume, airflow, and derived parameters through the respiratory tract of adults and older children. These devices typically include a spirometry instrument (e.g., pneumotachometer, bellows, rolling-seal-type spirometer), a computer, a gas analyzer, and an electronic unit with computerized capabilities and appropriate software. In addition to diagnostic spirometer measurements, they may measure parameters such as functional residual capacity, diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide, and airway resistance. The analyzers are intended to provide a baseline for ventilatory function as well as identify respiratory impairments. Some systems include a total-body plethysmograph for measuring lung volume and Raw.

Principles of operation

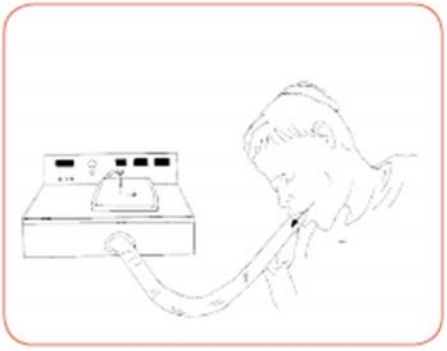
Spirometry instruments measure the volume of gases exhaled by the patient (i.e., volume changes of the lungs) either by volume displacement or flow sensing methods. Spirometers measure the volume directly; these devices include water-seal bellows and rolling-seal spirometers, or the flow of gas that is integrated to yield volume. Such flow sensing instruments can employ a pneumotachometer, a hot-wire anemometer, or a turbinometer. Some analyzers incorporate computers with software that permits customized reports or the inclusion of specialized predictive equations for normal function.

Operating steps

The operator selects the desired parameters to be measured or follows a procedure protocol; a spirometry instrument is held to the patient's mouth in order to measure exhaled breath. Results are displayed onscreen and may be stored or printed out.

Reported problems

Computer software can be a significant source of error, and a manufacturer should be able to document the computational algorithms of its software and demonstrate its accuracy. Problems related to equipment failures of spirometers are uncommon; some may result from misuse of a properly functioning analyzer. The mouthpiece or tubing on a spirometry instrument can provide a warm, moist environment favorable to the growth and transmittal of disease-causing microorganisms.



Use and maintenance

User(s): Physicians, nurses, other medical staff

Maintenance: Biomedical or clinical engineer/ technician, medical staff, manufacturer/ servicer

Training: Initial training by manufacturer, operator's manuals, user's guide

Environment of use

Settings of use: Pulmonary medicine, respiratory therapy, or general medicine departments

Requirements: Uninterruptible power source, battery backup, appropriate masks and tubing

Product specifications

Approx. dimensions (mm): 350 x 600 x 1,000

Approx. weight (kg): 50

Consumables: Tubing, masks

Price range (USD): 1,800 - 60,000

Typical product life time (years): 8

Shelf life (consumables): NA

Types and variations

Portable, cart, desktop, tabletop

World Health Organization http://www.who.int/medical_devices/en/index.html

© Copyright ECRI Institute 2011 (not including the GMDN code and device name).
Reproduced with Permission from ECRI Institute's Healthcare Product Comparison System.
© Copyright GMDN Agency 2011. GMDN codes and device names are reproduced with permission from the GMDN Agency.

Εικόνα 3.49 *Συνοπτική περιγραφή της αποστολής, της ταξινόμησης, της Τεχνολογίας και της Μεθοδολογίας Αναλυτών Πνευμονικής Λειτουργίας σύμφωνα με την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας WHO [44].*

Έχουμε ήδη περιγράψει αναλυτικά τις επί μέρους παραμέτρους Αναλυτών Πνευμονικής Λειτουργίας· ανάλογα με τις δυνατότητες του συστήματος που διατίθεται, ο χειριστής του μπορεί να επιλέγει τις επιθυμητές παραμέτρους, που πρέπει να μετρηθούν ή να ακολουθεί ένα πρωτόκολλο και τις αντίστοιχες διαδικασίες. Επί μέρους πληροφορίες για τις συνιστώσες αυτές, υπάρχουν στις παραπομπές και ιδιαίτερα στις παραπομπές [5], [10], [34] και [45] - [50], καθώς και τις νεότερες εκδόσεις τους, οι οποίες καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα της Βιοϊατρικής Τεχνολογίας.

3.6. Η κατ' οίκον επιτήρηση ασθενών μετά την έξοδό τους από τη ΜΕΘ, το ΤΕΠ και το Νοσοκομείο

Σκοπός αυτής της ενότητας είναι να δείξουμε ότι η σμίκρυνση του Ιατρικού Εξοπλισμού, συνδυασμένη με ένα ασύρματο, υψηλής τεχνολογίας και βασισμένο στους ηλεκτρονικούς υπολογιστές κοινωνικό περιβάλλον, θα συμβάλλει στην αναβίωση των κατ' οίκον επισκέψεων στην Ιατρική και της κατ' οίκον Νοσηλείας.

Προσπαθήσαμε να εξερευνήσουμε τις πιο σημαντικές πλευρές της διαδικασίας λήψης Ιατρικής Απόφασης, που συνδέονται με τις κατ' οίκον επισκέψεις στη σύγχρονη ιατρική πρακτική και είδαμε ότι ο ιατρός αντιμετωπίζει ένα ευρύ φάσμα προκλήσεων, που περιλαμβάνει από επείγοντα περιστατικά μέχρι ασθενείς τελικού σταδίου.

Αυτό απαιτεί έναν πολυσχιδή μηχανισμό λήψης ιατρικής απόφασης, ο οποίος να υποστηρίζει την εγρήγορση για την μοναδικότητα της κατάστασης του συγκεκριμένου ασθενούς.

Ανακεφαλαιώνουμε, λοιπόν, περιληπτικά, τις σημαντικότερες βελτιώσεις που αφορούν τις περιορισμένες, εντούτοις αξιόπιστες και φορητές συσκευές της in vivo και της in vitro Διαγνωστικής, καθώς και της Ιατρικής Απεικόνισης, στις οποίες μπορεί να έχει σήμερα πρόσβαση ο ιατρός κατά τη διάρκεια της κατ' οίκον επίσκεψης.

Θα παρουσιάσουμε κυρίως το ευέλικτο σύστημα πολλαπλής επιτήρησης και αξιολόγησης της κατάστασης του ασθενούς, το οποίο ανέπτυξε η ομάδα μας στο Εργαστήριο Βιοϊατρικής Τεχνολογίας του ομώνυμου Τμήματός μας, στο ΤΕΙ Αθήνας, το οποίο βασίζεται σε φορητό υπολογιστή και σε ασύρματες επικοινωνίες. Ενδεικτικά αναφέρονται:

- Ο Εξοπλισμός και το ειδικό ενσωματωμένο Λογισμικό επιτήρησης Βιοσημάτων (ECG, NIBP, SPO_2 κλπ.).
- Η Παρακλίνια οπτικοποίηση των Ήχων και των ανομοιογενειών του θώρακα.
- Η οπτικοποίηση των Πνευμόνων και άλλων οργάνων μέσω της μέτρησης της Σύνθετης Αντίστασης.
- Η κατ' οίκον Οπτική Αυτοεπιθεώρηση και in vivo Μικροσκοπία (π.χ. Μαστός, Δέρμα Στοματική κοιλότητα κλπ.).
- Η Κατ' οίκον in vitro Μικροσκοπία σε συνδυασμό με Ξηρά Χημεία, Χρωματομετρία και Lab on a Chip μεθόδους (π.χ. Αιματολογία, Βιοχημεία κλπ.).

Επίσης, θα παρουσιάσουμε το αντίστοιχο λογισμικό που αναπτύξαμε, το οποίο περιλαμβάνει:

- Υποστήριξη της εφαρμογής πρωτοκόλλων επείγουσας ιατρικής κατά την κατ' οίκον επίσκεψη.
- Λογισμικό κατ' οίκον επιτήρησης των καρδιοαναπνευστικών λειτουργιών.
- Λογισμικό κατ' οίκον υποστήριξης της Αναπνευστικής λειτουργίας.
- Υποστήριξη της λήψης Ιατρικής Απόφασης, με βάση την επεξεργασία των δεδομένων Βιοϊατρικών Συσκευών, σε ένα κατάλληλο περιβάλλον εικονικής κατ' οίκον επίσκεψης, το οποίο είναι προσβάσιμο από απόσταση, μέσω του Διαδικτύου.
- Διασφάλιση της συνέχειας της φροντίδας από το Νοσοκομείο στην κατ' οίκον επίσκεψη, μέσω λογισμικού για την δημιουργία ενός Αρχείου συνεχιζόμενης Φροντίδας, που συνδυάζει τα Πρότυπα: ANSI-E2369 (CCR), ISO 13606-1 και prEN.
- Δημιουργία πλάνων κατ' Οίκον Νοσηλείας με τη χρήση κατάλληλων Ταξινομήσεων και Κωδικοποιήσεων.
- Διευκόλυνση της διαχείρισης και κατανομής των απαραίτητων ανθρώπινων και υλικών πόρων για την επιβίωση και διάδοση της σύγχρονης κατ' οίκον επίσκεψης.
- Σχεδιασμός σημασιολογικά εμπλουτισμένων διαδικτυακών υπηρεσιών.

3.6.1. Η κατ' οίκον ιατρική επίσκεψη

Ορίζουμε ως κατ' οίκον επίσκεψη κάθε συνάντηση μεταξύ ασθενούς και ιατρού σε έναν ιδιωτικό χώρο διαμονής. Μολονότι οι κατ' οίκον επισκέψεις αποτελούσαν αρχικά τον πυρήνα της κατ' οίκον νοσηλείας, ο αριθμός τους μειώθηκε δραματικά μετά τον Β' παγκόσμιο Πόλεμο [51]. Από το 40% όλων των επαφών ιατρού και ασθενούς το 1930, οι κατ' οίκον επισκέψεις αποτελούσαν το 1980 μόλις το 0.6% στις ΗΠΑ, και κυρίως αφορούσαν ηλικιωμένους ασθενείς [52]. Εντούτοις, κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, οι κατ' οίκον επισκέψεις παρουσιάζουν μια βαθμιαία ανάκαμψη στις ΗΠΑ και σε άλλες χώρες. Στοιχεία της Medicare (ΗΠΑ) δείχνουν μια «έκρηξη» της τάξης του 37% στο διάστημα 1995-2005, ίσως και επειδή η Medicare άλλαξε τους κανόνες αποζημίωσης το 1998 [53], ενώ η αυξητική τάση παραμένει σταθερά ανοδική, κυρίως λόγω της ραγδαίας βελτίωσης της Βιοϊατρικής Τεχνολογίας και των Δικτύων Επικοινωνίας.

Συγκρίσιμες τάσεις εμφανίζονται σε διάφορες χώρες με υψηλού επιπέδου συστήματα παροχής υπηρεσιών υγείας, όπως π.χ. στο Ηνωμένο Βασίλειο [54], όπου φαίνεται ότι οι ασθενείς αναμένουν από τους οικογενειακούς γιατρούς τους να πραγματοποιούν κατ' οίκον επισκέψεις, αλλά και οι ιατροί συμφωνούν ότι οι κατ' οίκον επισκέψεις είναι πολύτιμες για την καλή φροντίδα του ασθενούς, αλλά και στη χώρα μας, όπου μια μόνον ιδιωτική οργάνωση πραγματοποίησε περίπου 100000 επισκέψεις στην Αττική σε διάστημα 5 ετών [55].

Θεωρούμε ότι ο 21^{ος} αιώνας ήδη φαίνεται ότι δημιουργεί ένα διαφοροποιημένο περιβάλλον επαγγελματικής δραστηριότητας και ένα νέο τρόπο αλληλεπίδρασης ιατρού – ασθενούς. Ζούμε ήδη τη σύντηξη της Βιοϊατρικής Τεχνολογίας, των συστημάτων Τεχνολογίας Πληροφορικής και των διαδικασιών λήψης Ιατρικής Απόφασης, στο ειδικό επαγγελματικό και επιστημονικό πλαίσιο των σύγχρονων Υπηρεσιών Υγείας. Επιπλέον, η σμίκρυνση των συσκευών και η πτωτική τάση των τιμών τους, συνδυασμένα με ένα κοινωνικό περιβάλλον ασύρματης υψηλής τεχνολογίας και υπολογιστών, έχει ως αποτέλεσμα νέες εναλλακτικές μεθόδους Διάγνωσης και Αγωγής.

Η αναβίωση των κατ' οίκον επισκέψεων οφείλεται, πέρα από την προσαρμογή των Ασφαλιστικών Ταμείων, στις μεταβαλλόμενες κοινωνικές συνθήκες, στον εξαιρετικά αναπτυγμένο εξοπλισμό που είναι διαθέσιμος σήμερα στον Γενικό Ιατρό της αναδυόμενης δικτυωμένης κοινωνίας. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν ο προσωπικός ψηφιακός βοηθός (Personal Digital Assistant, PDA) αρχικά και κυρίως η «επανάσταση» των smartphones και η ραγδαία εξάπλωση του wifi, μέσω των οποίων δίνεται πρόσβαση σε λεπτομερείς ιατρικούς φακέλους, στην ηλεκτρονική συνταγογράφηση και πολλές άλλες κρίσιμες Βάσεις Δεδομένων.

Τέλος, τα περίπλοκα μικροσκοπικά διαγνωστικά συστήματα και τα ευαίσθητα αντιδραστήρια που χρησιμοποιούνται επιτόπου και άλλα τεχνικά μέσα. επιτρέπουν τη φροντίδα του ασθενούς στο σπίτι, σε επίπεδο ποιότητας συγκρίσιμο με του Τμήματος Επειγόντων Περιστατικών.

Για την κατ' οίκον νοσηλεία οι αναγκαίοι βασικοί όροι και επιδιώξεις περιλαμβάνουν κυρίως:

- Την προσαρμογή των διαδικασιών λήψης Ιατρικής Απόφασης και Αγωγής στο αναδυόμενο υψηλής τεχνολογίας περιβάλλον της κατ' οίκον νοσηλείας.
- Τον εφοδιασμό του Γενικού Ιατρού με τον κατάλληλο εξοπλισμό και την εκπαίδευσή του σ' αυτόν.

Επίσης, οι όροι και οι επιδιώξεις αυτές, αποτελούν ένα ουσιαστικό όρο, ώστε:

- Πρώτον, να εξασφαλισθεί μια βιώσιμη υψηλής ποιότητας φροντίδα της υγείας του γηράσκοντος πληθυσμού.
- Δεύτερον, να υπάρξουν υπηρεσίες βοήθειας και αποκατάστασης για τα άτομα με ειδικές ανάγκες.
- Και, τέλος, για να παρέχεται η αναγκαία ψυχοσωματική υποστήριξη στους πληθυσμούς αυτούς.

Στη συνέχεια, θα εστιάσουμε: πρώτον, στην εξερεύνηση των σημαντικότερων πλευρών που αφορούν τη διαδικασία λήψης Ιατρικής Απόφασης σε σχέση με την κατ' οίκον επίσκεψη στη σύγχρονη ιατρική πρακτική. Και δεύτερον, στην παρουσίαση των τεχνικών και διαχειριστικών μέσων, υλικού και λογισμικού, τα οποία υποστηρίζουν την προσαρμογή ενός αρχαίου ιατρικού τελετουργικού και ενός παραδοσιακού τρόπου παρέμβασης, στις ανάγκες της παροχής υπηρεσιών υγείας, του 21ου αιώνα.

3.6.2. Η Λήψη Ιατρικής Απόφασης κατά την διάρκεια της κατ' οίκον επίσκεψης

Κάθε δραστηριότητα εμπεριέχει λήψη απόφασης και οι αποφάσεις είναι βασικές συνιστώσες της επιστημονικής, επαγγελματικής και ιδιωτικής ζωής. Εδώ θα εξετάσουμε τη διαδικασία της λήψης απόφασης, στο ειδικό επιστημονικό και επαγγελματικό πλαίσιο ενός ιατρού, ο οποίος πραγματοποιεί μια κατ' οίκον επίσκεψη.

Θεωρούμε ότι οι διαδικασίες Λήψης Ιατρικής Απόφασης παρουσιάζουν ορισμένα κοινά χαρακτηριστικά, τα οποία επιτρέπουν τη διατύπωση ενός γενικού μηχανισμού. Εντούτοις, αυτή η προσέγγιση επιβάλλει περιορισμούς, οι οποίοι οφείλονται στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά και τη φύση κάθε περίπτωσης, σε συνδυασμό με τους περιορισμούς της ιδιαίτερης μεθοδολογίας συμπερασμού που εφαρμόζουμε.

Αυτό σημαίνει ότι ο Γενικός Ιατρός ο οποίος πραγματοποιεί μια κατ' οίκον επίσκεψη, αντιμετωπίζει διάφορα περιστατικά, τα οποία μπορούν εν πολλοίς να ταξινομηθούν:

- Πρώτον, σε επείγουσες περιπτώσεις, οι οποίες πρέπει να αντιμετωπισθούν επιτόπου ή να διακομιστούν σε ένα Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών ενός Νοσοκομείου μετά από διαδικασία διαλογής (triage).
- Δεύτερον, σε περιστατικά υπό παρακολούθηση, που συνήθως αφορούν πρόσωπα τα οποία έχουν πάρει εξιτήριο από ένα Νοσοκομείο, μετά από εκτεταμένες χειρουργικές ή άλλες ιατρικές παρεμβάσεις.
- Τρίτον, σε χρόνια περιστατικά ή ασθενείς στη φάση της αποκατάστασης και τέλος σε περιπτώσεις τελικού σταδίου, οι οποίες ευρίσκονται κυρίως σε παρηγορητική θεραπεία.

Αντιμετωπίζοντας ένα ευρύ φάσμα προκλήσεων, ο σύγχρονος ιατρός σε κατ' οίκον επίσκεψη χρειάζεται:

- Έναν πολυσχιδή μηχανισμό λήψης απόφασης.
- Την εγρήγορση να εφαρμόζει το μηχανισμό στη βάση της μοναδικότητας της κάθε ατομικής περίπτωσης ασθενούς.
- Πρέπει τέλος να λάβει υπ' όψη ότι οι αποφάσεις στο πλαίσιο της φροντίδας υγείας, περιέχουν τόσο εμφανείς, όσο και λανθάνουσες ηθικές παραμέτρους, οι οποίες περιπλέκουν περισσότερο την κρίση του και κατά συνέπεια την κατεύθυνση της δραστηριότητάς του.

Το βασικό καθήκον του ιατρού **σε επείγουσα κατ' οίκον επίσκεψη**, είναι να καταλήξει σε διάγνωση σε περίπλοκες περιπτώσεις και να παράσχει επιτόπου αγωγή, όπου αυτό είναι εφικτή, αλλιώς να παραπέμψει σε εισαγωγή στο Νοσοκομείο. Αυτή η διαδικασία περιλαμβάνει:

- Πρώτον, μια πολλαπλότητα δεδομένων σχετικών με τη φυσική κατάσταση του κάθε ασθενούς, όπως αυτά τα οποία προκύπτουν από τη φυσική εξέταση, από βιοσήματα προερχόμενα από in vivo διαγνωστικές διεργασίες κλπ.
- Δεύτερον μια μεθοδολογία αποτίμησης, η οποία επεξεργάζεται τα δεδομένα και επιτρέπει το συμπερασμό.

Τα υπό επεξεργασία δεδομένα έχουν διαφορετική προέλευση και ειδικό βάρος για τη διαγνωστική διαδικασία. Εντούτοις, ο ιατρός, κατά τη διάρκεια της επίσκεψης, πρέπει να έχει πρόσβαση σε ένα ελάχιστο σύνολο από αυτά. Αυτό το σύνολο ορίζει τις αντίστοιχες συσκευές που είναι αναγκαίες, οι οποίες μαζί με τη διαγνωστική αίσθηση του ιατρού, οδηγούν στην επιτυχή έκβαση της κατ' οίκον διάγνωσης και θεραπείας.

Η διαδικασία λήψης απόφασης κατά τη διάρκεια μίας κατ' οίκον επίσκεψης, λόγω ενός ατυχήματος ή μίας άλλης έκτακτης ανάγκης, εμπλέκει ένα στενότερο φάσμα βιολογικών παραμέτρων, αν συγκριθεί με μια προγραμματισμένη επίσκεψη στα Εξωτερικά Ιατρεία ενός Νοσοκομείου. Εντούτοις, απαιτεί γρήγορες διαδικασίες, ώστε να αποτραπεί ο θάνατος ή μη αντιστρέψιμη βλάβη του ασθενούς. Η περιορισμένη έκταση και η ειδική φύση των δεδομένων που χρησιμοποιούνται, όπως και η αρμόζουσα διαδικασία λήψης απόφασης, οδηγούν στην υιοθέτηση διαδικασιών υποστηριζόμενων από συσκευές και τυποποιημένες κατευθυντήριες γραμμές και πρωτόκολλα [56].

Οι περιπτώσεις **κατ' οίκον παρακολούθησης ασθενούς** συνήθως περιλαμβάνουν πρόσωπα τα οποία έχουν πάρει εξιτήριο από ένα Νοσοκομείο, μετά από εκτεταμένες χειρουργικές ή άλλες ιατρικές παρεμβάσεις και η περίοδος παρακολούθησης μπορεί να κυμαίνεται από μερικές ημέρες μέχρι πολλούς μήνες. Μία πολλαπλότητα αποφάσεων απαιτείται πριν και μετά το εξιτήριό τους, ανάμεσά τους:

- Πρώτον, η επιλογή των ασθενών και η χρονική στιγμή της παραπομπής τους σε κατ' οίκον νοσηλεία, υπό την επίβλεψη ενός οικογενειακού ιατρού.
- Δεύτερον, η δημιουργία μιας στρατηγικής για την κατ' οίκον νοσηλεία.
- Τρίτον, η εκτίμηση των παρακλίνιων δεδομένων που συλλέγονται κατ΄ οίκον.

- Και τέλος η αντιμετώπιση τυχόν κρίσιμων καταστάσεων, κατά τη διάρκεια της κατ' οίκον νοσηλείας.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι αυτή η πολλαπλότητα των αποφάσεων κατά τη διαχείριση μιας μακρόχρονης αγωγής, ενέχει διλήμματα για τον Γενικό Ιατρό, κατά την διάρκεια μιας προγραμματισμένης ή έκτακτης κατ' οίκον επίσκεψης, σε κάθε στάδιο της νοσηλείας του ασθενούς. Παρ' όλο που τα βασικά καθήκοντα που πρέπει να εκπληρωθούν δεν έχουν τον επείγοντα χαρακτήρα ενός εκτάκτου περιστατικού, η φύση τους περιλαμβάνει αποφάσεις που αφορούν την ιατρική επιτήρηση και διαχείριση της μακρόχρονης αγωγής.

Η κατ' οίκον επίσκεψη του ασθενούς **σε τελικό στάδιο** υπηρετεί την **παρηγορητική θεραπεία** [57], [58] και στοχεύει στο να ανακουφίσει τον ασθενή που βρίσκεται σε τελικό στάδιο και να βελτιώσει την ποιότητα τόσο της δικής του ζωής, όσο και της ζωής της οικογένειάς του. Βασίζεται σε διεπιστημονική προσέγγιση και εστιάζεται και στις ψυχολογικές και πρακτικές ανάγκες των ασθενών, των οικείων τους και των προσώπων που τους φροντίζουν. Η επικοινωνία με τον ασθενή είναι μια κεντρική απαίτηση της παρηγορητικής θεραπείας, ιδιαίτερα στην πλέον περίπλοκη πλευρά της, την παιδιατρική παρηγορητική θεραπεία και προφανώς αποτελεί το σημαντικότερο καθήκον του ιατρού στην κατ' οίκον επίσκεψη του ασθενή σε τελικό στάδιο.

Στην περίπτωση αυτή ο ιατρός πρέπει να διαφωτίσει τη στάση του ασθενούς για την ποιότητα ζωής, αναγνωρίζοντας εγκαίρως τις οριακές συνθήκες κάτω από τις οποίες ο ασθενής θεωρεί μη ανεκτή την παράταση της ζωής του και πρέπει επίσης να εκτιμήσει τις συνθήκες ασφάλειας για τον ασθενή στο σπίτι και να εντοπίσει τις απαιτήσεις υποστήριξης αυτών που τον φροντίζουν.

Μέχρις ότου τα οργανωμένα προγράμματα παρηγορητικής θεραπείας καταστούν ευρέως προσβάσιμα, η ηθική και επαγγελματική ευθύνη για το συντονισμό της φροντίδας, πέφτει στους ώμους του ιατρού της πρωτοβάθμιας φροντίδας, επειδή συχνά οι ασθενείς και οι οικείοι τους, δεν είναι σε θέση να το κάνουν. Εντούτοις, οι Γενικοί Ιατροί προς το παρόν έχουν ελάχιστα κίνητρα και υποστήριξη, στο να βελτιώσουν την επικοινωνία τους με τον ασθενή σε τελικό στάδιο και να βελτιστοποιήσουν τη διαχείριση των συμπτωμάτων τους.

Το να καλύψει κανείς τις ανάγκες του ασθενούς που οδεύει στο θάνατο, είναι κάτι που δεν διδάσκεται συνήθως στις Ιατρικές Σχολές. Μολονότι ένας πλούτος πληροφοριών διατίθεται τα τελευταία 10 χρόνια για τον Γενικό και τον Ειδικό Ιατρό, που ασχολείται με την παρηγορητική θεραπεία, η πρόσβαση και η χρήση αυτής της γνώσης είναι ακόμη περιορισμένη διεθνώς.

Η **εξεύρεση χρόνου για την κατ' οίκον επίσκεψη** είναι ένα ακόμα σοβαρό ζήτημα. Μέχρι σήμερα τα ασφαλιστικά ταμεία δεν προάγουν εντατικά προγράμματα κατ' οίκον ιατρικών επισκέψεων, ιδιαίτερα για τους ηλικιωμένους ασθενείς. Η κατ' οίκον επίσκεψη φαίνεται να ευρίσκεται εκτός των προτεραιοτήτων της σύγχρονης ιατρικής πράξης [59] και οι ασφαλιστικές εταιρείες δεν είχαν επίσης τα οικονομικά κίνητρα να δρομολογήσουν προγράμματα, τα οποία θα είναι ελκυστικά για άτομα με ειδικές ανάγκες και χρονίως πάσχοντες, με την εξαίρεση ορισμένων πρωτοπόρων κοινωνικά συστημάτων, σε χώρες όπως η Γερμανία και οι σκανδιναβικές χώρες.

Εντούτοις, τα αναδυόμενα τεχνικά και διαχειριστικά μέσα, τόσο οι συσκευές, όσο και το αντίστοιχο λογισμικό, όπως θα δούμε λεπτομερώς στη συνέχεια, φαίνεται να μπορούν να διασώσουν την «παλιομοδίτικη», «ξεπερασμένη», «μη παραγωγική», αλλά τόσο πολύτιμη για την Ιατρική Κοινότητα παράδοση της κατ' οίκον επίσκεψης. Υποστηριζόμενο από τη Βιοϊατρική Τεχνολογία και την Ιατρική Πληροφορική το ιατρικό λειτούργημα θα μπορέσει να υποστηρίξει την ανακατανομή των ανθρώπινων και υλικών πόρων, και κυρίως τον απαιτούμενο χρόνο, ώστε να διατηρηθεί ένα πολύτιμο και αποτελεσματικό κομμάτι της ιατρικής φροντίδας, που το χρειάζονται επειγόντως οι πλέον ευάλωτοι ασθενείς και το εκτιμούν ιδιαίτερα οι οικογένειές τους.

3.6.3. Η προσαρμογή της Βιοϊατρικής Τεχνολογίας στις ανάγκες της κατ' οίκον επίσκεψης

Οι σύγχρονες διαγνωστικές διαδικασίες ενσωματώνουν τη χρήση της Βιοϊατρικής Τεχνολογίας και είναι σήμερα άρρηκτα δεμένες με και την εξέλιξή της. Οι διαδικασίες αυτές αποτελούνται από τη συλλογή διαγνωστικών πληροφοριών και την αποτίμηση και εκτίμηση του μεμονωμένου ασθενούς. Η πρώτη πλευρά, αυτή της συλλογής διαγνωστικών πληροφοριών, περιλαμβάνει κλινικές πληροφορίες οι οποίες αντλούνται:

- Από το ιστορικό του ασθενούς και μέσω της φυσικής εξέτασής του.

- Μέσω in vivo διαγνωστικών μεθόδων οι οποίες οδηγούν στη συλλογή και επεξεργασία Βιοσημάτων (ΗΚΓ, ΗΕΓ, ΗΜΓ κλπ.).
- Μέσω in vitro διαγνωστικών μεθόδων για τη μέτρηση βιολογικών παραμέτρων.
- Μέσω απεικονιστικών μεθόδων οι οποίες επιτρέπουν τη συλλογή εικόνων σχετικών με τη μορφολογία και τη λειτουργία οργάνων και περιοχών του ανθρωπίνου σώματος.

Είναι γεγονός ότι κατά την κατ' οίκον επίσκεψη ο ιατρός έχει πρόσβαση σε περιορισμένο εξοπλισμό [60], [61], σε σχέση με αυτόν που θα μπορούσε να διαθέτει σε μία αντίστοιχη περίπτωση νοσηλείας σε ένα Νοσοκομείο. Ο εξοπλισμός αυτός μπορεί να του εξασφαλίσει τη λήψη λιγότερων, εντούτοις, αξιόπιστων και επαρκών ιατρικών δεδομένων, τα οποία σε συνδυασμό με τη διαγνωστική αίσθησή του, η οποία σχετίζεται άμεσα με την εμπειρία του, οδηγούν σε σωστές διαγνώσεις και θεραπευτικές αγωγές.

Οι **in vivo διαγνωστικές διαδικασίες**, οι οποίες βασίζονται στην απαγωγή και καταγραφή ηλεκτρικών και μη Βιοσημάτων σχετιζομένων με συγκεκριμένες λειτουργίες του ανθρωπίνου σώματος, τείνουν πλέον να γίνουν συστήματα βασιζόμενα σχεδόν αποκλειστικά στη χρήση προσωπικών ή φορητών ηλεκτρονικών υπολογιστών, αλλά κυρίως πια στη χρήση tablets και smartphones [61], [62]. Στα πλαίσια αυτά, σχεδιάστηκε και αναπτύχθηκε από την ομάδα μας ένα σύστημα καταγραφής και ελέγχου, το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε οικιακό περιβάλλον και το οποίο επιτρέπει τη συνεχή ή την παροδική καταγραφή των ζωτικών σημάτων ενός ασθενούς. Η λειτουργία του συστήματος βασίζεται, αφ' ενός, στη χρήση οικονομικών εξαρτημάτων, τα οποία είναι στο σύνολό τους εμπορικά διαθέσιμα και, αφ' ετέρου, στη χρήση ενός απλού οικιακού προσωπικού ηλεκτρονικού υπολογιστή [63]-[67]. Ο εξοπλισμός του συστήματος αποτελείται από τα εξής στοιχεία:

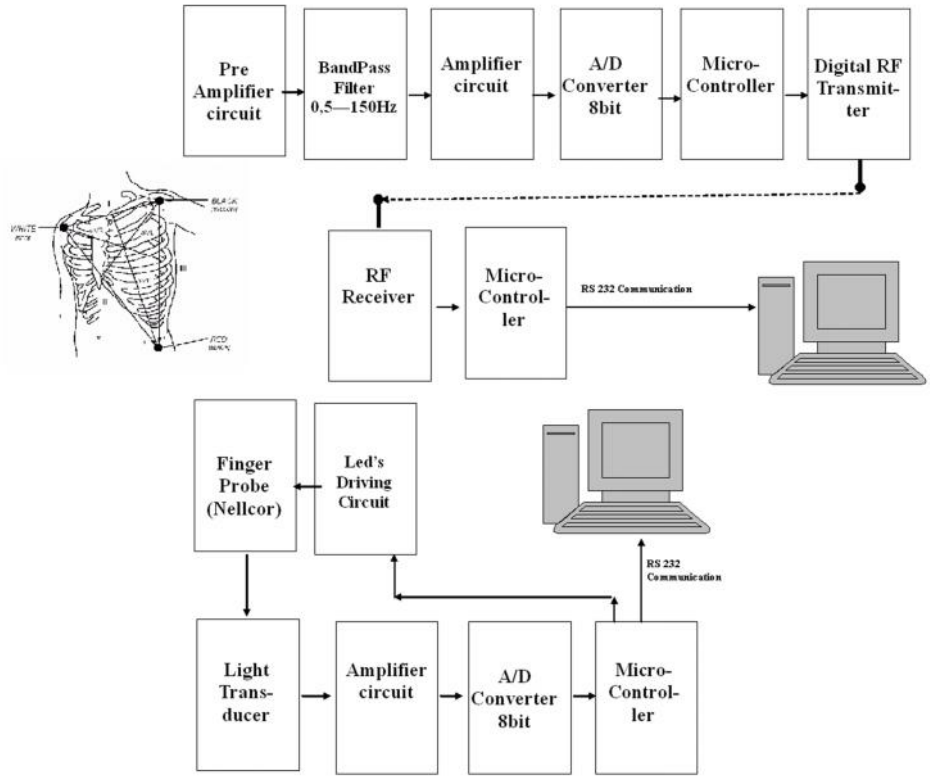
- Μία διάταξη απαγωγής Ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ), η οποία είναι ιδιοκατασκευή, και είναι εξοπλισμένη με σύνδεση ραδιοσυχνότητας μεταξύ του Η/Υ και του ενισχυτή του ΗΚΓ.
- Έναν ανιχνευτή μέτρησης παλμικής οξυμετρίας δακτύλου, τύπου Nellcor, ο οποίος χρησιμοποιείται για μετρήσεις Κορεσμού Οξυγόνου (SpO_2) μέσω πληθυσμογραφίας, καθώς επίσης και για τον προσδιορισμό του Καρδιακού και του Αναπνευστικού Ρυθμού.
- Μία διάταξη καταγραφής των Καρωτιδικών Ήχων, η οποία είναι επίσης ιδιοκατασκευή και χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό του Καρδιακού και του Αναπνευστικού Ρυθμού.

Η διάταξη απαγωγής ΗΚΓ είναι κατάλληλα σχεδιασμένη ώστε να επιτρέπει την εφαρμογή των απαγωγών κατά Eindhoven I, II και III. Η διάταξη αποτελείται από έναν προενισχυτή, ένα φίλτρο ζώνης διέλευσης στην περιοχή 0.5 -150 Hz, έναν ενισχυτή, έναν αναλογικό σε ψηφιακό μετατροπέα και ένα μικροεπεξεργαστή, ο οποίος επιτρέπει την ασύρματη ψηφιακή μετάδοση του ΗΚΓ.

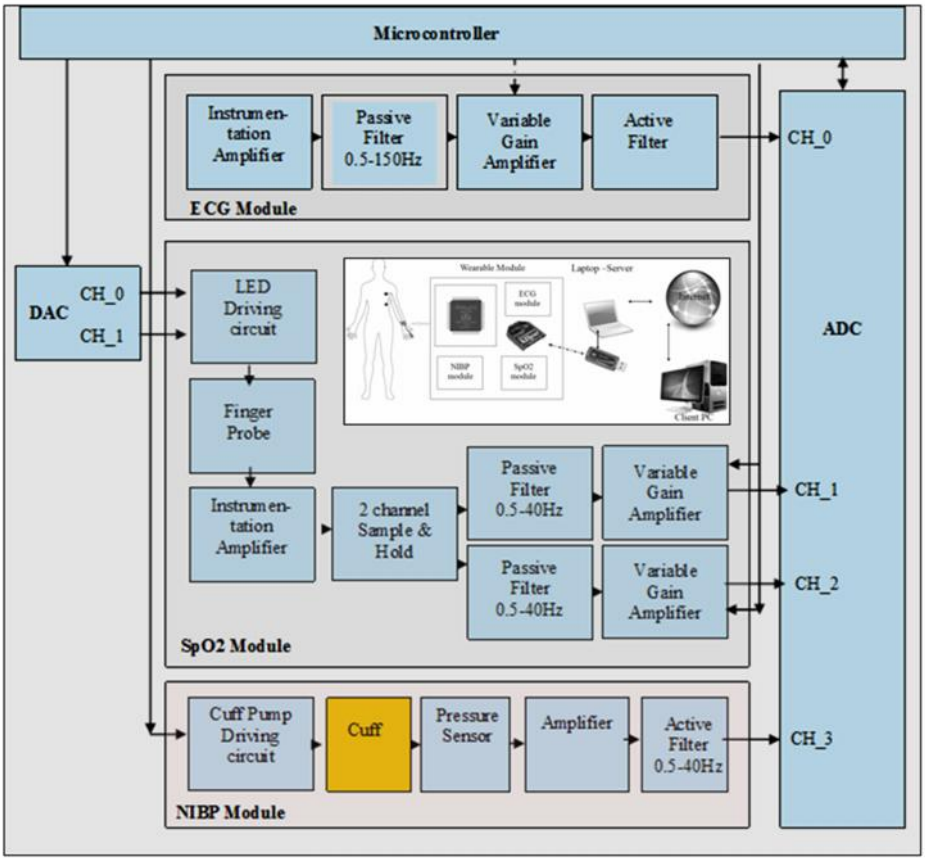
Η διάταξη του δέκτη αποτελείται από έναν ψηφιακό δέκτη ραδιοσυχνοτήτων, ο οποίος είναι συντονισμένος στην κατάλληλη συχνότητα, και από έναν ελεγκτή, ο οποίος μετατρέπει κατάλληλα τα ψηφιακά δεδομένα βάσει του πρωτοκόλλου RS232. Η διάταξη Παλμικής Οξυμετρίας βασίζεται στη μη επεμβατική μέτρηση της απορρόφησης φωτός από το αρτηριακό αίμα, η οποία χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό του κορεσμού του οξυγόνου (SpO_2).

Η διάταξη καταγραφής των Καρωτιδικών Ήχων βασίζεται στην καταγραφή, με τη βοήθεια ενός στηθοσκοπίου, των ήχων που παράγονται από τη ροή του αρτηριακού αίματος. Η καταγραφή γίνεται μέσω ενός μικροφώνου το οποίο είναι αφ' ενός προσαρμοσμένο στο στηθοσκόπιο και αφ' ετέρου συνδεδεμένο με την κάρτα ήχου του Η/Υ. Παρ' όλο που η αρχιτεκτονική της διάταξης είναι πάρα πολύ απλή και το κόστος της είναι αμελητέο, η απόδοση του συστήματος είναι εξαιρετικά ικανοποιητική, επιτρέποντας όχι μόνο την καταγραφή των κυματομορφών του καρδιακού και του αναπνευστικού ρυθμού, αλλά επιτρέποντας επίσης πλήρη τηλε-ακροαστική εξέταση του ασθενούς, σε οιονεί πραγματικό χρόνο. Θα πρέπει βέβαια να αναφερθεί ότι η σωστή λειτουργία της διάταξης μπορεί να διαταραχθεί από τυχαίους εξωτερικούς θορύβους, όπως και στην παρακλίνια εξέταση.

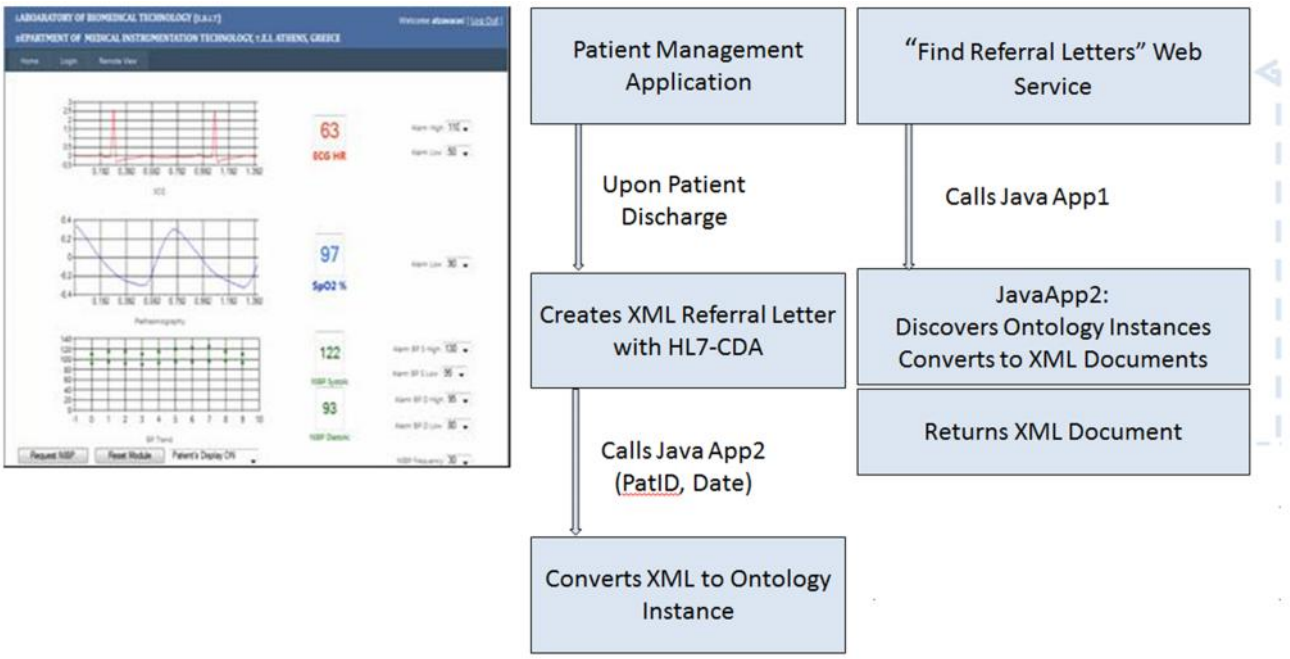
Θα πρέπει τέλος να αναφερθεί ότι έχει δοκιμασθεί και η αντικατάσταση του Η/Υ, ο οποίος χρησιμοποιείται από το σύστημα, από μία αφιερωμένου τύπου διάταξη απαγωγής και επεξεργασίας ΗΚΓ (Eindhoven απαγωγές I-III) βασισμένη σε μικροεπεξεργαστή (C-programmable controller Rabbit Semiconductor®). Η διάταξη αυτή είναι επίσης ιδιοκατασκευή και βασίζεται στη χρήση ενός JFET τελεστικού ενισχυτή (μοντέλο TL074 με 300 Hz συχνότητα δειγματοληψίας), και είναι προαιρετικά εφοδιασμένη με μία σύνδεση ραδιοσυχνοτήτων της τάξης των 433 MHz μεταξύ του ενισχυτή και ενός επιπλέον εξωτερικού Η/Υ. Με την αντικατάσταση αυτή βελτιώθηκε τόσο η σμίκρυνση όσο και η ευελιξία χρήσης της συσκευής.



Εικόνα 3.50 *Η αρχική μορφή της αναπτυχθείσας διάταξης [67].*



Εικόνα 3.51 *Το σημερινό στάδιο εξέλιξης του συστήματος κατ' οίκον επιτήρησης των παραμέτρων ECG, SpO_2 και NIBP [68].*



Εικόνα 3.52 *Αριστερά: Μια τυπική οθόνη τηλε-επιτήρησης των ζωτικών παραμέτρων. Δεξιά: Το διάγραμμα ροής του λογισμικού ολοκληρωμένης διαχείρισης της κατ' οίκον Νοσηλείας που συνοδεεύει το Σύστημα [66]-[69].*

Αναφορικά με την **in vitro Διαγνωστική στο σημείο φροντίδας**, θα πρέπει να αναφερθεί ότι στον τομέα της Κλινικής Χημείας προσφέρεται σήμερα μεγάλη ποικιλία μετρητικών προϊόντων, τα οποία καλύπτουν ένα πολύ ευρύ φάσμα παραμέτρων, που επιτρέπει στην πραγματικότητα τη δημιουργία ενός υποτυπώδους «Οικιακού in vitro Διαγνωστικού Εργαστηρίου» [70]. Ένα τέτοιο εργαστήριο μπορεί, με την κατάλληλη ιατρική επιτήρηση, να φανεί εξαιρετικά χρήσιμο κατά τη διάρκεια των κατ' οίκον επισκέψεων, ή σε συνδυασμό με αυτές, ιδίως για την παρακολούθηση ηλικιωμένων ή ατόμων με κινητικές δυσκολίες.

Για πολλά χρόνια τα τεστ εγκυμοσύνης και προσδιορισμού ωορρηξίας, σε συνδυασμό με τις ταινίες μέτρησης σακχάρου, κυριαρχούσαν στην αγορά των κατ' οίκον Διαγνωστικών Δοκιμασιών. Σήμερα, ωστόσο, πολλοί άνθρωποι χρησιμοποιούν ήδη κατ' οίκον δοκιμασίες μέτρησης της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, ή ακόμη και ανίχνευσης λανθάνοντος αίματος στα κόπρανα. Δεν θα πρέπει άλλωστε να ξεχνάμε ότι είναι πλέον εφικτός ο κατ' οίκον εντοπισμός χρήσης ναρκωτικών.

Ο Οργανισμός Ελέγχου Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (Food and Drug Administration - FDA) δημοσιεύει ήδη στην ιστοσελίδα του έναν κατάλογο εμπορικά διαθεσίμων Διαγνωστικών Δοκιμασιών οι οποίες έχουν εγκριθεί για κατ' οίκον εφαρμογή. Ο κατάλογος αυτός περιλαμβάνει ήδη 60 παραμέτρους [71].

486 Alcohol, Breath	184 Fructosamine	027 Luteinizing Hormone (LH)	021 Triglyceride
392 Allergen Specific IgE / Panel	122 Glucose	090 Methadone	188 Uric Acid
041 Amphetamines	116 Glucose Monitoring Devices	92 Methamphetamine /Amphetamine	448 Urinary Protein, Qualitative
103 Barbiturates	072 Glucose, Fluid	100 Methamphetamines	186 Urine Dipstick Or Tablet Analytes
101 Benzodiazepines	422 Glucose, Urine	256 Methylene dioxy methamphetamine (MDMA)	125 Urine hCG By Visual Color Comparison Tests
409 Bilirubin, Urine	208 Glycated Hemoglobin, Total	003 Microalbumin	264 Urine Qualitative Dipstick Bilirubin
084 Cannabinoids (THC)	172 Glycosylated Hemoglobin (Hgb A1c)	143 Morphine	265 Urine Qualitative Dipstick Blood
171 Chloride	261 hCG, Serum, Qualitative	087 Opiates	266 Urine Qualitative Dipstick Glucose
161 Cholesterol	370 hCG, Urine	030 Ovulation Test (LH) Visual Color Comparison	001 Urine Qualitative Dipstick Ketone
086 Cocaine Metabolites	121 HDL Cholesterol	285 Oxycodone	268 Urine Qualitative Dipstick Nitrite
159 Creatinine	016 Hemoglobin	408 pH, Urine	269 Urine Qualitative Dipstick pH
494 Estrone-3 Glucuronide	460 Hemoglobin A1	085 Phencyclidine (PCP)	270 Urine Qualitative Dipstick Protein
274 Fecal Occult Blood	124 Ketone, Blood	245 Protein, Total (Urine)	271 Urine Qualitative Dipstick Urobilinogen
249 Fern Test, Saliva	352 Ketone, Urine	364 Semen	410 Urobilinogen, Urine
026 Follicle Stimulating Hormone (FSH)	024 Lactic Acid (Lactate)	246 Tricyclic Antidepressants	042 Vaginal pH

Εικόνα 3.53 *Κατάλογος εμπορικά διαθεσίμων Διαγνωστικών Δοκιμασιών οι οποίες έχουν εγκριθεί από το FDA για κατ' οίκον εφαρμογή [71].*

Η ανάπτυξη την οποία έχει γνωρίσει η τεχνολογία κατασκευής αντιδραστηρίων και η εξέλιξή της από τις Ταινίες Ξηράς Χημείας μέχρι τα σύγχρονα Biochips που έχουν ήδη αρχίσει να κατασκευάζονται, έχει ήδη επιφέρει πάρα πολλές αλλαγές στον τομέα της in vitro διαγνωστικής κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών.

Υπάρχει ήδη ένας μεγάλος αριθμός μικροσκοπικών συσκευών οι οποίες αποτελούνται από χημικά ευαισθητοποιημένους πληθυσμούς σφαιριδίων, μέσα σε επεξεργασμένες επιφάνειες πυριτίου, πάνω στις οποίες σχηματίζονται συστήματα διαχείρισης ροής και οπτικής ανίχνευσης, και οι οποίες χρησιμοποιούνται για την αναγνώριση και την ποσοτική μέτρηση ηλεκτρολυτών, σακχάρων, πρωτεϊνών, αντισωμάτων, τοξινών, βιολογικών συμπαραγόντων κλπ. [72]- [75].

Εκτός από τις συσκευές αυτές έχουν επίσης αναπτυχθεί και συστήματα μικροροής, τα οποία υποστηρίζουν εφαρμογές κυτταρικής ανάλυσης. Αυτά τα μικροσυστήματα, τα οποία βασίζονται σε μεμβράνες, θεωρούνται κατάλληλα για τη μέτρηση των CD4 κυττάρων, η οποία χρειάζεται για την παρακολούθηση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος, σε οροθετικούς ασθενείς.

Επίσης, έχουν αναπτυχθεί ολοκληρωμένες lab-on-a-chip (εργαστήριο πάνω σε ένα chip) δοκιμασίες (μέθοδος LOC), οι οποίες είναι κατάλληλες για την ταυτόχρονη μέτρηση των συγκεντρώσεων του CRP (C-reactive protein) και του αριθμού των Λευκοκυττάρων. Αυτό το σύστημα χρησιμοποιεί ταυτόχρονα υπόβαθρο μικροσφαιριδίων και μεμβρανών για τις δοκιμασίες, καθεμία από τις οποίες είναι εγκιβωτισμένη μέσα σε ένα σύστημα κυττάρου ροής [76]-[77].

Πέρα από τα προαναφερόμενα υπάρχουν και αιματολογικές δοκιμασίες οι οποίες μπορούν να εφαρμοσθούν σε οικιακό περιβάλλον. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η χρήση μικρών φορητών συσκευών οι οποίες επιτρέπουν τον προσδιορισμό του Χρόνου Προθρομβίνης και του Διεθνούς Κανονικοποιημένου Λόγου (International Normalized Ratio - INR) από τριχοειδικό αίμα, το οποίο λαμβάνεται από το δάκτυλο [78]-[80].

Εικόνα 3.54 *Αριστερά: Ένα φορητό σύστημα ανάπτυξης εφαρμογών και δοκιμών στη Τεχνολογία Lab-On-a-Chip Applications Development Portable Test System (LOCAD-PTS), το οποίο εγκαινιάστηκε στο Διάστημα, στις 9 Δεκεμβρίου 2006, για τον . χειρισμό του δείγματος. Αποτελείται από (A) μια «πατσαβούρα» ή πιπέτα και (B) ένα κιτ επιχρίσματος, που αποτελείται από ένα φυσίγγιο νερού (W), το άκρον επίχρισης (S) και «μύτη» (tip) διανομής (D). Κάτω δεξιά: Το πλήρες σύστημα μέσα στο περίβλημά του (Βλ. NASA: https://commons.wikimedia.org/w/index.php?search=lab+on+a+chip&title=Special%3ASearch&go=Go&uselang=en*

Οι συσκευές αυτές έχουν απλοποιήσει την διαδικασία λήψης Αντιπηκτικών φαρμάκων (Warfarin), επιτρέποντας στους ίδιους τους ασθενείς, ή στους συγγενείς τους, να παρακολουθούν εύκολα την πορεία αυτών των χαρακτηριστικών παραμέτρων.

Μελέτες οι οποίες έχουν ήδη γίνει σχετικά με αυτές τις συσκευές υποδεικνύουν ότι η οικιακή τους χρήση, ειδικά από ηλικιωμένους και παιδιά, έχει ως αποτέλεσμα τον αποτελεσματικότερο έλεγχο του INR και την εμφάνιση λιγότερων αιμορραγικών συμβάντων, κυρίως στα πρώτα στάδια της αντιπηκτικής αγωγής [78]-[80].

Ο κατάλληλος συνδυασμός αυτών των αναπτυσσόμενων τεχνολογιών μπορεί πλέον να προσφέρει στον ιατρό ο οποίος εκτελεί κατ' οίκον επισκέψεις ένα φορητό, αλλά ταυτόχρονα απολύτως σύγχρονο και αποδοτικό in vitro Διαγνωστικό Εργαστήριο [81], το οποίο μπορεί να καλύψει την παρακολούθηση μεγάλου εύρους ασθενειών.

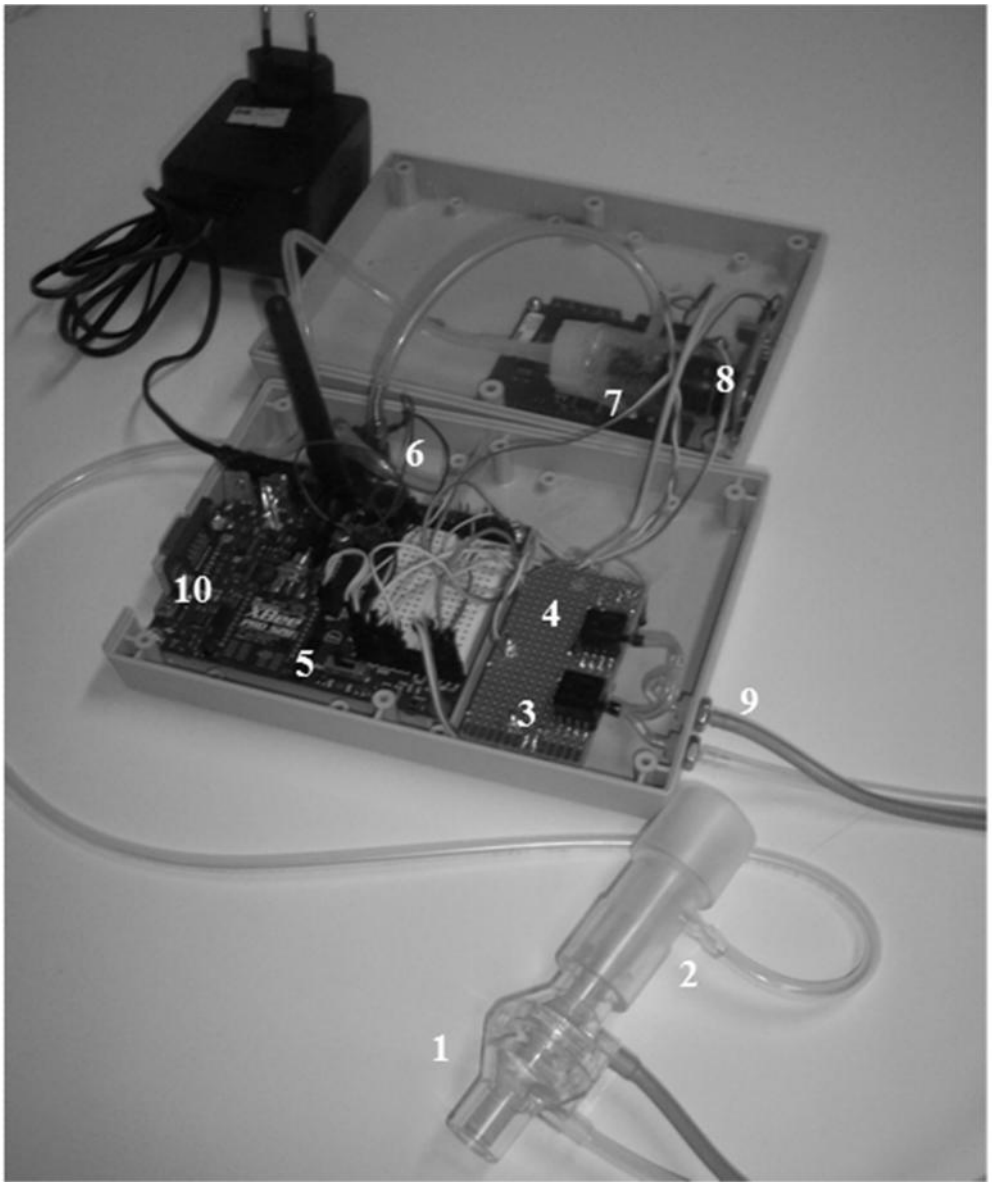
Όσον αφορά στον τομέα της **Ιατρικής Απεικόνισης**, θα πρέπει να αναφερθεί ότι, παρόλο που έχουν ήδη αναπτυχθεί αρκετά κινητά Ακτινογραφικά συστήματα, τα περισσότερα από αυτά δεν είναι φορητά. Έτσι, μπορεί να θεωρηθεί ότι, με εξαίρεση τα συστήματα παρακλίνιων Υπερήχων, για το προσεχές μέλλον, η χρήση Απεικονιστικών συστημάτων θα παραμείνει «προνόμιο» των ασθενών, οι οποίοι νοσηλεύονται στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας και κατά κανόνα τα Ακτινολογικά Τμήματα, καθώς και τα Τμήματα Πυρηνικής Ιατρικής θα εξακολουθούν να αποτελούν αναπόσπαστο μέρος του πυρήνα του Νοσοκομείου [82]-[85].

Εικόνα 3.55 *Άνδρας εκπαιδεύεται στη χρήση της τεχνολογίας SonoSim, ώστε να εξοικειωθεί στη χρήση παρακλίνιων συστημάτων Υπερήχων, χρησιμοποιώντας έναν ανιχνευτή χειρός. Ο αισθητήρας συνδέεται με ένα προσωπικό φορητό υπολογιστή, μέσω θύρας USB, καθώς το πρόγραμμα οδηγεί τον χρήστη, μέσω των ενοτήτων και της κατάρτισης. Αυτή η εικόνα δημιουργήθηκε από SonoSim Inc. στις 08/12/2014 και ανήκει στο public domain. (Βλέπε: SonoSim Inc.* [*https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Over-the-Shoulder_Image_of_a_Virtual_Manakin_and_Accompanying_Ultrasound_Screen.png*](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Over-the-Shoulder_Image_of_a_Virtual_Manakin_and_Accompanying_Ultrasound_Screen.png)

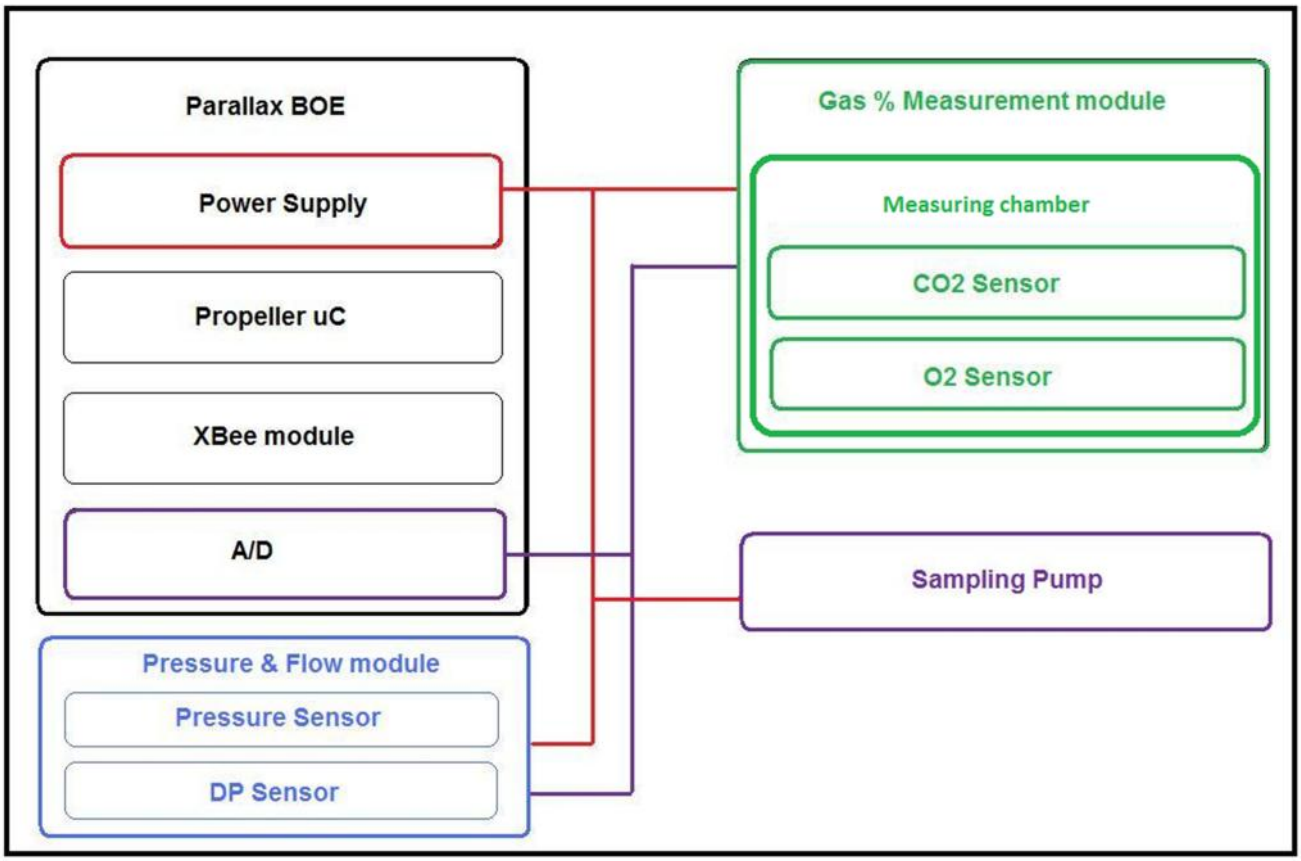
Όμως, έχουμε ήδη αναφερθεί προηγουμένως, σε αυτό το Κεφάλαιο (Εικόνες 17-20 και 39) για νέες παρακλίνιες μεθόδους Οπτικοποίησης π.χ. των Πνευμόνων, που έχουμε και εμείς και άλλοι ερευνητές ήδη αναπτύξει και που υπόσχονται πολλά για εναλλακτικές μορφές απεικόνισης και κατά τη διάρκεια της κατ' οίκον Νοσηλείας.

Όσον αφορά στην **κατ' οίκον Μηχανική Υποστήριξη της Αναπνοής**, είναι ευρέως αποδεκτό ότι η μέθοδος αυτή μπορεί να εφαρμοσθεί στην κατ' οίκον νοσηλεία ασθενών, οι οποίοι είναι εξαρτημένοι από τη χρήση αναπνευστήρα, πλην όμως βρίσκονται σε σταθερή κατάσταση [86]- [87].

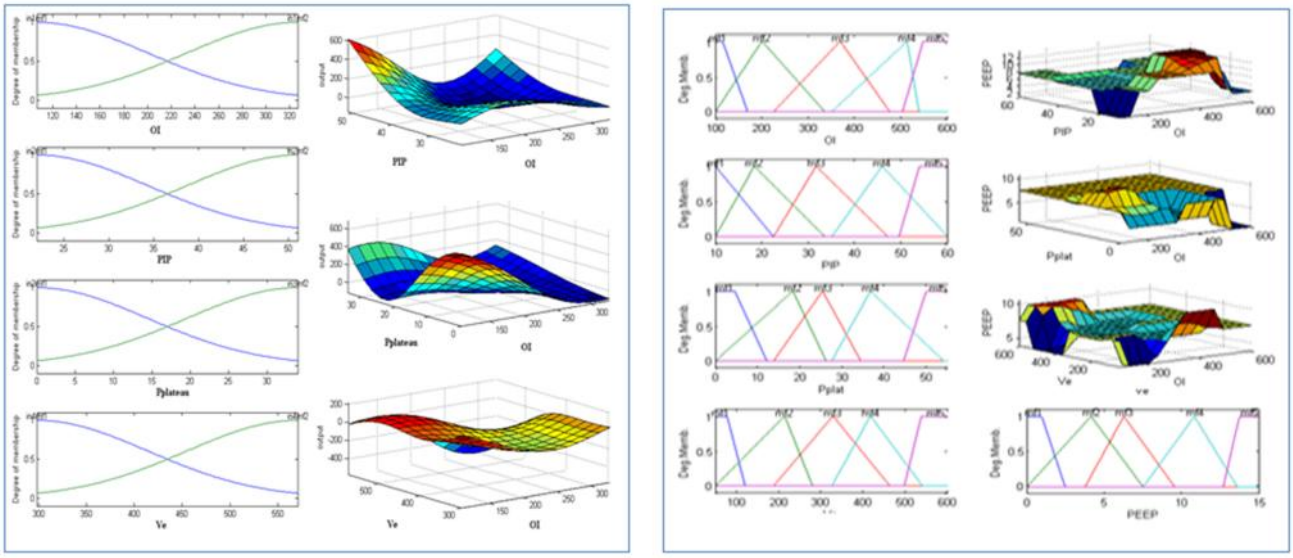
Η κατ’ οίκον νοσηλεία των ασθενών αυτών κοστίζει κατά 70% λιγότερο από ότι η μηχανική υποστήριξη της αναπνοής σε έναν θάλαμο Εντατικής Θεραπείας, ενώ οι ασθενείς έχουν καλύτερη ποιότητα ζωής [88], πιο έντονες κοινωνικές σχέσεις και μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων.



Εικόνα 3.56 *Φωτογραφία με σχολιασμούς του αναπτυχθέντος από την ομάδα μας συστήματος: (1) μετατροπέας ροής με διαφορική πίεση, (2) Είσοδος δειγματοληψίας (3) Μετατροπέας διαφορικής πίεσης (4) Αισθητήρες πίεσης, (5) Ενότητα Xbee, (6) Micropump, (7) Αισθητήρας O_2, (8) Αισθητήρας CO_2, (9) Θύρες αισθητήρα σωλήνα, (10) Θύρα USB για τον προγραμματισμό του συτήματος [89].*



Εικόνα 3.57 *Σχηματικό Διάγραμμα του συστήματος επιτήρησης της αναπνοής [89].*



Εικόνα 3.58 *Γραφική παράσταση των μοντέλων, που αναπτύχθηκαν για τη ρύθμιση της PEEP, σε περιπτώσεις παθολογίας του πνεύμονα του τύπου ARDS (Acute Pespiratory Distress Syndrome) [90], [91].*

Απαραίτητες προϋποθέσεις για την κατ' οίκον νοσηλεία αυτών των ασθενών αποτελούν ένα κατάλληλο οικογενειακό και οικιακό περιβάλλον, η προετοιμασία των συγγενών και ένα πλάνο νοσηλείας το οποίο θα πρέπει να είναι κατάλληλα διαμορφωμένο από ειδική ομάδα επιστημόνων. Περισσότερες τεχνικές λεπτομέρειες θα παρουσιαστούν και στα Κεφάλαια 4 (Συστήματα υποστήριξης Αναπνευστικής και Νεφρικής Λειτουργίας στις ΜΕΘ) και 5 (Τεχνολογία Αναισθησιολογικών Συσκευών).

Ένα άλλο στοιχείο το οποίο μπορεί να φανεί χρήσιμο στον ιατρό κατά την κατ' οίκον επίσκεψη, είναι η δυνατότητα καταγραφής, επεξεργασίας και μετάδοσης στατικών και κινούμενων εξωτερικών εικόνων του

ασθενούς ή περιοχών ενδιαφέροντος του σώματός του (π.χ. αλλοιώσεις, τραύματα, εξανθήματα, έλκη κλπ.), η οποία έχει ήδη αναπτυχθεί σε εξαιρετικά υψηλό βαθμό και με πολύ χαμηλό κόστος.

Τέλος, προκειμένου να γίνει εφικτή η υποστήριξη του ιατρού με εργαλεία λογισμικού, τα οποία θα υποστηρίζουν τις ιατρικές και τις διαχειριστικές πλευρές των κατ' οίκων επισκέψεων, θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν ότι οι συγκεκριμένες εφαρμογές απαιτείται να είναι:

- Πολύπλευρες.
- Συμβατές με τις ευρέως χρησιμοποιούμενες εμπορικές πλατφόρμες εφαρμογών.
- Οικονομικά προσιτές από κάθε Γενικό Ιατρό.

Στην προσπάθειά μας να συμβάλλουμε στη διαμόρφωση και την ανάπτυξη μίας πολύπλευρης πλην όμως ολοκληρωμένης, εφαρμογής, κατάλληλης για την υποστήριξη του ιατρού κατά την κατ' οίκον επίσκεψη, αναπτύξαμε ένα πρωτότυπο σύστημα το οποίο περιλαμβάνει:

- Πρώτον, εργαλεία υποστήριξης της εφαρμογής Κατευθυντήριων Οδηγιών και Πρωτοκόλλων σχετικών με τις κατ' οίκον επισκέψεις.
- Δεύτερον, εργαλεία τα οποία διασφαλίζουν τη συνέχεια στην παρεχόμενη φροντίδα υγείας.
- Τρίτον, εργαλεία τα οποία επιτρέπουν την καταγραφή κατανάλωσης πόρων κατά τις κατ' οίκον επισκέψεις.
- Τέλος, εργαλεία τα οποία επιτρέπουν τις εικονικές κατ' οίκον επισκέψεις με τη χρησιμοποίηση τεχνικών βασισμένων στο διαδίκτυο.

Αναπτύξαμε μία εφαρμογή η οποία στοχεύει στην υποστήριξη του Γενικού Ιατρού μέσω της απ' ευθείας παρουσίασης των Ιατρικών Κατευθυντήριων Οδηγιών οι οποίες είναι κατάλληλες για την αντιμετώπιση ενός επείγοντος περιστατικού, ανάλογα με την κατάσταση του ασθενούς [92], [93].

Κατά την ανάπτυξη της εφαρμογής χρησιμοποιήθηκαν κάποια ευρέως αποδεκτά ευρωπαϊκά και αμερικανικά Πρωτόκολλα Κατευθυντήριων Οδηγιών Επειγόντων Περιστατικών, τα οποία ορίζουν την ελάχιστη φροντίδα η οποία θα πρέπει να παρασχεθεί σε μια επείγουσα κατάσταση σε έναν ασθενή από τον διασώστη, ο οποίος είναι πολύ πιθανό να είναι ένα Γενικός Ιατρός κατά τη διάρκεια μίας επείγουσας κατ' οίκον επίσκεψης.

Η εφαρμογή είναι δομημένη με τέτοιον τρόπο ώστε να δίνεται στο χρήστη η δυνατότητα να κινηθεί μέσω ενός κεντρικού μενού επιλογών σε δεκατρείς διαφορετικές κύριες οθόνες, καθεμία από τις οποίες αντιστοιχεί και σε μία ξεχωριστή κατηγορία αντιμετώπισης των επειγόντων περιστατικών. Οι πρώτες έξι οθόνες αντιστοιχούν στις κύριες κατηγορίες επειγόντων περιστατικών:

- Καρδιοπνευμονικά.
- Τραύμα.
- Μαιευτικά-Νεογνικά.
- Παθολογικά..
- Συμπεριφορά και Περιβάλλον.
- Παιδιατρικά.

Καθεμία από αυτές τις έξι οθόνες είναι χωρισμένη σε τρία μέρη:

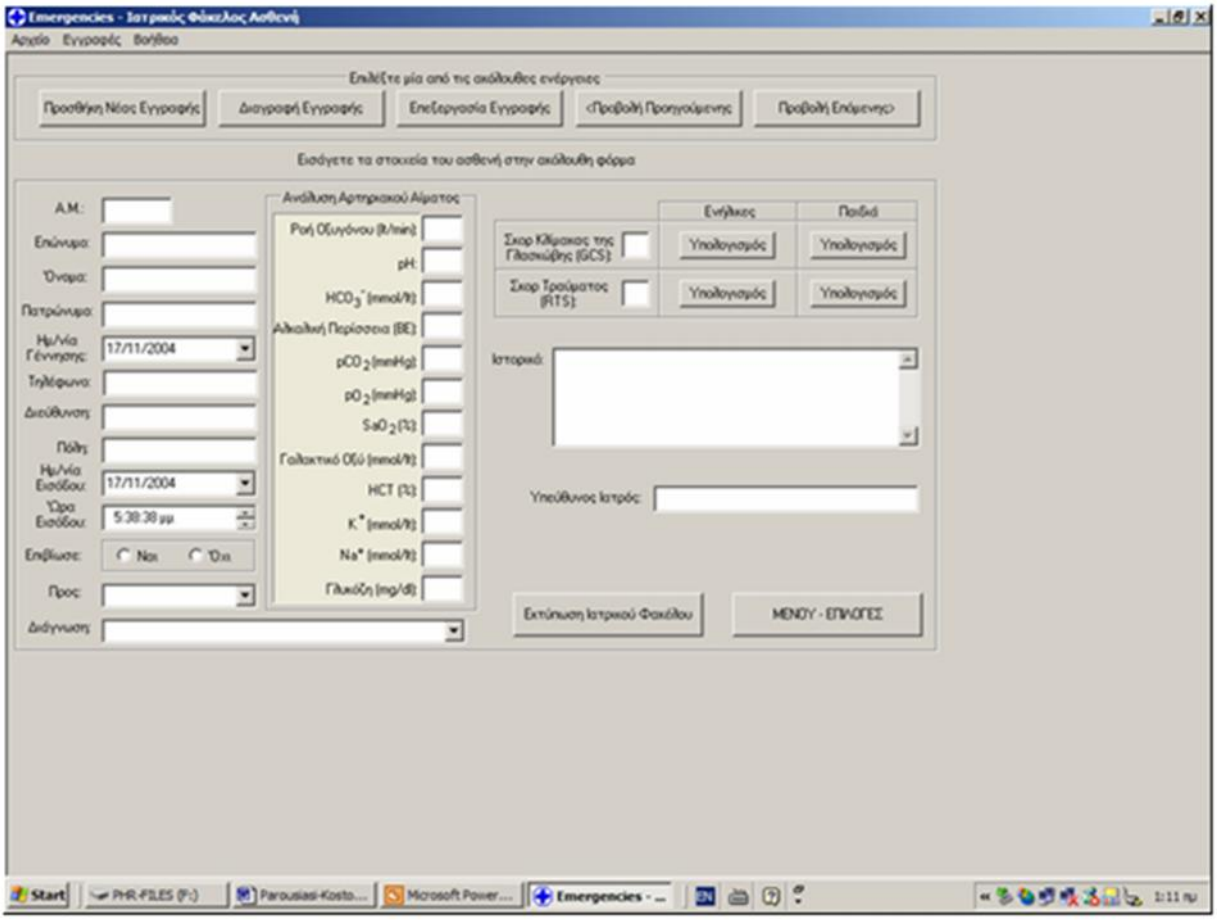
- Το πρώτο μέρος παρουσιάζει με μορφή λίστας τα Βασικά Πρωτόκολλα Υποστήριξης Ζωτικών Λειτουργιών των πλέον συχνών συμβαμάτων.
- Το δεύτερο μέρος καλύπτει τα Προωθημένα Πρωτόκολλα Υποστήριξης Ζωτικών Λειτουργιών.
- Το τρίτο μέρος περιλαμβάνει οδηγίες για συγκεκριμένες ενέργειες οι οποίες μπορεί να χρειαστεί να πραγματοποιηθούν σε περιστατικά της συγκεκριμένης κατηγορίας, όπως είναι για παράδειγμα η Αυτόματη Εξωτερική Απινίδωση και η διασωλήνωση.

Οι οδηγίες για ορισμένες από αυτές τις ενέργειες συνοδεύονται από εκπαιδευτικά video.

Στη συνέχεια περιγράφονται τα σημεία που καλύπτουν οι επόμενες επτά οθόνες.

- Η Προκαταρτική Εξέταση ενηλίκων ασθενών βάσει του πίνακα της ABCDE (Airway, Breathing, Circulation, Disability, Exposure) αξιολόγησης (Αεραγωγοί, Αναπνοή, Κυκλοφορία, Αδυναμία, Έκθεση) και την κατάλληλη φροντίδα αυτών των ασθενών.
- Η Αξιολόγηση της κατάστασης των ασθενών βάσει των ιατρικών ενδείξεων και της κατάταξής τους σε μία από τις τέσσερις κατηγορίες: καρδιοαναπνευστική, ασταθής ασθενής, δυνητικά ασταθής ασθενής και σταθεροποιημένος ασθενής. Οι τέσσερις αυτές κατηγορίες είναι κατάλληλα χρωματικά σημασμένες (κόκκινη, πορτοκαλί, κίτρινη και πράσινη αντίστοιχα).

- Η Δευτερεύουσα Εξέταση ενηλίκων ασθενών (Κεφαλή, Αυχένας, Στήθος, Κοιλία, Πύελος, Αξιολόγηση επιπέδου συνειδητότητας, Άκρα, Πλάτη).
- Η Αυτόματη Εξωτερική Απινίδωση (ΑΕΑ). Η βασική οθόνη παρουσιάζει τις κύριες οδηγίες εφαρμογής της ΑΕΑ, δίνει στο χρήστη τη δυνατότητα ενημέρωσης σχετικά με τη σωστή τοποθέτηση των ηλεκτροδίων του Απινιδωτή μέσω κατάλληλων εικόνων και οδηγιών και τέλος, δίνει στο χρήστη τη δυνατότητα παρακολούθησης εκπαιδευτικού βίντεο πραγματικής εφαρμογής της ΑΕΑ.
- Το διάγραμμα ροής Απλής Αγωγής και Ταχείας Μεταφοράς (Simple Treatment And Rapid Transport – S.T.A.R.T), το οποίο εφαρμόζεται σε περιπτώσεις Μαζικών Ατυχημάτων. Το διάγραμμα αυτό επιτρέπει την ταξινόμηση των ασθενών βάσει παρατηρήσεων σχετικών με το αναπνευστικό και το κυκλοφορικό τους σύστημα, καθώς επίσης και παρατηρήσεων σχετικών με την πνευματική τους κατάσταση. Ακολουθεί κατάλληλη χρωματική σήμανση (Μαύρη, Κόκκινη, Κίτρινη και Πράσινη), ανάλογα με τη σοβαρότητα της κατάστασης του ασθενούς.
- Μία διαδραστική οθόνη διαχείρισης φαρμάκων, η οποία επιτρέπει και τον καθορισμό δοσολογιών.
- Μία τυπική οθόνη εισαγωγής στοιχείων του ιατρικού φακέλου του ασθενούς.



Εικόνα 3.59 *Αρχείο ασθενούς επείγοντος περιστατικού [92], [93].*

Πέρα από τα παραπάνω, το γεγονός ότι το Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου (ΟΕΜ) είναι μία πάθηση την οποία ο ιατρός καλείται συχνά να αντιμετωπίσει κατά τις κατ' οίκον επισκέψεις του, μας οδήγησε στην ανάπτυξη και ενός ειδικού λογισμικού το οποίο βασίζεται σε κανόνες ασαφούς λογικής (fuzzy logic) και το οποίο χρησιμοποιείται για την υποστήριξη της αξιολόγησης των τιμών των καρδιακών ενζύμων κατά την εφαρμογή ενός τυπικού Πρωτοκόλλου Αντιμετώπισης του Οξέως Εμφράγματος του Μυοκαρδίου.

Τα ένζυμα, και γενικότερα οι παράμετροι, που υποστηρίζει η συγκεκριμένη εφαρμογή [94] περιλαμβάνουν τα AST(GOT), LDH-HBDH, CK, CKMB (ενεργότητα), CKMB (μάζα) Μυοσφαιρίνη, cTnI, cTnT, GPBB και H-FABP. Ο λόγος που περιλαμβάνονται και τα «παλαιά» καρδιακά Ένζυμα είναι οτι δεν

είναι πάντα διαθέσιμες οι πρώτης επιλογής εξετάσεις Τροπονίνης και έτσι μπορεί κανείς να έχει μια ένδειξη και με άλλα λιγότερο ειδικά ένζυμα.

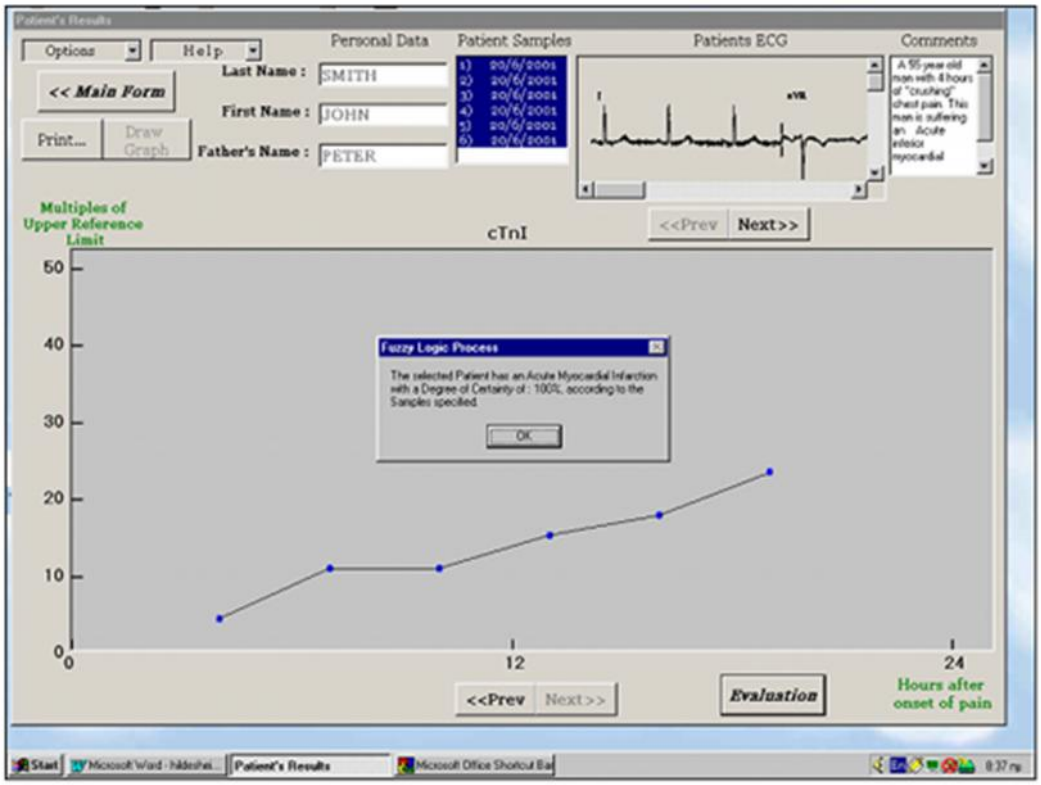
Εισάγοντας σε τακτά διαστήματα στο σύστημα τις μετρούμενες τιμές ενεργότητας και τους αντίστοιχους χρόνους δειγματοληψίας για ένα έως δέκα από τα παραπάνω ένζυμα, το σύστημα υπολογίζει την πιθανότητα εμφάνισης ΟΕΜ για τους ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν στηθάγχη.

Επιπλέον, το σύστημα μπορεί να παρουσιάσει ανά πάσα στιγμή τις καμπύλες μεταβολής της ενεργότητας των ενζύμων συναρτήσει του χρόνου.

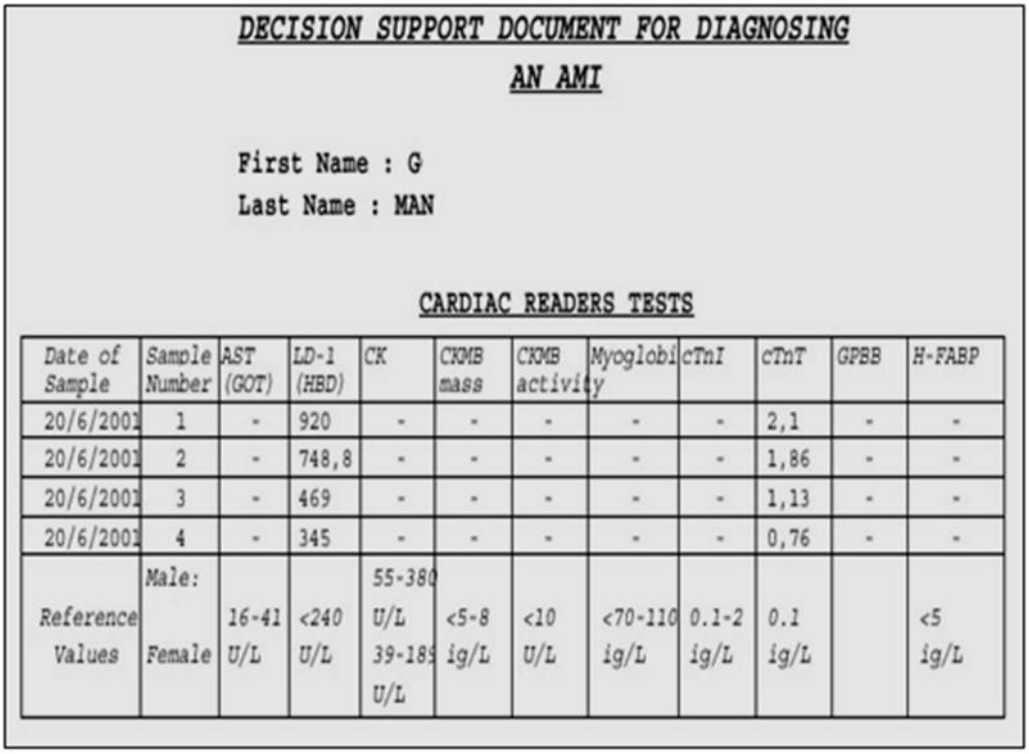
Στη βάση δεδομένων του συστήματος μπορούν επίσης να αποθηκευθούν και άλλα σχετικά κλινικά στοιχεία τα οποία μπορούν να συμβάλλουν στην ασφαλή πρόβλεψη, όπως είναι, για παράδειγμα, οι ψηφιοποιημένες ή σαρωθείσες κυματομορφές ΗΚΓ.

Παράμετρος	**MW kDa**	**Reference μg/l**	**BHL h**	**Αύξηση H**	**Peak h**	**Normal-T d**
AST(GOT)	93		20	6-12	18-36	3-4
LDH-HBDH	135		110	6-12	48-144	7-14
CK	86		17	3-12	12-24	3-4
CKMB act.	86		13	3-12	12-24	2-3
CKMB mass	86	5-8	13	2-6	12-24	3
Myoglobin	17.8	70-110	0.25	2-6	6-12	1
cTnI	22.5		2-4	3-8	12-24	7-10
cTnT	37	0.1-2.0	2-4	3-8	12-96	1-2
GPBB	188	7	4-6	1-4	10-20	1-2
H-FABP	15	5	0.3	2-5	6-12	1

Πίνακας 3.5 *Οι παράμετροι που υποστηρίζει η συγκεκριμένη εφαρμογή [94].*



Εικόνα 3.60 *Χρονική εξέλιξη της ενζυμικής δραστηριότητας της αναπτυχθείσας μεθόδου και του Πρωτοκόλλου Αντιμετώπισης του Οξέως Εμφράγματος του Μυοκαρδίου (ΟΕΜ) [94].*



DECISION SUPPORT DOCUMENT FOR DIAGNOSING AN AMI

First Name : G
Last Name : MAN

CARDIAC READERS TESTS

Date of Sample	Sample Number	AST (GOT)	LD-1 (HBD)	CK	CKMB mass	CKMB activity	Myoglobi	cTnI	cTnT	GPBB	H-FABP
20/6/2001	1	-	920	-	-	-	-	-	2,1	-	-
20/6/2001	2	-	748,8	-	-	-	-	-	1,86	-	-
20/6/2001	3	-	469	-	-	-	-	-	1,13	-	-
20/6/2001	4	-	345	-	-	-	-	-	0,76	-	-
Reference Values	Male: Female	16-41 U/L	<240 U/L	55-380 U/L 39-189 U/L	<5-8 ig/L	<10 U/L	<70-110 ig/L	0.1-2 ig/L	0.1 ig/L		<5 ig/L

Εικόνα 3.61 *Υπολογισμός κινδύνου ΟΕΜ [94].*

Γίνεται, λοιπόν, φανερό ότι **η εφαρμογή των Κατευθυντήριων Οδηγιών** σε συνδυασμό με διαγνωστικές πληροφορίες οι οποίες μπορούν να εξαχθούν από τη **μέτρηση σημαντικών in vitro παραμέτρων και από βιοσήματα,** τα οποία μπορούν να καταγραφούν σε ένα περιβάλλον υψηλής τεχνολογίας, μπορούν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη ενός ασφαλούς συστήματος κατ' οίκον επισκέψεων, το οποίο θα βρει εφαρμογή όχι μόνο σε ευαίσθητες πληθυσμιακά ομάδες, αλλά και σε αγροτικές και γενικότερα απομακρυσμένες περιοχές.

Η διασφάλιση της συνέχειας της παρεχόμενης φροντίδας στις κατ' οίκον επισκέψεις είναι ένα ακόμα σημαντικό ζήτημα. Είναι μάλλον κοινώς αποδεκτό ότι η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, σε συνδυασμό με την αλματώδη αύξηση των νοσοκομειακών δαπανών, θα οδηγήσει αναπόφευκτα σε μία μεταβολή του τρόπου παροχής της φροντίδας υγείας, ενθαρρύνοντας ιδιαίτερα κάποια αποκεντρωμένα σχήματα, όπως είναι η κοινοτική ιατρική και η κατ' οίκον νοσηλεία.

Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν ορισμένα βάσιμα ερωτηματικά τα οποία αφορούν αυτά τα αποκεντρωμένα μοντέλα. Τα ερωτηματικά αυτά αναφέρονται κυρίως στην ασυνέχεια στην παρεχόμενη φροντίδα, στον κατακερματισμό των ιατρικών δεδομένων των ασθενών, καθώς επίσης και στο βέλτιστο τρόπο με τον οποίο αυτά τα μοντέλα νοσηλείας θα επιβλέπονται ιατρικά και θα αποζημιώνονται οικονομικά. Η δημιουργία του Αρχείου Συνεχιζόμενης Φροντίδας (Continuity of Care Record - CCR) έρχεται να εξασφαλίσει αυτες τις προϋποθέσεις.

Το ASTM, το οποίο είναι ένας Αμερικανικός Οργανισμός Θέσπισης Προτύπων, ενέκρινε το 2005 το πρότυπο E2369-05, το οποίο αφορά τη δημιουργία του Αρχείου Συνεχιζόμενης Φροντίδας (Continuity of Care Record - CCR) [95].

Η θέσπιση του αρχείου αυτού στοχεύει στη διασφάλιση της διακίνησης ενός απαραίτητου συνόλου πληροφοριών, όταν ο ασθενής παίρνει εξιτήριο από ένα νοσηλευτικό ίδρυμα ή όταν μεταφέρεται σε διαφορετικό Ίδρυμα ή σε διαφορετικό τμήμα του ίδιου ιδρύματος.

Με βάση αυτό το πρότυπο έγινε ο σχεδιασμός ενός πρωτοτύπου συστήματος το οποίο επιτρέπει τη δημιουργία ενός δομημένου αρχείου αποτελούμενου από τα πιο σημαντικά ιατρικά στοιχεία των ασθενών και το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, κατά την περίοδο της κατ' οίκον νοσηλείας.

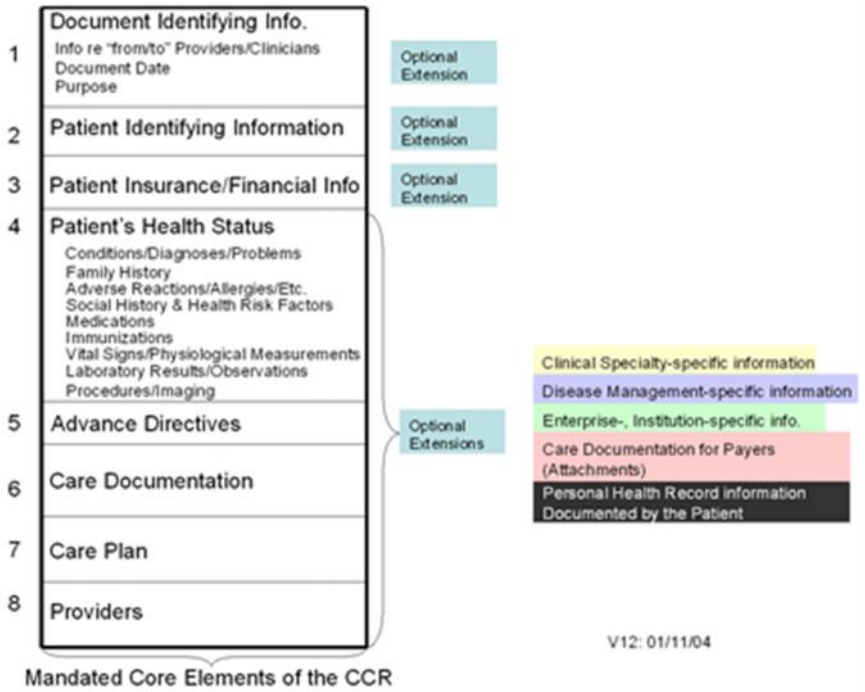
Τα στοιχεία αυτά περιλαμβάνουν: πληροφορίες σχετικά με τον ασθενή, ασφαλιστικές πληροφορίες, πληροφορίες σχετικά με την κατάσταση υγείας του ασθενούς (αλλεργίες, φάρμακα, ζωτικές ενδείξεις,

πρόσφατες χειρουργικές πράξεις, πρόσφατες διαγνώσεις, κ.ο.κ.), στοιχεία για τις πιο πρόσφατες ιατρικές πράξεις και, τέλος, συστάσεις για τις μελλοντικές ιατρικές ενέργειες (Πλάνο Μελλοντικής Φροντίδας).

Η δομή του CCR ταιριάζει απολύτως με τις ανάγκες διαχείρισης τόσο των διοικητικών όσο και των ιατρικές πλευρών των κατ' οίκων επισκέψεων, καθώς έχει σκόπιμα σχεδιαστεί με τέτοιον τρόπο, ώστε η εφαρμογή του να είναι ανεξάρτητη τεχνολογικής πλατφόρμας. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της ανάπτυξής του στη γλώσσα XML (extensible mark-up language), η οποία επιτρέπει ποικιλία παρουσίασης και μετάδοσης.

Μέσω της XML το CCR μπορεί να συνταχθεί, να μεταδοθεί και να διαβαστεί από οποιαδήποτε σύγχρονη μηχανή αναζήτησης, μέσω ασφαλούς ηλεκτρονικού ταχυδρομείου, από οποιοδήποτε επεξεργαστή κειμένου ο οποίος υποστηρίζει την XML, ή ακόμη και υπό την μορφή κειμένου συμβατού με το πρότυπο HL7 CDA (Clinical Document Architecture).

Η χρήση της XML επιτρέπει επίσης στα διάφορα συστήματα Ηλεκτρονικών Φακέλων Ασθενών την εύκολη εξαγωγή δεδομένων από τις βάσεις δεδομένων τους, προκειμένου να δημιουργηθεί το αρχείο CCR και την εξ' ίσου εύκολη εισαγωγή δεδομένων από ήδη έτοιμα αρχεία CCR στις βάσεις δεδομένων τους. Κατ' αυτόν τον τρόπο, η χρήση των αρχείων CCR αναμένεται να βελτιώσει τη διαλειτουργικότητα μεταξύ των διαφορετικών Ηλεκτρονικών Φακέλων Ασθενών.



Εικόνα 3.62 *Η δομή του Αρχείου Συνεχιζόμενης Φροντίδας (Continuity of Care Record,CCR) [95].*

Παρ' όλο που τα ιατρικά αρχεία είναι πάρα πολύ σημαντικά στις διαδικασίες παροχής υπηρεσιών υγείας, ένα πολύ σημαντικό πρόβλημα, που υπάρχει στο σχεδιασμό, την εφαρμογή και την αξιολόγηση συστημάτων όπως η κατ' οίκον νοσηλεία και οι κατ' οίκον επισκέψεις, είναι η πρακτικώς παντελής έλλειψη τέτοιων αρχείων.

Ακριβώς όπως τα ιατρικά αρχεία παρέχουν έμμεσα, εάν όχι και άμεσα, πληροφορίες για την κατανάλωση πόρων που συντελείται κατά τη νοσηλεία των ασθενών σε οργανωμένα νοσηλευτικά ιδρύματα, ανάλογη καταγραφή θα έπρεπε να υπάρχει και κατά τις κατ' οίκον επισκέψεις και πιστεύουμε ότι η πιο αποτελεσματική μέθοδος μίας τέτοιας καταγραφής θα ήταν μέσω ενός κατάλληλα προσαρμοσμένου αρχείου CCR.

Τα θέματα αυτά, καθώς και άλλα σοβαρά διαχειριστικά ζητήματα, θα αναπτυχθούν λεπτομερειακά στα Κεφάλαια 11 (Ηλεκτρονικά Αρχεία και υποστήριξη λήψης Ιατρικής Απόφασης στα ΤΕΠ στις ΜΕΘ και στα Χειρουργεία) και 12 (Διαχείριση Ποιότητας, Ιατρικές Κωδικοποιήσεις & Πρωτόκολα, Τεχνικά Πρότυπα και Διανοητική Ιδιοκτησία και Βιοϊατρική Τεχνολογία), ώστε να υπάρξει μια **ενιαία αντιμετώπιση για την εντός και εκτός νοσοκομείου διαχείριση** ασθενών, ανθρώπινου δυναμικού και υλικών πόρων [96]-[99].

Κλείνοντας, θα πρέπει να παρατηρηθεί ότι η κατ' οίκον Ιατρική Επίσκεψη και Νοσηλεία αφορούν σε μεγάλο βαθμό τα άτομα της «τρίτης ηλικίας» και αποτελούν ένα σημαντικό παράγοντα για την «ενεργό

γήρανση» του πληθυσμού. Η UNECE (United Nations Economic Commission for Europe) αποτελεί μια κοινή δράση του ΟΗΕ και της Επιτροπής της ΕΕ με στόχο την Πανευρωπαϊκή Οικονομική Ολοκλήρωση της γηραιάς Ηπείρου, 58 κράτη της οποίας συμμετέχουν στην UNECE.

Η UNECE διαθέτει, ως εκ τούτου, μια εξαιρετική βάση στατιστικών δεδομένων, χρήσιμη για κάθε έρευνα κοινωνικο-οικονομικού περιεχομένου.

Με βάση αυτό το εκτεταμένο, αξιόπιστο και πλήρως προσβάσιμο υλικό, επιχειρήθηκε να σκιαγραφηθεί η «χρόνια κρίση» της τρίτης ηλικίας στην Ελλάδα και η σχετική θέση της ανάμεσα στα 27 κράτη-μέλη της ΕΕ και ιδιαίτερα με την Κύπρο, την Αυστρία και την Γερμανία. Η εργασία βασίστηκε στα πιο πρόσφατα υλικά της UNECE (10-03-2013), που αφορούν στην Απασχόληση, στην Κοινωνική Συμμετοχή, στην Ανεξάρτητη Διαβίωση και στη Δυνατότητα για Ενεργό Γήρανση των Ελλήνων σε σχέση με τους πολίτες των 26 άλλων χωρών της ΕΕ.

Υιοθετήθηκαν οι προτεινόμενοι από την WHO, την UNECE και την EC Δείκτες Ενεργού Γήρανσης, για την ποσοτική προσέγγιση του πολυσχιδούς αυτού προβλήματος. Έγινε επεξεργασία των δεδομένων, ώστε να προσδιορισθούν οι θετικοί και αρνητικοί παράγοντες που επηρεάζουν τις κοινωνικές συνθήκες της τρίτης ηλικίας στην Ελλάδα [100], [101]. Στον Πίνακα 3.6 συνοψίζονται ορισμένα μόνον βασικά αποτελέσματα.

Βασικές Προϋποθέσεις της Ενεργού Γήρανσης	**Κατάταξη της Ελλάδας στην ΕΕ**	**Κατάταξη της Κύπρου στην ΕΕ**
Απασχόληση	17/27	2/27
Κοινωνική Συμμετοχή	21/27	13/27
Ανεξάρτητη Διαβίωση	25/27	20/27
Ικανότητα Ενεργού Γήρανσης	23/27	17/27
Συνολική κατάταξη	**24/27**	**7/27**

Πίνακας 3.6 *Οι βασικές Προϋποθέσεις της Ενεργού Γήρανσης και οι σχετικές κατατάξεις της Ελλάδας και της Κύπρου στην ΕΕ.*

Η χώρα μας ανήκει δυστυχώς στους ουραγούς στην κατάταξη αναφορικά με τις σημαντικότερες πτυχές της Ενεργού Γήρανσης στην ΕΕ (24/27). Αντίθετα, η Κύπρος καταλαμβάνει αντίστοιχα, παρά τη δική της κρίση, την ιδιαίτερα τιμητική θέση 7/27.

Οι λεπτομέρειες των αποτελεσμάτων, αποκαλύπτουν τα κρίσιμα σημεία (Κοινωνική Συμμετοχή, Ανεξάρτητη Διαβίωση και Δυνατότητες Ενεργού Γήρανσης), που απαιτούν «άμεση επέμβαση». Η ειρωνεία είναι ότι μια χώρα με 1.500.000 ανέργους καταφέρνει μια κάπως αξιοπρεπή επίδοση (17/27) μόνο για την απασχόληση στη Τρίτη Ηλικία..

Βιβλιογραφία/Αναφορές

1. Franetzki M., Kresse H., “Zwei neue Verfahren der Atemstrommessung”, *Biomed. Technik*, 19, (1974), S.66-68.
2. Fleisch A., “Spirometer apparatus for determining the characteristic of metabolism”, *US Patent* 2527716, 31/10/1950.
3. http://pneumoncy.com/respiratory-system/procedures/ergospirometry-stress-test/?lang=en
4. https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/81/PCBasedSpirometer.jpg By: Advanced Medical Engineering.
5. Eichmeier J., *Medizinische Elektronik*, Springer - Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, 1983.
6. Cattivelli F. Garudadri H., “Noninvasive Cuffless Estimation of Blood Pressure from Pulse Arrival Time and Heart Rate with Adaptive Calibration”, *Wearable and Implantable Body Sensor Networks* 2009, 3-5 June 2009, Berkley, CA, USA.
7. Irnich W. *Einfuehrung in die Bioelektronik, Thieme Verlag*, Stuttgart 1975.
8. Reis A., *Biomedizinische Technik*, Muenchen, Wien, Oldenburg 1977.

9. Spyropoulos, B. Tzavaras A., Afentoulidis P., Botsivaly M., “Supporting Medical House Call by expanding bedside in vitro Point of Care Test Range and attaining Respiratory Sounds’ Visualization”, *Proceedings of the IEEE-EMBS Special Topic Conference on Point-Of-Care (POCT) Healthcare Technologies*, Bangalore, India, 16-18 January 2013.

10. Geddes L.A., *Electrodes and the Measurement of Bioelectric Events, Willey Interscience*, New York, 1972.

11. Β. Σπυρόπουλος, Μ. Μαραγκός, «Ένα οικονομικό σύστημα Επιτήρησης Αναπνευστικού Ρυθμού και Άπνοιας», *Πρακτικά 22ου Πανελληνίου Ιατρικού Συνεδρίου*, σ. 16, Αθήνα 7-11 Μαϊου 1996.

12. https://www.sleeplabproducts.com/index.php?option=com_aceshop&Itemid=97&route=product/product&path=38&product_id=215 SleepSense® Thermocouple Adult.

13. http://www.alibaba.com/product-detail/Instant-read-digital-medical-thermometer-Non_1807432048/showimage.html

14. Hecht J., Microbolometer arrays enable uncooled infrared camera, LASER Focus World, Photonics Frontiers, 04/01/2012. http://www.laserfocusworld.com/articles/print/volume-48/issue-04/features/microbolometer-arrays-enable-uncooled-infrared-camera.html

15. Takamuro D. et al., "Development of new SOI diode structure for beyond 17 μm pixel pitch SOI diode un-cooled IRFPAs," *Proc. SPIE*, 8012, 80121E (2011); doi:10.1117/12.884556.

16. Boeckman von, P., “Spirometer”, *US684179* (A), 08/10/1901.

17. Kennedy, M.C.S., “Practical measure of maximum ventilator capacity in health and disease”, *Thorax*, 1, (1953), 255.

18. Mc Dermott, M., Mc Dermott, T.J., Collins, M.M., “A portable bellows spirometer and timing unit for the measurement of respiratory function”, *Med. & Biol. Eng*., 6, (1968), 291.

19. Mc Shane, J.L., “Ultrasonic flownmeters”, στη συλλογή: *Flow, Vol.I, Pittsburgh PA*, (1974), 897.

20. Blumenfeld W, “Turney SZ, Denman RJ, A coaxial ultrasonic pneumotachometer”, *Med Biol Eng*. 1975 Nov;13(6):855-60.

21. Plaut, David I., Webster, J.G., “Ultrasonic Measurement of Respiratory Flow”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Volume:BME-27, Issue: 10, Oct. 1980, Page(s): 549 – 558.

22. Prakash O. (Ed.), *Computers in Critical Care and Pulmonary Medicine*, Volume 2, p.196, Springer Science & Business Media, 2012.

23. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ultrasound_Spirometer.jpg

24. Müller P., “Spirometer for measuring respiratory function of patient, has measuring device for measurement of air flow in tube, where tube is coupled to inclination sensor for determining inclination angle of tube relative to transverse plane”, *Applicant: Müller & Sebastiani Elektronik GmbH*, DE102012220694 (A1) —15/05/2014.

25. Baker, L.E. et al., “Physiological factors underlying transthoracic impendance variations in respiration”, *J. Appl. Physiol*., 21, (1966), 1491.

26. Kinnen, E. “Cardiac Output from Transthoracic impendance variations”, *Annals of the New York Academy of Sciences*, Volume 170, Issue 2, July 1970, Pages: 747–756, Edwin Kinnen.

27. Syung Hyun Cho et al., “Device and method for monitoring cardiac output using impedance of both hands”, *WO* 2011129478 (A1), 20/10/2011.

28. Ville-Pekka Seppä, V-P, Marko Uitto, M., Jari Viik J., “Tidal Breathing Flow-Volume Curves with Impedance Pneumography During Expiratory Loading”, *35th Annual International Conference of the IEEE EMBS*, Osaka, Japan, 3 - 7 July, 2013.

29. Kazunori Uemura et al., “Solid tissue impedance estimating method, cardiac output calculating method, pulmonary artery wedge pressure calculating method, cardiac output monitoring device,

cardiac output monitoring system, pulmonary artery wedge pressure monitoring device, and pulmonary artery wedge pressure monitoring system", *Applicant: Japan, Olympus Corporation*, US 20080139958 A1,12/06/2008.

30. G. Angelopoulos, C. Tsigkas, A. Tzavaras, B. Spyropoulos, "Digital Multiplexer supported scanning Data Collection Method to be employed in Electrical Impedance Tomography simulation measurements", *ESCR 2010 Meeting*, Prague, Czech Republic, October 28-30, 2010.
31. http://www.infraredindustries.com/products/ndir-benches.html IR-Industries: 510 NDIR.
32. Bitter, R. et al., "Non-Dispersive Infrared Gas Analyzer, Original Assignee: Siemens A.G.", *US 20110032514 A1*, 10/02/2011.
33. Pauling L., Wood, R., Sturdenvant, C.O., "An instrument for determining the partial pressure of oxygen in a gas", *Science*, 103, (1946), 338.
34. Khandpur R.S., *Handbook of Biomedical Instrumentation*, Tata Mc Graw - Hill, New Delhi, 1987.
35. http://www.systechillinois.com/en/paramagnetic-cells_54.html
36. https://www.yokogawa.com/an/faq/do/do_general.htm
37. Jesop, G., "Katharometers", *J. Sc. Instrum*., 11, (1960), 777.
38. http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/cb/Thermal_Conductivity_Detector_1.svg
39. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Flame_ionization_detector_schematic.gif
40. http://www.cambustion.com/products/hfr500/fast-fid-principles
41. Robinson A. et al., "Halothane Analyzer", *Anesthesiology*, 23, 391-394 (1962).
42. http://www.etgrisorse.com/en/Products/etg-infraran/
43. http://www.who.int/medical_devices/innovation/pulmonary_function.pdf
44. http://www.who.int/medical_devices/innovation/pulmonary_function.pdf
45. Mottram C. D., *Ruppel's Manual of Pulmonary Function Testing*, Elsevier, USA, 2013
46. Carl Mottram, *Ruppel's Manual of Pulmonary Function Testing*, 10th Edition, 2013, Elsevier.
47. Carr, J.J., Brown, J.M., *Introduction to Biomedical Equipment Technology*, John Wiley & Sons, New York 1981.
48. Cromwell L., et al., *Medical Instrumentation for Health Care*, Prentice - Hall, Englewood Cliffs NJ, 1976.
49. Feinberg B.N., *Applied Clinical Engineering*, Prentice - Hall, Eglewood Cliffs NJ, 1985.
50. Webster, J.G., *Medical Instrumentation: Application and Design*, Houghton Mifflin, Boston, 1978.
51. G.S. Meyer, R.V. Gibbons, "House calls to the elderly - a vanishing practice among physicians", *N Engl J Med* 337 (1997) 1815-1820.
52. C. M. A. Frederiks, M.J.M. te Wierik, H.J.L. van Rossum et al. "Why do Elderly People seek Professional Home Care? Methodologies Compared", *Journal of Community Health* 17 (1992) 131-141.
53. L. Gilman, "A Doctor in the House", *Time* Sep. 24 (2006).
54. P. Aylin, A.F. Mazeed, D.G. Cook, "Home visiting by general practitioners in England and Wales", *BMJ* 313 (1996) 207-210.
55. G. Peppas, G. Theocharis, E. A. Karveli, M.E. Falagas, "An analysis of patient house calls in the area of Attica, Greece", *BMC Health Srvs Res* 6 (2006) 112 http://www.biomedcentral.com/1472-6963/6/112

56. M. Dailey, J. Newfield, “Legal Issues in Home Care: Current Trends, Risk-Reduction Strategies, and Opportunities for Improvement”, *Home Health Care Management & Practice* 17 (2005) 93-100.

57. K.E. Steinhauser, N.A. Christakis, E.C. Clipp, M. McNeilly, L. McIntyre, J.A Tulsky, “Factors considered important at the end of life by patients, family, physicians, and other care providers”, *JAMA* 284 (2000) 2476-2482.

58. R. S. Morrison, D. E. Meier, “Palliative Care”, *N Engl J Med* 350 (2004) 2582-2590.

59. “Editorial: Can House Calls Survive?”, *N Engl J Med* 337 (1997) 1840-1841.

60. H.Genzwürker, H. Isovic, T. Finteis, J.Hinkelbein, C. Denz, J. Gröschel, K. Ellinger, “Ausstattung von Notarztbesetzten Rettungsmitteln in Baden-Württemberg”, *Anaesthesist* 51 (2002) 367–373 & H.Genzwürker, H. Isovic, T. Finteis, J.Hinkelbein, C. Denz, J. Gröschel, K. Ellinger, “Erhebliche Unterschiede bei der Ausstattung von notarztbesetzten Rettungsmitteln”, *Notfall & Rettungsmedizin* 5 (2002) 441–447.

61. B. Spyropoulos, M. Botsivaly: “Mobile home-care: Dreaming to prevent patients’ unnecessary hospitalization”, *Proceedings of the Mobile Health and EOE (Electronic Order Entry) Conference, Medical Records Institute*, October 26-28, 2004, Reno, NV, USA.

62. B. Spyropoulos, M. Botsivaly, “Reducing Hospital length of stay through the formation of a Hi-Tec Home-care Environment”, *CD-ROM Proceedings of the IEEE / Create Net Broad Nets 2005 Conference: BROADMED 1st IEEE/CreateNet International Workshop on "Telemedicine over broadband and wireless networks"*, October 3, 2005, Boston, MA, USA.

63. Tzavaras, E. Koulouris, D. Liargovas, T. Athanassiadis, A. Lychounas, M. Botsivaly, B. Spyropoulos, “Development of custom made Patient-monitoring Hardware supporting Home–Care”, *Proceedings of the 5th European Symposium on Biomedical Engineering (ESBME 2006)*, 7-9 July, 2006, Patra, Greece.

64. B. Spyropoulos, M. Botsivaly, A. Tzavaras, K. Koutsourakis, E. Koulouris, D. Liargovas, K. Mertika, “Development of a system supporting Patient Supervision and Treatment in contemporary Home–Care: Status Report”, *Proceedings of MIE 2006*, 27-30 August 2006, Maastricht, The Netherlands (also appears in Stud Health Technol Inform 124 (2006) 91-96).

65. M Botsivaly, B Spyropoulos, K. Koutsourakis, K. Mertika, “A Homecare Medical Record complying with the ASTM E2369-05 Standard Specification for Continuity of Care Record”, *Proceedings of MIE2006*, 27-30 August 2006, Maastricht, The Netherlands.

66. B. Spyropoulos, M. Botsivaly, A. Tzavaras, K. Koutsourakis, “Optimization of Medical Supervision, Management, and Reimbursement of contemporary Home Care”. In: *Encyclopedia of Healthcare Information Systems*, (edited by Dr. Wickramasinghe and Eliezer Geisler) ISBN: 978-1-59904-889-5, IGI Global, Hershey, PA, USA, 2008.

67. B. Spyropoulos, A. Tzavaras, M. Botsivaly, K. Koutsourakis, “Ensuring the Continuity of Care of Cardio-respiratory Diseases at Home: Monitoring Equipment and Medical Data Exchange over Semantically annotated Web Services”, Methods of Information in Medicine, 2010; volume 49; issue 2, pp.156-160.

68. Tzavaras, B. Spyropoulos, “A wireless monitoring system supporting contemporary Home-care”, Proceedings of the 35th IEEE-EMBS Conference, 3-7 July 2013, Osaka, Japan.

69. Spyropoulos B., “Combining ICT-Standards Essential-Patents and Medical-Managerial Guidelines towards sustainable Assisted Living and Home-care (3rd Best Paper Award)”, Proc. ITU Kaleidoscope Conference, 3-5 June 2014, Saint Petersburg, Russian Federation.

70. C. Lewis, “Home Diagnostic Tests: The Ultimate House Call?”, *U.S. Food and Drug Administration Consumer magazine 11/12* (2001) www.fda.gov

71. List of the FDA approved home test kits sold over the counter, www.fda.gov/cdrh/ode/otclist.html.

72. F.D.R. Hobbs, M. G. Broughton, J. E. Kenkre, et al. “Comparison of the use of four desktop Analyzers in six urban General Practices”, *British Journal of General Practice*, 42 (1992) 42, 317-321

73. J.J. Lavigne, S. Savoy, M.B. Clevenger, J.E Ritchie et al. “Solution-based analysis of multiple analytes by a sensor array: toward the development of an “electronic tongue””. *J Am Chem. Soc* 120 (1998) 6429– 6430.

74. A. Goodey, Lavigne JJ, Savoy SM, Rodriguez MD, Curey T, Tsao A, et al. “Development of multianalyte sensor arrays composed of chemically derivatized polymeric micro spheres localized in micro machined cavities”, *J Am Chem Soc* 123 (2001) 2559–2570.

75. S.L. Wiskur, P.N. Floriano, E.V. Anslyn, J.T. McDevitt, “A multi-component sensing ensemble in solution: differentiation between structurally similar analytes”. *Angewandte Chemie International Edition* 42 (2003) 2070–2072.

76. P. N. Floriano, N. Christodoulides, D.K Romanovicz et al. “Membrane-based on-line optical analysis system for rapid detection of bacteria and spores”, *Biosens Bioelectron* 20 (2005) 2079–2088.

77. N. Christodoulides, P. N. Floriano, S. A. Acosta et al., “Toward the Development of a Lab-on-a-Chip Dual-Function Leukocyte and C-Reactive Protein Analysis Method for the Assessment of Inflammation and Cardiac Risk”, *Clinical Chemistry* 51 (2005) 2391-2395.

78. J. Hambleton, “Home Monitoring of Anticoagulation”, *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 16 (2003) 39–42.

79. V. Marzinotto, P. Monagle, A. Chan, M. Adams, P. Massicotte, M. Leaker, M. Andrew, “Capillary Whole Blood Monitoring of Oral Anticoagulants in Children in Outpatient Clinics and the Home Setting”, *Pediatr Cardiol* 21 (2000) 347–352.

80. S Mähönen, P Riikonen, R-L Väätäinen, T Tikanoja, “Oral anticoagulant treatment in children based on monitoring at home”, *Acta Paediatrica* 93 (2004), 687–691.

81. C. P. Price, Point of care testing, BMJ 322 (2001)1285-1288.

82. J.B. Seward, P.S. Douglas, R. Erbel et al. “Hand-carried cardiac ultrasound (HCU) device: recommendations regarding new technology. A report from the Echocardiography Task Force on New Technology of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography”, *J Am Soc Echocardiogr* 15 (2002) 369-373.

83. G. M. Goodkin, D.M. Spevack, P.A. Tunick, I. Kronzon I. “How useful is hand-carried bedside echocardiography in critically ill patients?”, *J Am Coll Cardiol* 37 (2001) 2019-2022.

84. K.T. Spencer, A.S. Anderson, A. Bhargava et al. “Physician-performed point-of-care echocardiography using a laptop platform compared with physical examination in the cardiovascular patient”, *J Am Coll Cardiol* 37 (2001) 2013-2018.

85. Jawabra Adham, Spyropoulos B., Diakoumi-Spyropoulou P., “A combined in vitro/in vivo Diagnostics point-of-care System for home-care and self-inspection”, *21st IFCC–EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, EuroMedLab JIB–2015 Exhibition Le Palais des Congrès*, 22 -24 June 2015 Paris, France.

86. R.E. Hillberg, C.J. Douglas, “Non Invasive Ventilation”, *N Engl J Med* 337 (1997) 1746-1752.

87. A.K. Simonds, “Home ventilation”, *Eur Respir J* 22 (2003) Suppl. 47 38s–46s.

88. J. Kohorst, “Transitioning the Ventilator-Dependent Patient From the Hospital to Home”, *Medscape Pulmonary Medicine* 9 (2005) www.medscape.com/viewarticle/514735.

89. A.Tzavaras, B. Spyropoulos, “Development of a System for Telemonitoring of Respiration Parameters for Patients with Obstructive Sleep Apnea”, *Proceedings of the 36th IEEE-EMBS Conference*, August 26-30, 2014, Chicago, Illinois, USA.

90. A. Tzavaras, B. Spyropoulos, P.R. Weller, “Fuzzy Reasoning Clinical Decision Support for Manual Titration of Positive Airway Pressure Support and Oxygen supply in Patients with Obstructive Sleep Apnea”, *IEEE-BHI 2014*, 1-4 June 2014, Valencia, Spain.

91. A. Tzavaras, P.R. Weller, B. Spyropoulos, “Developing and Evaluating Intelligent Decision Support Systems in Ventilation Management”, *Proceedings of EFMI Conference 2013*, Prague 17-19 April 2013.

92. B. Spyropoulos, A. Tzavaras, M. Botsivaly, M. Moschidis, K. Koutsourakis, “An integrated System supporting Training in medical and administrative Decision Making in the Emergency Department”, *28th IEEE EMBS Annual International Conference*, August 30-September 3, 2006, New York, USA.

93. B. Spyropoulos, M. Moschidis, “Supporting on-line Guideline-based training in Emergency Medicine, CD-ROM” *Proceedings of the Annual Symposium of the American Medical Informatics Association*, (AMIA 2005), October 22-26, 2005, Washington DC, USA.

94. B. Spyropoulos, P. Sochos, S. Kalibaki, “Supporting the implementation of Acute Myocardial Infarction Treatment Guidelines by employing Fuzzy-Logic based software”, *Proceedings of the American Medical Informatics Association Annual Symposium* (AMIA 2001) November 3-7, 2001 Washington, DC, USA.

95. ASTM E2369-05 Standard Specification for Continuity of Care Record www.astm.org

96. V.K. Saba, *Home Health Care Classification of Nursing Diagnoses and Interventions*, Georgetown University, Washington DC, 1994.

97. M. Botsivaly, V. Pierros, V. Mamakou, A. Tzavaras, B.Spyropoulos, “A Web-based system allowing for in- and off-Hospital Patient Treatment Management and Supervision”, *Proceedings of the 36th IEEE-EMBS Conference*, August 26-30, 2014, Chicago, Illinois, USA.

98. B. Spyropoulos, M. Botsivaly, V. Pierros, V. Mamakou, A. Tzavaras, “A universal software-tool supporting proper continuity of care data handling”, *AMIA Annual Symposium 2014*, November 15-19, 2014, Washington DC.

99. M. Botsivaly, B.Spyropoulos, V. Pierros, M. Kallergi, A. Tzavaras, “Supporting in- and off-Hospital Patient Management Using a Web-based Integrated Software Platform”, *26th Medical Informatics Europe Conference* (MIE2015), 27-29 May 2015, Madrid, Spain.

100. B. Spyropoulos, “Germany and Austria vs. Greece and Cyprus: Comparing the “North” with the “South” in a Case-Study concerning Active Ageing”, *Building an evidence base for active ageing policies: Active Ageing Index and its potential*, UNECE-EU Itern. Sem. Brussels, 16–17 April 2015.

101. Β. Σπυρόπουλος, «Γερνάμε επιτυχώς; Σκιαγραφόντας την χρόνια κρίση της τρίτης ηλικίας στην Ελλάδα», *2ο Πανελλήνιο Συνέδριο «Διαχείριση Κρίσεων στον τομέα της Υγείας»*, Αθήνα, 7-9 Νοεμβρίου 2014.

Κριτήρια αξιολόγησης

Κριτήριο αξιολόγησης 1

Αναφέρατε 4 είδη σωματικών ήχων.

Απάντηση/Λύση

Καρδιακός ήχος, Αναπνευστικός θόρυβος, Ηχοι αρθρώσεων,Θόρυβος εντέρων.

Κριτήριο αξιολόγησης 2

Αναφέρατε 3 βασικούς τύπους πνευμονικών μετρήσεων.

Απάντηση/Λύση

Αερισμού, Κατανομής και Διάχυσης.

Κριτήριο αξιολόγησης 3

Σε τί διαφέρει η Νηματική από την Τυρβώδη Ροή.

Απάντηση/Λύση

Η Νηματική Ροή είναι γραμμική της μορφής ΔΡ = Αυ + Β ενώ η Τυρβώδης Ροή περιλαμβάνει και μη γραμμικούς όρους της μορφής: $\Delta P = A u^2 + B u + \Gamma$ ή και υψηλότερων δυνάμεων του υ (ταχύτητα).

Κεφάλαιο 4: Συστήματα υποστήριξης Αναπνευστικής και Νεφρικής Λειτουργίας στις ΜΕΘ

Σύνοψη

Στο παρόν κεφάλαιο θα καλυφθούν τα ακόλουθα θέματα:

- *Η Αναπνευστική Λειτουργία.*
- *Οξυγονοθεραπεία (Ρυθμιστές αερίων, Ροόμετρα, Υγραντές κλπ).*
- *Θεραπεία διακοπτόμενης θετικής πίεσης αναπνοής IPPB.*
- *Τεχνητός Μηχανικός Αερισμός.*
- *Βαλβίδα Benett.*
- *CPAP (Συνεχής θετική πίεση αεραγωγών).*
- *Παράμετροι Αερισμού (Αναπνευστικός ρυθμός, Λόγος εισπνοής / εκπνοής I/E, «Στεναγμός» (sigh), βαθειά εισπνοή, Έλεγχος ροής αερίου, Περιοριστής πίεσης, Συναγερμοί κλπ.).*
- *Αναπνευστήρες πνευματικής κίνησης και οδήγησης.*
- *Αναπνευστήρες πνευματικής κίνησης και ηλεκτρικής κίνησης και ηλεκτρικής ή ηλεκτρονικής (αναλογικής) οδήγησης.*
- *Αναπνευστήρες ανερχομένου φυσητήρα.*
- *Αναπνευστήρες κατερχομένου φυσητήρα.*
- *Αναπνευστήρες όγκου.*
- *Αναπνευστήρες πίεσης.*
- *Συστήματα βαλβίδων Αναπνευστήρων (Ανακουφιστικές, εισπνοής, PEEPκλπ.).*
- *Αναπνευστήρες ηλεκτρονικής-ψηφιακής κίνησης και οδήγησης.*
- *Αναπνευστήρες αναισθησίας.*
- *Η Νεφρική Λειτουργία.*
- *Ο «Τεχνητός Νεφρός» (Αιμοκάθαρση).*
- *Περιτοναϊκή Κάθαρση.*
- *Κατ' οίκον Αιμοκάθαρση.*

4.1. Συστήματα υποστήριξης Αναπνευστικής Λειτουργίας

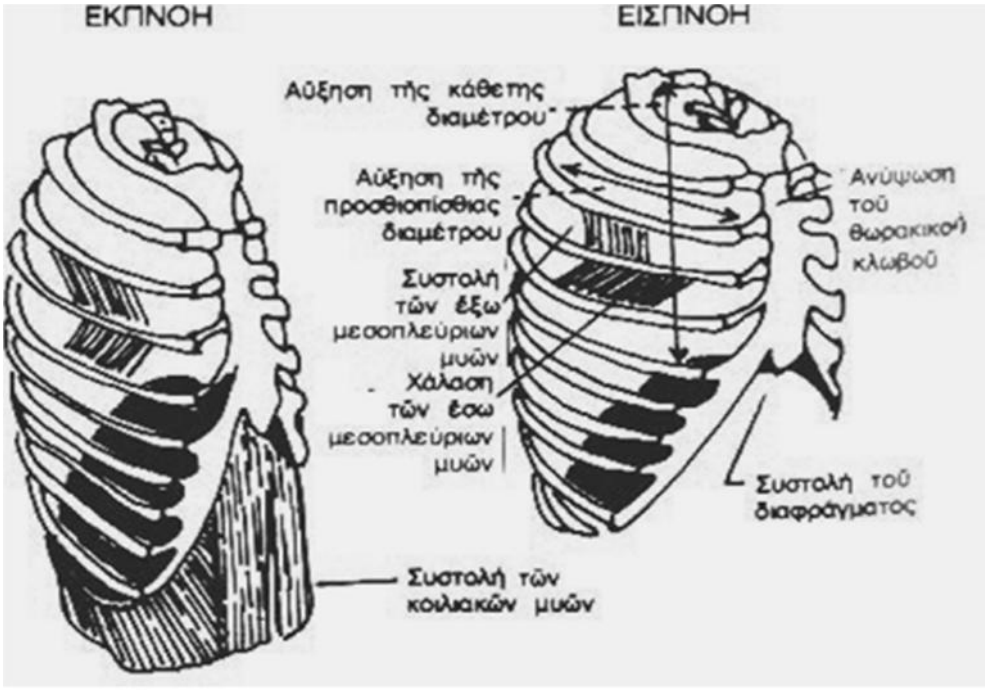
4.1.1. Η Φυσιολογία της Αναπνοής

Η λειτουργία της αναπνοής αποσκοπεί στην παροχή οξυγόνου (O_2) στους ιστούς και την απομάκρυνση του διοξειδίου του άνθρακα (CO_2) από αυτούς. Η διαδικασία της αναπνοής πραγματοποιείται σε στάδια. Με τον αερισμό διακινείται ο αναπνεόμενος αέρας από την ατμόσφαιρα στους πνεύμονες, με τη διάχυση το O_2 διαχέεται από τις κυψελίδες στο αίμα, που μεταφέρει το O_2 στους ιστούς, προκειμένου να καλυφθούν οι μεταβολικές ανάγκες των κυττάρων. Με την αντίστροφη διαδικασία αποβάλλεται το CO_2, από τους ιστούς στην ατμόσφαιρα.

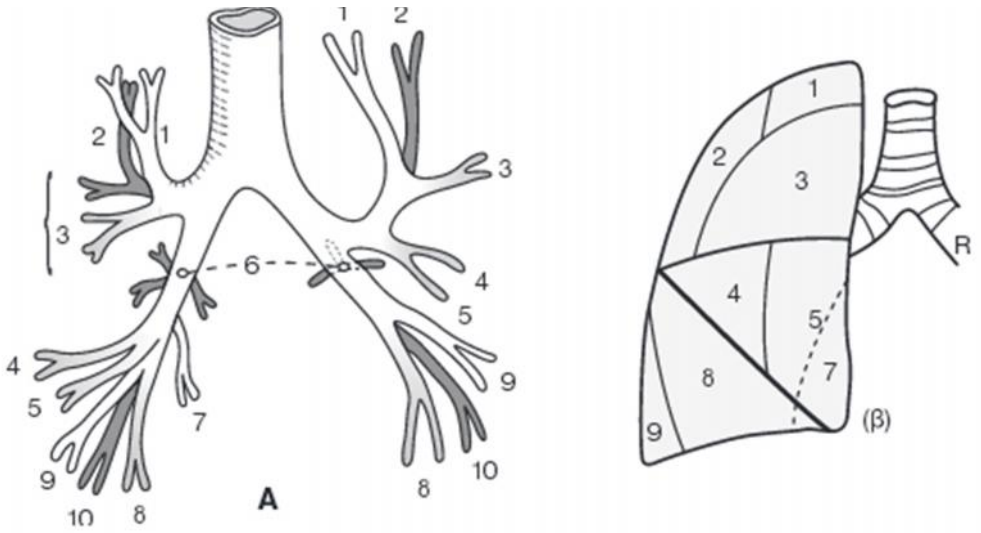
Το αναπνευστικό σύστημα συμμετέχει στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας και του ισοζυγίου του ύδατος, στη θερμορύθμιση, στη διήθηση θρόμβων, μικροβίων, τοξινών κλπ., στην κυκλοφορία του αίματος κλπ. Επίσης, παράγει σημαντικές ουσίες, όπως Ανοσοσφαιρίνες IgA, Αγγειοτενσίνη II, Λευκοτριένες κλπ. και αδρανοποιεί άλλες, όπως η Βραδυκινίνη, η Σεροτονίνη, οι Προσταγλανδίνες κλπ. Σε πολλές περιπτώσεις, λόγω παθολογικών ή τραυματιολογικών αιτίων, η φυσιολογική Αναπνευστική Λειτουργία υποβαθμίζεται ή και δικόπτεται και στις περιπτώσεις αυτές καθίσταται αναγκαία μία μορφή υποστήριξης ή υποκατάστασης (μερικής ή ολικής) της αναπνευστικής λειτουργίας, μέσω μηχανικών και άλλων μέσων, για όσο χρονικό διάστημα απαιτείται. Οι πιο συνηθισμένες μορφές υποστήριξης και μερικής ή ολικής υποκατάστασης της αναπνευστικής λειτουργίας είναι η οξυγονοθεραπεία, η διακοπτόμενη θετικής πίεσης αναπνοή (Intermittent Positive Pressure Breathing, IPPB) και ο Τεχνητός Μηχανικός Αερισμός (Artificial Mechanical Ventilation).

Ο θωρακικός κλωβός αποτελείται από 12 ζεύγη πλευρών που είναι έτσι τοποθετημένες ώστε με την εισπνοή να αυξάνει ο όγκος του θωρακικού κλωβού, μέσω της λειτουργίας των αναπνευστικών μυών, εισπνευστικών και εκπνευστικών. Έτσι, οι πνεύμονες εκπτύσσονται και συμπτύσσονται, είτε με την κάθοδο

και την άνοδο του διαφράγματος, είτε με την ανύψωση και την κάθοδο των πλευρών, δημιουργώντας υποπίεση κατά την εισπνοή και συνεπώς εισροή του αέρα στους (μηχανικά παθητικούς) πνεύμονες, λόγω της διαφοράς πίεσης από τον ατμοσφαιρικό αέρα. Η εκπνοή γίνεται παθητικά, με την επαναφορά του πνευμονικού όγκου στην αρχική του τιμή και εξίσωση των πιέσων.



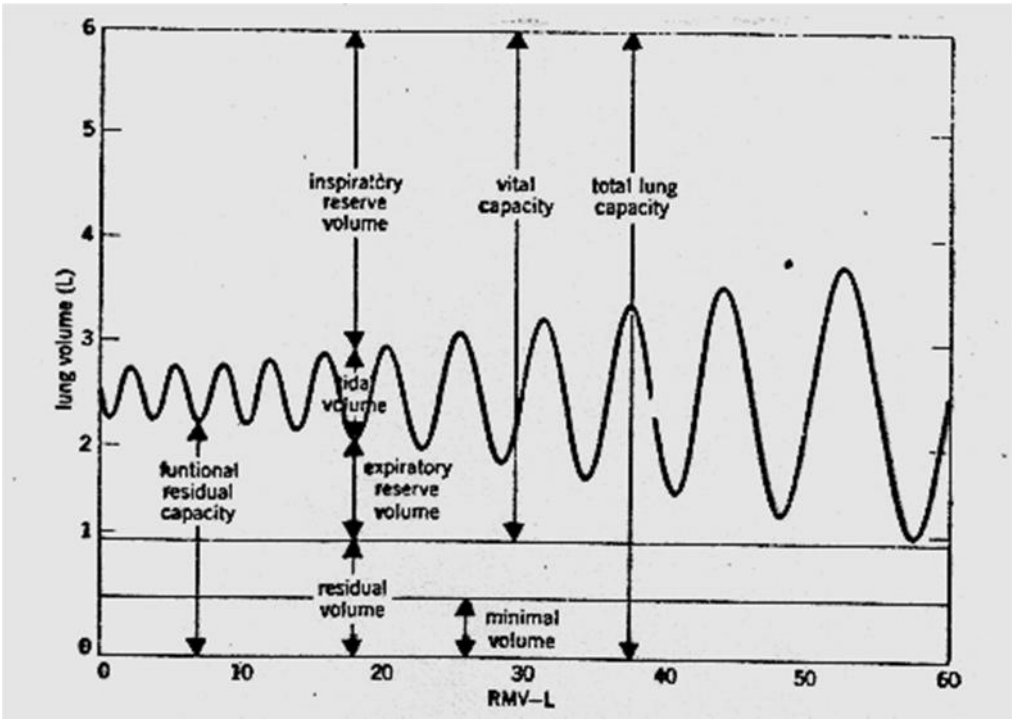
Εικόνα 4.1 *Σχηματική αναπαράσταση της Ανατομίας του Θώρακα και της Αναπνευστικής Λειτουργίας [1].*



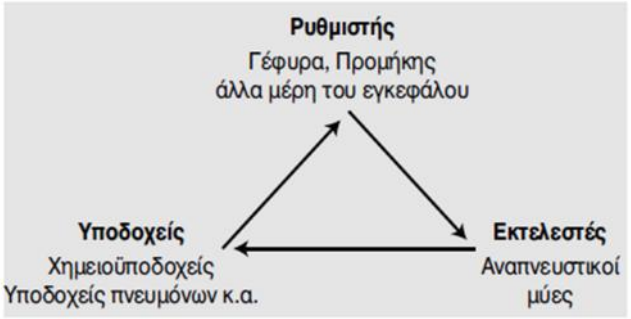
Εικόνα 4.2 *Οι τμηματικοί βρόγχοι κατά μέτωπον (αριστερά) και τα αντίστοιχα βρογχοπνευμονικά τμήματα του δεξιού πνεύμονα (δεξιά). Οι ονομασίες έχουν παραλειφθεί [2].*

Οι αεροφόροι οδοί περιλαμβάνουν τις ρινικές οδούς, τη στοματική κοιλότητα, το ανώτερο τμήμα του φάρυγγα, το λάρυγγα, την τραχεία, τους βρόγχους (κύριες αεροφόρες οδοί πνευμόνων) και τα βρογχιόλια, δηλαδή τις τελικές αεροφόρους οδούς των βρόγχων που καταλήγουν στις κυψελίδες, μέσα από τις οποίες κινείται ο αέρας προς και από τους πνεύμονες. Η ανατομική δομή του αναπνευστικού συστήματος διευκολύνει τόσο τη ροή του αέρα στους αεραγωγούς όσο και την ανταλλαγή των αερίων στην αναπνευστική ζώνη, διότι η απόσταση από τα τελικά βρογχιόλια έως τις κυψελίδες είναι μόνο 5 mm και η ανταλλαγή των αερίων γίνεται με απλή διάχυση. Η συνολική επιφάνεια διάχυσης είναι 50-100 m2 και αποτελείται από περίπου 300-700 εκατομμύρια κυψελίδες διαμέτρου 0.2 mm κατά μέσο όρο. Έχουμε ήδη αναφέρει τους

Αναπνευστικούς Όγκους και Χωρητικότητες στο Κεφάλαιο 3 και εδώ θα περιορισθούμε σε ένα γράφημα επανάληψης.



Εικόνα 4.3 *Οι ήδη αναφερθέντες στο Κεφάλαιο 3 Πνευμονικοί Όγκοι και Χωρητικότητες.*



Παράσταση του ελέγχου του αναπνευστικού συστήματος. Πληροφορίες από περιφερικούς υποδοχείς τροφοδοτούν τον κεντρικό ρυθμιστή. Η απάντησή του ενεργοποιεί τους εκτελεστές (αναπνευστικούς μύες). Με την αλλαγή του ρυθμού της αναπνοής, οι αναπνευστικοί μύες ελαττώνουν τη διεγερσιμότητα των υποδοχέων (αρνητική παλίνδρομη δράση).

Εικόνα 4.4 *Σχηματική απόδοση του ελέγχου του Αναπνευστικού Συστήματος [3], [4].*

Η μεταφορά του O_2 από την κυψελίδα στον αυλό του τριχοειδούς και το αίμα γίνεται μέσω μίας μεμβράνης πάχους 0.2 - 0.6 μm, η οποία αποτελείται από το επιθήλιο της κυψελίδας, τη βασική μεμβράνη του επιθηλίου, το διάμεσο χώρο, τη βασική μεμβράνη του ενδοθηλίου των τριχοειδών και το ενδοθήλιο των τριχοειδών. Το O_2 διαχέεται από την κυψελίδα προς το ερυθρό αιμοσφαίριο, όπου συνδέεται με την αιμοσφαιρίνη για να μεταφερθεί στους ιστούς, λόγω της διαφοράς της μερικής του πίεσης εκατέρωθεν της μεμβράνης, από τη μεγαλύτερη στη μικρότερη μερική πίεση.

Οι ομάδες των νευρικών κυττάρων, που ελέγχουν το ρυθμό και βάθος της αναπνοής, εδράζονται στη φαιά ουσία της γέφυρας και της ανώτερης μοίρας του προμήκους μυελού. Στο δικτυωτό σχηματισμό, στο κέντρο του προμήκους, εντοπίζονται εισπνευστικοί και εκπνευστικοί νευρώνες. Στο δικτυωτό σχηματισμό, στον προμήκη, εντοπίζονται:

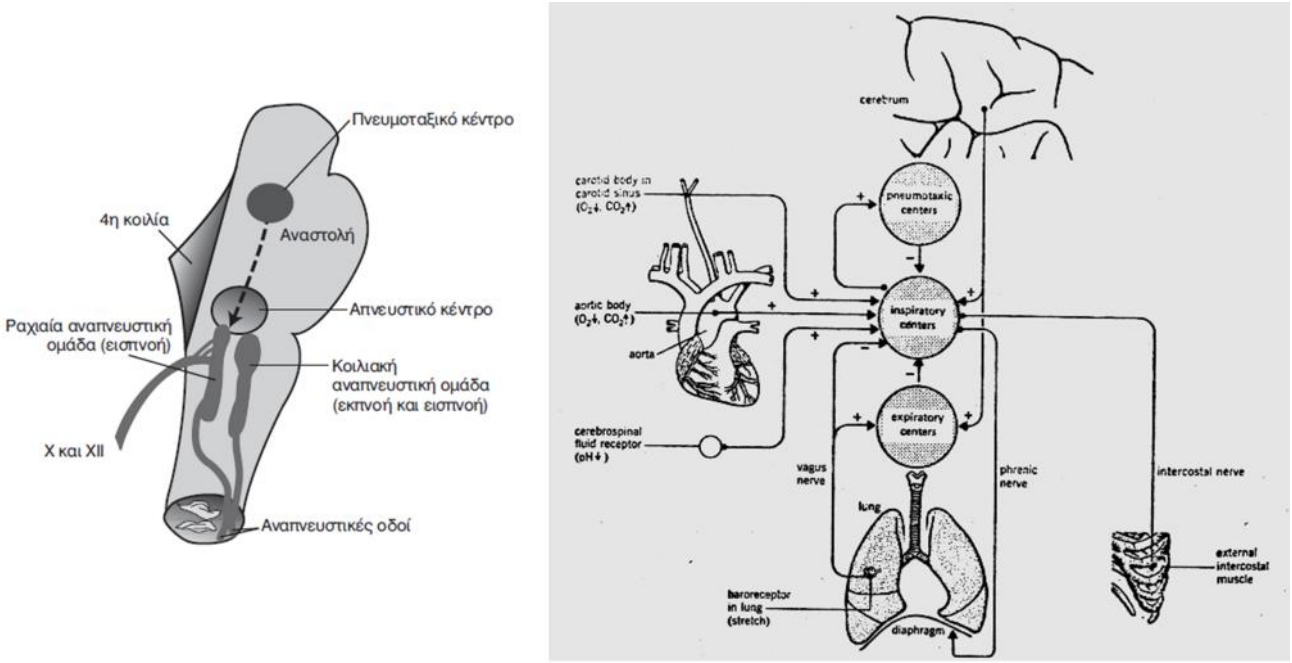
- Οι ραχιαίοι αναπνευστικοί πυρήνες, ο μονήρεις και οι παρακείμενοι αυτού πυρήνες, και το προ-Botzinger σύμπλεγμα, που οργανώνουν την εθελούσια βίαιη εκπνοή και αυξάνουν την ένταση της εισπνοής.
- Οι κοιλιακοί πυρήνες, όπως ο μονήρης, που οργανώνει, κυρίως, τις εισπνευστικές κινήσεις και τους χρόνους τους.

Οι κοιλιακοί πυρήνες, σε συνδυασμό με τους ραχιαίους, εποπτεύουν τόσο την εισπνοή, όσο και την εκπνοή. Οι κοιλιακοί νευρώνες επεκτείνονται σε απομακρυσμένες περιοχές και διεγείρουν είτε σπονδυλικούς αναπνευστικούς νευρώνες, κυρίως των μεσοπλευρίων και κοιλιακών μυών της αναπνοής, ή τους βοηθητικούς μύες που νευρώνονται από το πνευμονογαστρικό νεύρο, συμπεριλαμβανομένων και ανατομικών στοιχείων του λάρυγγος και του φάρυγγος. Λίγες ίνες από το σύμπλεγμα Botzinger εκτείνονται στους κοιλιακούς πυρήνες. Ο έλεγχος του ρυθμού της αναπνοής παραμένει ουσιωδώς άγνωστος, αν και πιθανολογείται ότι κύτταρα στο σύμπλεγμα Botzinger μπορεί να βηματοδοτούν την αναπνοή [4].

Το κέντρο της αναπνοής διακρίνεται στο εισπνευστικό κέντρο, στον προμήκη, στο εκπνευστικό κέντρο, στον προμήκη, το αναπνευστικό κέντρο στο κατώτερο και μέσο τμήμα της γέφυρας και το πνευμοταξικό κέντρο, στην άπω γέφυρα.

Το αναπνευστικό κέντρο δέχεται σήματα νευρικής, χημικής και ορμονικής φύσεως και ελέγχει το βάθος και το ρυθμό των αναπνευστικών κινήσεων του διαφράγματος και των άλλων αναπνευστικών μυών. Είναι πολύ ευαίσθητο σε μεταβολές στην $PaCO_2$, και στις μεταβολές του pH του αίματος.

Το προμηκικό κέντρο μπορεί, επίσης, να διεγερθεί με δύο άλλους τρόπους: Κατά τον πρώτο, από μείωση του pH, απότοκο μειώσεως του O_2, που συνεπάγεται παραγωγή γαλακτικού οξέος. Με την αύξηση του pH, ενεργοποιείται ένας μηχανισμός γνωστός ως εκτροπή Bohr, που γενικά ενεργοποιείται επί μεγάλης αυξήσεως της PaO_2 και της $PaCO_2$ [4].



Εικόνα 4.5 *Σχηματική απόδοση των εμπλεκομένων κέντρων του Νευρικού Συστήματος για τον έλεγχο του Αναπνευστικού Συστήματος και σχηματικό διάγραμμα της όλης Πνευμονικής Λειτουργίας [3].*

Οι παράμετροι αυτές δυσχεραίνουν τη δέσμευση O_2 και του CO_2 από την Hb. Με το δεύτερο τρόπο, η υποξαιμία ελέγχεται από τα καρωτιδικά και αορτικά σωμάτια, τα οποία εκπέμπουν κεντρομόλες ώσεις στον προμήκη, προς κατάλληλη αναπροσαρμογή του αερισμού.

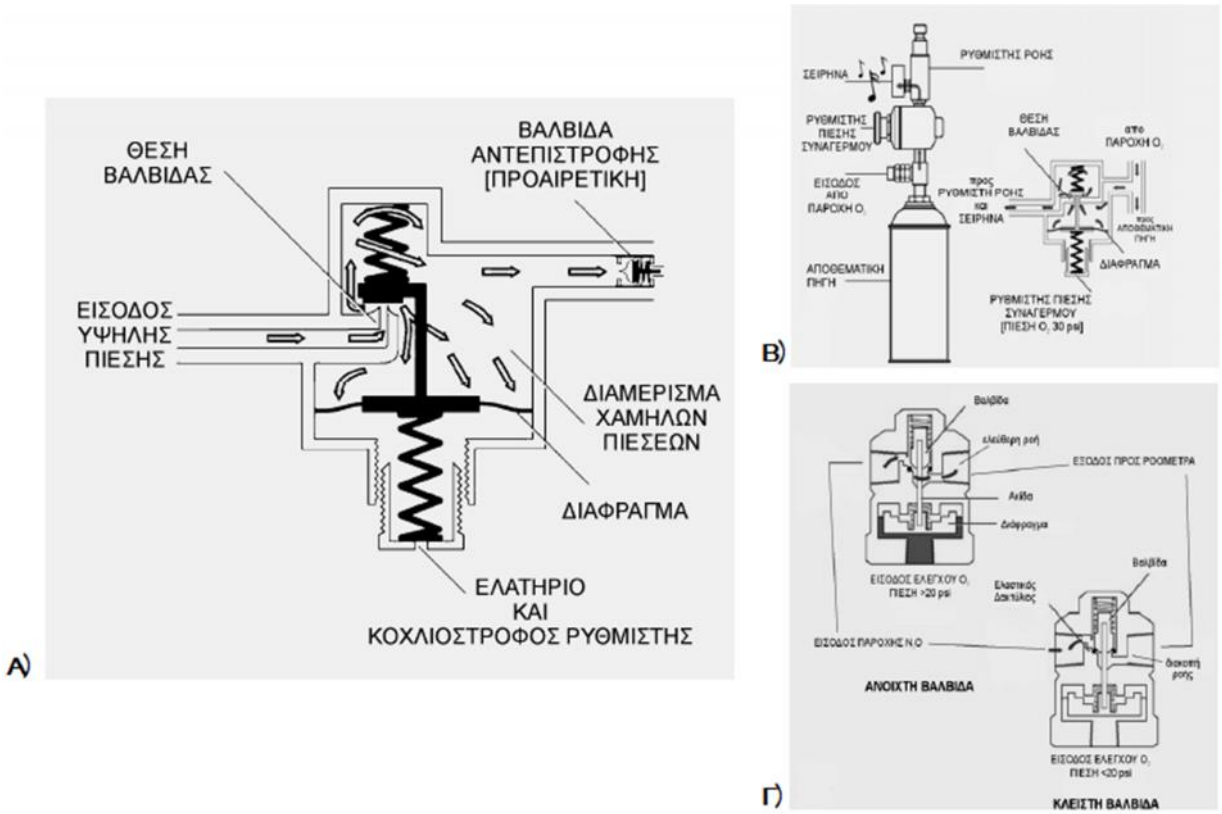
Το αναπνευστικό κέντρο δέχεται σήματα νευρικής, χημικής και ορμονικής φύσεως και ελέγχει το βάθος και το ρυθμό των αναπνευστικών κινήσεων του διαφράγματος και των άλλων αναπνευστικών μυών. Είναι πολύ ευαίσθητο σε μεταβολές στην $PaCO_2$, και στις μεταβολές του pH αίματος. Επί υγιών, η παρουσία αυξημένων επιπέδων CO_2 στο αίμα αποτελεί το βασικό ερέθισμα για τη διέγερση του αναπνευστικού κέντρου.

4.1.2. Οξυγονοθεραπεία

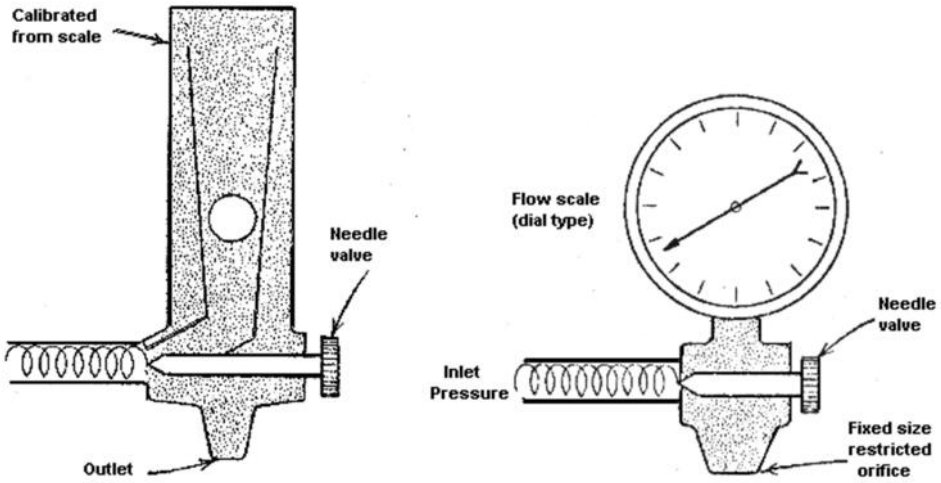
Με τον όρο αυτόν εννοούμε την χορήγηση οξυγόνου για την αγωγή καταστάσεων, που προκύπτουν από πνευμονία, πνευμονικό οίδημα, θρόμβωση των στεφανιαίων αγγείων κλπ. και οι οποίες χαρακτηρίζονται από ανεπάρκεια οξυγόνου.

Το οξυγόνο χορηγείται μέσω ρινικών καθετήρων, μάσκας, ειδικής «τέντας» ή θαλάμου οξυγόνου, ως εμπλουτισμένο μείγμα της τάξης του 70%, συνήθως μαζί με φάρμακα, υδρατμούς, άλλα αέρια (CO_2, He) ή και αναισθητικούς παράγοντες. Η οξυγονοθεραπεία πραγματοποιείται μέσω συσκευών και εξαρτημάτων όπως [5]:

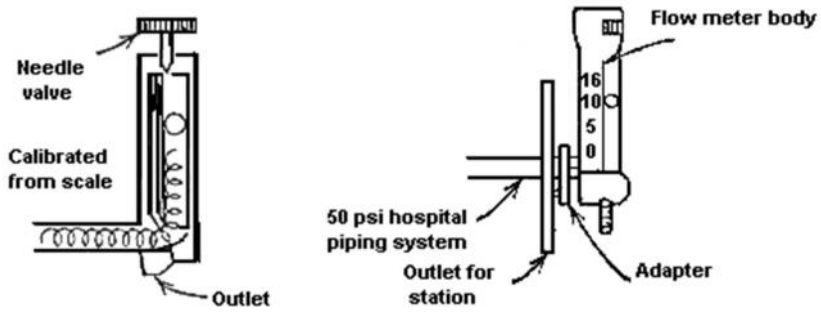
- Ρυθμιστές αερίων: χρησιμοποιούνται για τη μείωση της πίεσης των κυλίνδρων (φιαλών) των πεπιεσμένων αερίων, σε επίπεδο ασφαλείας (50 psi περίπου), μέσω θαλάμου ή θαλάμων με αντίστοιχο αριθμό βαλβίδων.
- Ροόμετρα: αποτελούνται από βαθμονομημένο σωλήνα, ο οποίος δείχνει τη ροή (παροχή) του οξυγόνου, μέσω ενός πλωτήρα (μπίλιας, κώνου κλπ.). Η παροχή ρυθμίζεται μέσω βελονοειδούς βαλβίδας και πολλές φορές περιλαμβάνεται και σύστημα εξισορρόπησης της δυναμικής πίεσης.
- Υγραντές: προσθέτουν υδρατμούς στο χορηγούμενο αέριο μείγμα, αφού αυτό προηγουμένως περάσει μέσα από αποστειρωμένο νερό, θερμοκρασίας συνήθως περί τους 40 °C, η οποία ελέγχεται θερμοστατικά.
- Νεφοποιητές: είναι μονάδες, οι οποίες διασπείρουν σταγονίδια στο χορηγούμενο αέριο, αξιοποιώντας είτε την αρχή Bernoulli, δημιουργώντας υποπίεση, η οποία μετατρέπει το υγρό σε υδρατμούς και σταγονίδια, είτε τη δυνατότητα δημιουργίας σταγονιδίων, μέσω της χρήσης υπερήχων (1.35 MHz).
- Συστήματα Χορήγησης, όπως ρινικοί καθετήρες από εύκαμπτο υλικό (22 – 35 % οξυγόνο), μάσκες που καλύπτουν τη μύτη και το στόμα και οι οποίες παρουσιάζουν κάποιους κινδύνους, σε περίπτωση διακοπής της παροχής και τέντες, στις οποίες απομακρύνονται (αντλούνται) τα εκπνεόμενα αέρια.



Εικόνα 4.6 *Α) Μειωτήρας πίεσης, Β) Συναγερμός απώλειας Ο2 και Γ) Βαλβίδα Ασφάλειας διακοπής παροχής Ν2Ο ή αέρα για ιατρική χρήση [6].*



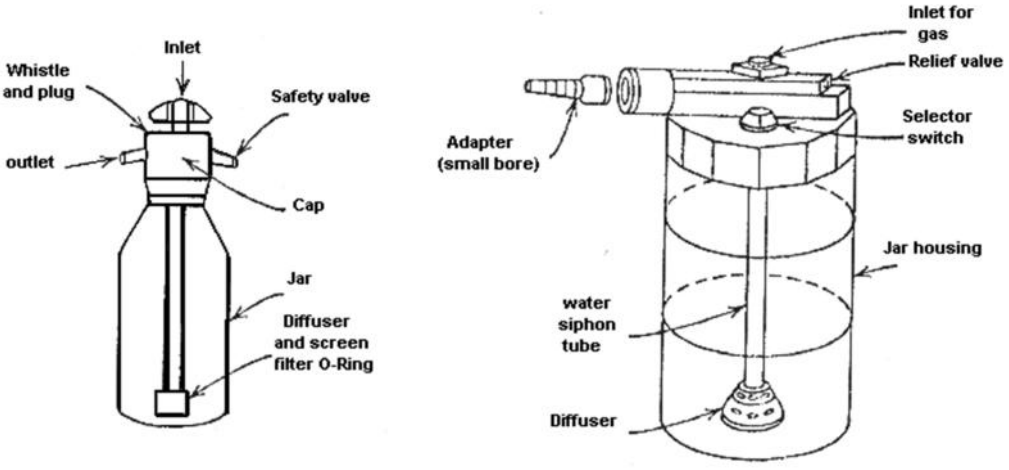
Εικόνα 4.7 *Ρυθμιστές ροής [7]: Χωρίς εξισορρόπηση κατά Thorpe (αριστερά), χωρίς εξισορρόπηση κατά Bourdon (δεξιά).*



Εικόνα 4.8 *Ρυθμιστές ροής με εξισορρόπηση της δυναμικής πίεσης [7]. Διακρίνονται οι βελονοειδείς βαλβίδες (needle valves).*

Αρκετοί ασθενείς, που πάσχουν π.χ. από Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) χρήζουν κατ' οίκον οξυγονοθεραπείας ή χρήσης μη επεμβατικού αερισμού.

Ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια, όταν δηλαδή π.χ. μετεγχειρητικά το PaO_2 < 60 mmHg με FiO_2 = 0.21, ο λόγος PaO_2/ FiO_2 < 300, ή SpO_2 < 90%, τότε ο ασθενής απαιτεί οξυγονοθεραπεία. Το PaO_2/FiO_2 είναι ο λόγος της μερικής πίεσης του αρτηριακού οξυγόνου PaO_2 προς το κλάσμα του εισπνεόμενου οξυγόνου, γνωστό και ως δείκτης Carrico.



Εικόνα 4.9 *Υγραντές με υγρά δέσμη (jet) της εταιρείας Ohio Medical (αριστερά) και με συνδυασμό δέσμης και φυσαλλίδων κατά Bennett (δεξιά) [8].*

4.1.3. Θεραπεία IPPB

Η Διακοπτόμενη (Διαλείπουσα) Θετικής Πίεσης Αναπνοή (Intermittent Positive Pressure Breathing, IPPB), είναι ένα υποβοηθούμενο αναπνευστικό σχήμα, κατά το οποίο οι πνεύμονες πληρούνται κατά τη διάρκεια της εισπνοής με θετική πίεση και μετά το πέρας της εφαρμογής της πίεσης, πραγματοποιείται παθητικά η εκπνοή [9].

Η IPPB χρησιμοποιεί ένα μηχανικό αναπνευστήρα για να δώσει μια ελεγχόμενη πίεση ενός αερίου μείγματος (αέρας, αέρας + O_2 κλπ.) για να βοηθήσει στον αερισμό ή την επέκταση των πνευμόνων, παρέχοντας έτσι ένα αυξημένο αναπνεόμενο όγκο, για τους ασθενείς που πάσχουν από μία ποικιλία πνευμονικών καταστάσεων. Οι διατάξεις IPPB χρησιμοποιούνται επίσης για τη χορήγηση εξαερωμένων (ατμοί ή σταγονίδια) φαρμάκων.

Η πρώιμη ευρεία εφαρμογή της IPPB έχει μειωθεί δραματικά σε ανταπόκριση με τις δημοσιευμένες εκθέσεις των πιο πρόσφατων κλινικών δοκιμών, που είτε αμφισβητούν τη χρησιμότητά τους ή τεκμηριώνουν τη ματαιότητα της μεθόδου, στην πρόληψη ή τη θεραπεία των πολλών παθήσεων, για τις οποίες συχνά συνταγογραφούνται. Τα αποτελέσματα της IPPB είναι βραχύβια, διαρκεί περίπου μια ώρα, και οι μακροπρόθεσμες συνέπειες δεν έχουν αξιολογηθεί επαρκώς.

Σε καμία κλινική μελέτη η IPPB δεν έχει αποδειχθεί να έχει σαφής κλινική αποτελεσματικότητα, από την άποψη της νοσηρότητας, της θνησιμότητας, ή της λειτουργίας των πνευμόνων, όταν χρησιμοποιείται είτε μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλους τρόπους.

Ωστόσο, η IPPB μπορεί να είναι χρήσιμη στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο αναπνευστικής ανεπάρκειας, λόγω της μειωμένης αναπνευστικής λειτουργίας, λόγω κυφωσκολίωσης ή νευρομυϊκών διαταραχών.
- Σε ασθενείς με οξύ σοβαρό βρογχόσπασμο ή επιδεινούμενη ΧΑΠ και οι οποίοι αδυνατούν να ανταποκριθούν σε άλλη συγκεκριμένη θεραπεία.
- Στη διαχείριση της ατελεκτασίας που δεν έχει βελτιωθεί με απλούστερη θεραπείες.

Το αναπνευστικό σχήμα IPPB ενδείκνυται σε περιπτώσεις βρογχίτιδας, βρογχοεκτασίας, άσθματος, πνευμονικού εμφυσήματος, διαταραχών του κεντρικού νευρικού συστήματος, χρονίων βρογχοπνευμονικών νόσων και σε μετεγχειρητικές καταστάσεις.

Οι στόχοι του σχήματος IPBB είναι:

- Υποβοήθηση πλέον ομοιογενούς αερισμού των πνευμόνων.
- Καλύτερη ανταλλαγή των αερίων O_2 και CO_2.
- Διάχυση αντιβιοτικών φαρμάκων.
- Παροχέτευση βρογχοπνευμονικών εκκρίσεων.
- Άσκηση των αναπνευστικών μυών.

Τα χορηγούμενα αέρια είναι πεπιεσμένος αέρας, οξυγόνο ή μείγματα οξυγόνου π.χ. με ήλιον.

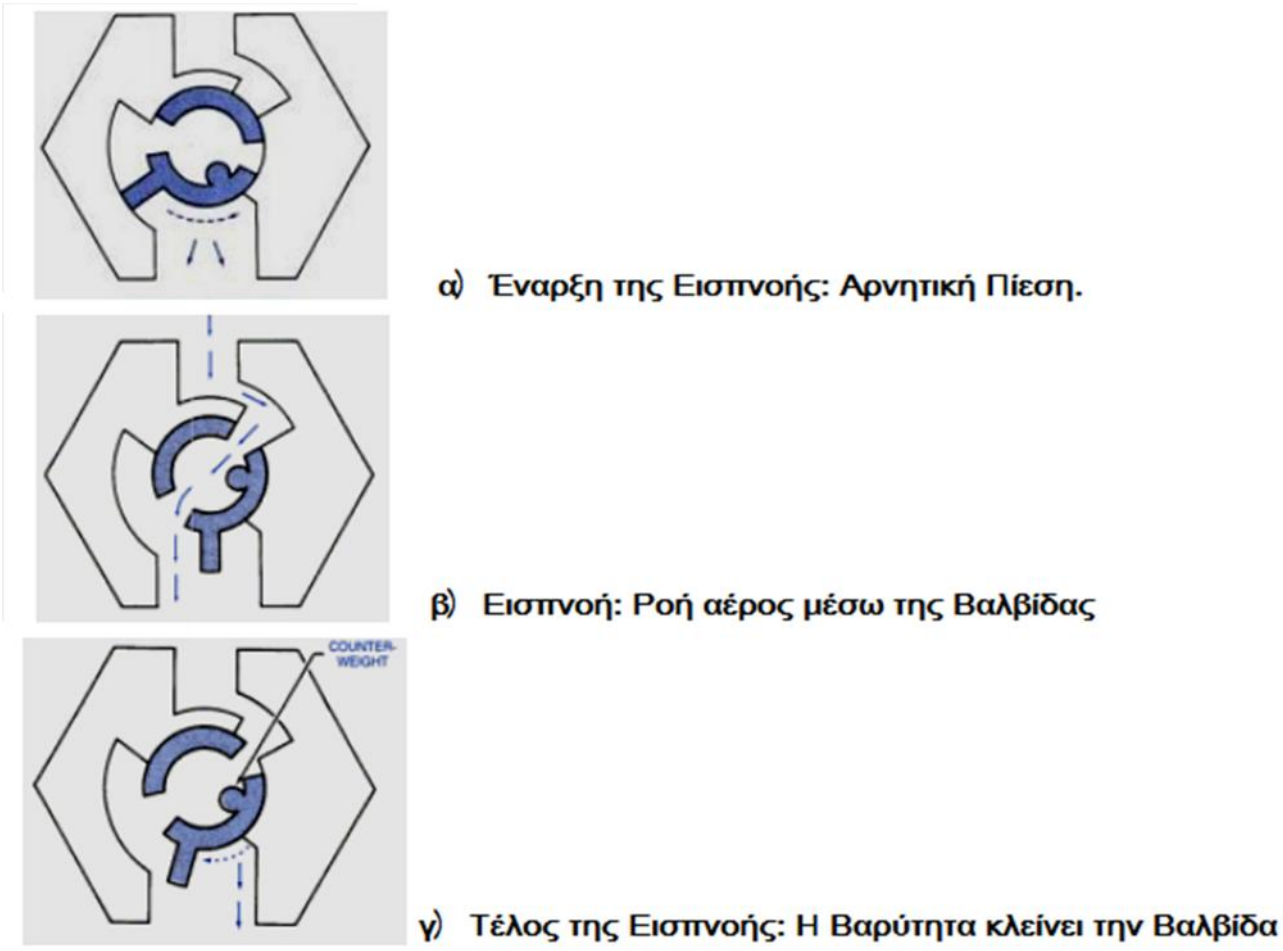
Πυρήνας του αναπνευστήρα IPPB είναι η βαλβίδα Bennett. Αυτή ελέγχει μια διακοπτόμενη θετική πίεση εισπνοής, η οποία υποβοηθά την πλήρωση των πνευμόνων. Η αναπνευστική προσπάθεια του ασθενούς (ρυθμός) ελέγχει την περίοδο ενεργοποίησης της βαλβίδας (assist mode).

Πεπιεσμένος αέρας 50 psi διοχετεύεται στη βαλβίδα Bennett, μέσω ενός ρυθμιζόμενου μείκτη. Από την κεντρική γραμμή εισόδου του αερίου, ένας ρυθμιστής χαμηλής πίεσης τροφοδοτεί τις εισόδους των διατάξεων ελέγχου ευαισθησίας, ρυθμού και εκπνοής, που εξασφαλίζουν τον έλεγχο θέσης της βαλβίδας Benett.

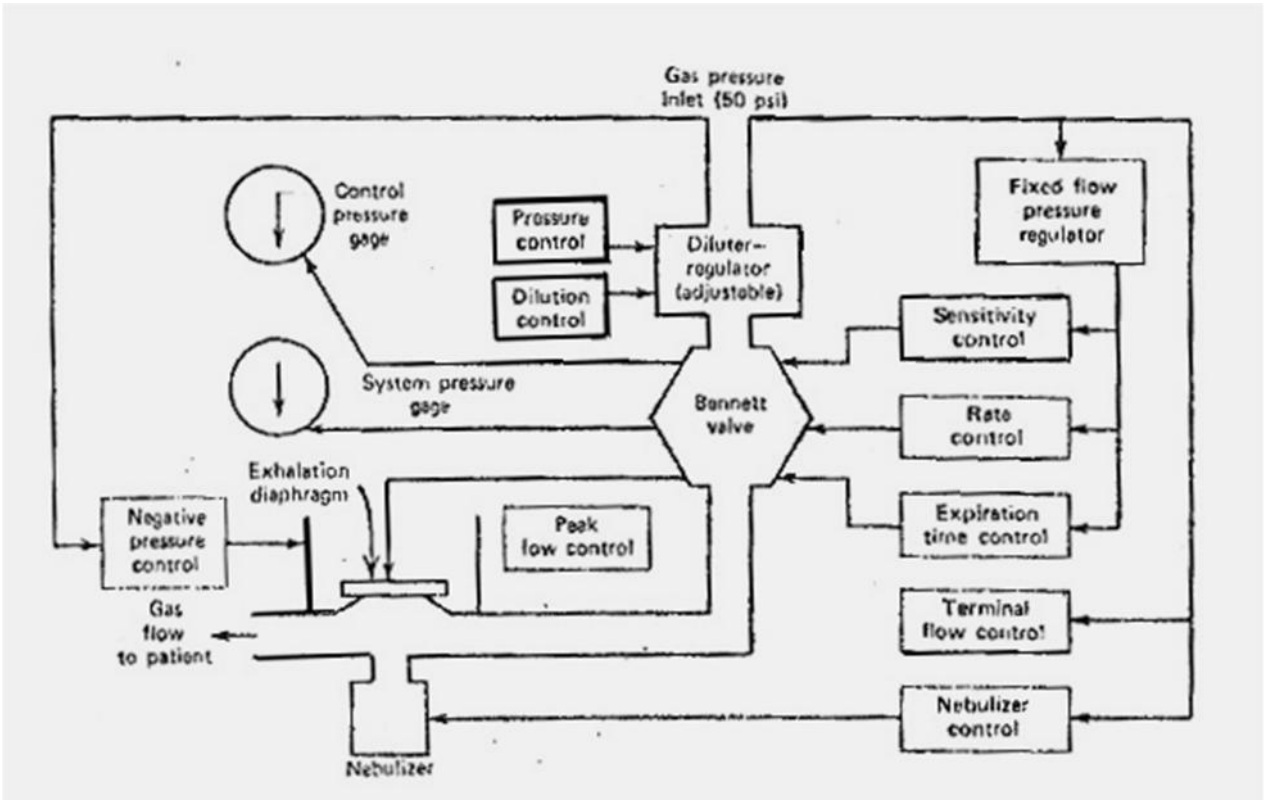
Η περιστρεφόμενη εσωτερική σφαίρα της βαλβίδας Benett, κλείνει κατά την διάρκεια της εκπνοής και ανοίγει το διάφραγμα εκπνοής, ώστε να ελευθερώσει τα εκπνεόμΈνα αέρια. Κατά την εισπνοή, το διάφραγμα κλείνει και η βαλβίδα ανοίγει ώστε να διοχετευθεί οξυγόνο και υδρατμούς από τον νεφοποιητή.

Η βασική μονάδα συνήθως εφοδιάζεται με ένα σπιρόμετρο, από το οποίο μπορεί κανείς να μετρήσει τον παρεχόμενο όγκο, καθώς και συστήματα συναγερμού ελαχίστου όγκου εισπνοής. Επίσης, προσαρμόζονται υγραντές, αναμείκτες οξυγόνου – αέρα, αντιβακτηριδιακά φίλτρα κλπ.

Εκτός από τους πνευματικά κινούμενους αναπνευστήρες, υπάρχουν και ηλεκτρονικά ελεγχόμενες μονάδες, οι οποίες χρησιμοποιούν μία διάταξη κινητήρα – αντλίας, η οποία οδηγεί φιλτραρισμένο αέρα ή άλλα μείγματα οξυγόνου, μέσω της βαλβίδας Benett, στον ασθενή.



Εικόνα 4.10 *Οι τρεις βασικές φάσεις του κύκλου της βαλβίδας Bennett [11].*



Εικόνα 4.11 *Λειτουργικό σχηματικό διάγραμμα και εσωτερική δομή της βαλβίδας Benett. Πηγή: Puritan – Bennett [11].*

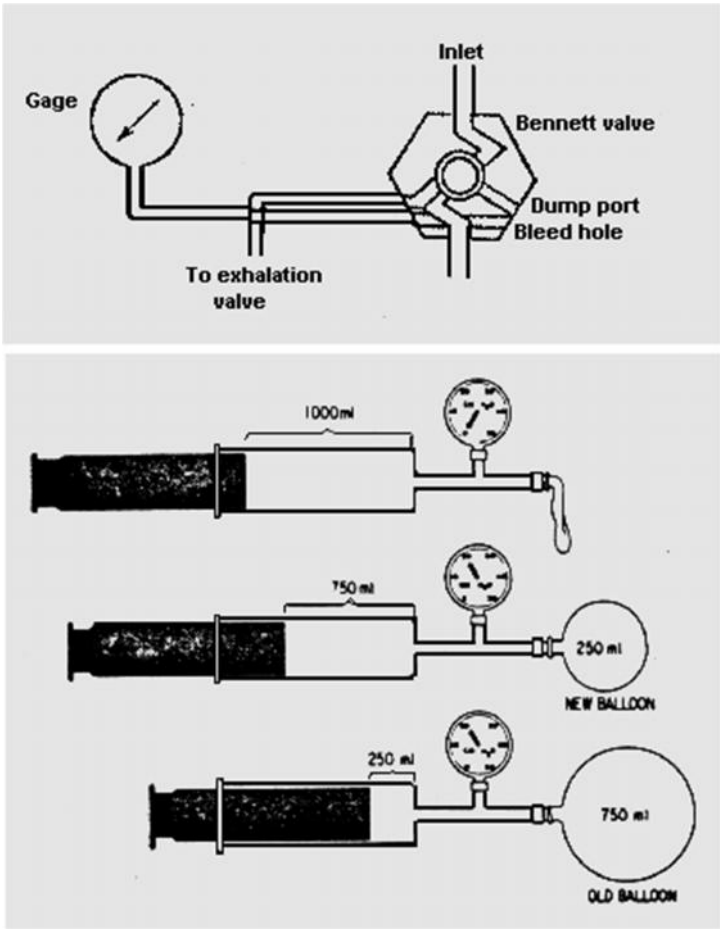
4.1.4. Τεχνητός Μηχανικός Αερισμός

Οι αναπνευστήρες, οι οποίοι πραγματοποιούν τεχνητό μηχανικό αερισμό των πνευμόνων, συνδέονται στις αεροφόρους οδούς του ασθενούς, για να αυξήσουν ή για να υποκαταστήσουν αυτόματα το φυσικό αερισμό των πνευμόνων του ασθενούς. Η σύνδεση πραγματοποιείται μέσω μάσκας, ενδοτραχειακού σωλήνα ή σωλήνα τραχειοστομίας [10].

Οι αναπνευστήρες αυτοί αποτελούνται από ένα σύστημα ελέγχου, το οποίο λειτουργεί ανεξάρτητα από τις αναπνευστικές προσπάθειες του ασθενούς, ένα σύστημα υποβοήθησης, το οποίο επαυξάνει ή υποβοηθά την εισπνοή του αυθορμήτως αναπνέοντος ασθενούς και ένα σύστημα ελέγχου της υποβοήθησης, το οποίο υποβοηθά ή/και ελέγχει.

Διακρίνουμε δύο βασικές κατηγορίες αναπνευστήρων [12]:

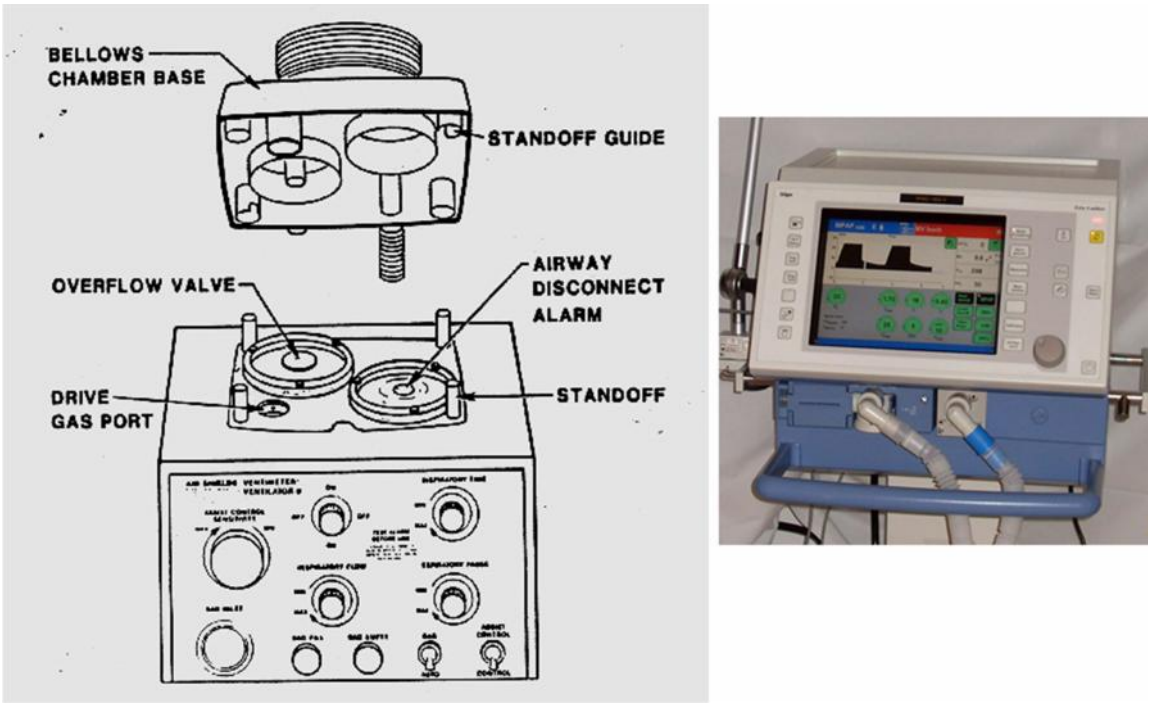
- Τους αναπνευστήρες πίεσης, οι οποίοι συνεχίζουν να παρέχουν αέριο στους πνεύμονες του ασθενούς, μέχρι να επιτευχθεί μία προκαθορισμένη πίεση, οπότε σταματά η εισπνοή και αρχίζει η εκπνοή. Οι μονάδες αυτές διατηρούν καλό αερισμό, όταν το σύστημα παρουσιάζει μικρές διαρροές, αλλά εξισορροπούν δύσκολα τυχόν αποφράξεις του κυκλώματος.
- Τους αναπνευστήρες όγκου, οι οποίοι επιτρέπουν τη διατήρηση σταθερής παροχής (όγκου ανά μονάδα χρόνου), ακόμα και όταν εμφανίζονται μεταβολές στην πνευμονική προσαρμογή και την αντίσταση των αεροφόρων οδών. Παράλληλα, είναι δυνατή η τοποθέτηση βαλβίδων ασφαλείας, για μέγιστη προκαθοριζόμενη πίεση. Αυτές οι μονάδες, διατηρούν σταθερό τον όγκο εισπνοής, σε περίπτωση μερικής απόφραξης, αλλά δεν εξισορροπούν επαρκώς, σε περίπτωση διαρροών.



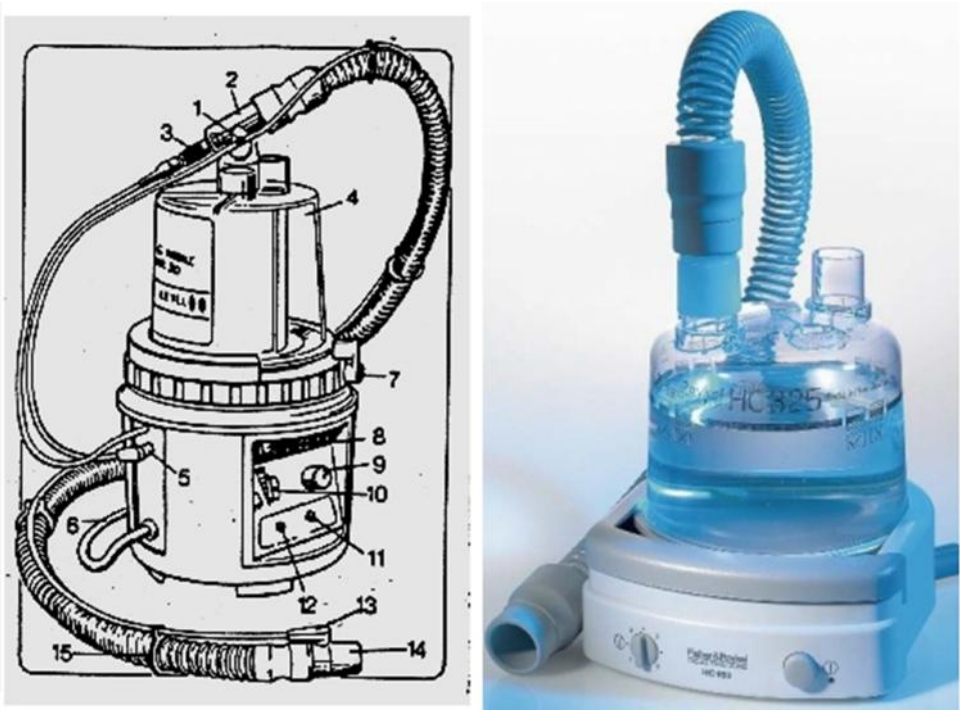
Εικόνα 4.12 *Σύγκριση γεννήτριας πίεσης ή όγκου (εξομοίωση αναπνευστήρα πίεσης και όγκου). Ανάλογα με την αντίσταση του μπαλονιού (π.χ. καινούργιο ή παλιό), το οποίο εξομοιώνει τη διαφορετική αντίσταση των πνευμόνων, αποκτά διαφορετικό όγκο, για να επικρατήσει η ίδια πίεση στο σύστημα ή για να επιτευχθεί ο ίδιος όγκος, απαιτείται διαφορετική πίεση στο σύστημα [10].*

Ο κύκλος μπορεί να εκτείνεται από εισπνοή σε εκπνοή ή αντίστροφα και τα όρια ασφαλείας μπορεί να είναι πίεση, όγκος ή χρόνος, ανάλογα με τον τύπο του αναπνευστήρα.

Οι αναπνευστήρες πίεσης χρησιμοποιούνται συνήθως για ασθενείς με άπνοια, που χρειάζονται υποβοηθούμενο αερισμό και ασθενείς με αυξημένη αντίσταση των αεροφόρων οδών. Οι αναπνευστήρες όγκου χρησιμοποιούνται κυρίως για ασθενείς, οι οποίοι μπορούν να ξεκινήσουν με δικές τους δυνάμεις την εισπνοή, αλλά και σε μεγάλη κλίμακα, ως αναπνευστήρες σε αναισθησιολογικά συγκροτήματα.



Εικόνα 4.13 *Αριστερά: Σχηματική αναπαράσταση ενός τυπικού απλού Πνευματικού Αναπνευστήρα του Εργαστηρίου BIT. Δεξιά: Σύγχρονος Αναπνευστήρας ΜΕΘ Respirator «Evita 4» [15].*

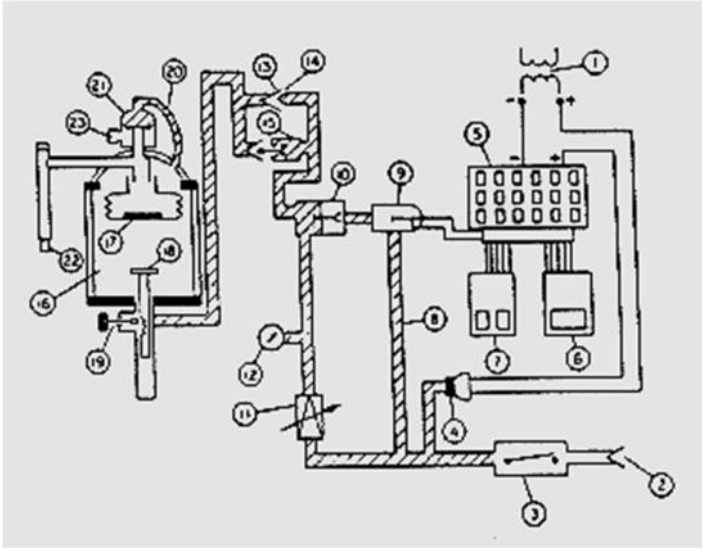


Εικόνα 4.14 *Δεξιά: Σχηματική αναπαράσταση ενός Τυπικού Υγραντήρα Εξάτμισης για Πνευματικό Αναπνευστήρα του Εργαστηρίου BIT. Αριστερά: Τυπικός εμπορικά διαθέσιμος Υγραντήρας [16].*

Οι αναπνευστήρες πλήρους τεχνητού μηχανικού αερισμού συνήθως συνδυάζουν την πνευματική κίνηση με οξυγόνο ή φιλτραρισμένο αέρα, ελεύθερο σκόνης και υγρασίας, με ηλεκτρικά κυκλώματα ελέγχου και οδήγησης και κίνησης, διαιρούνται δε σε δύο βασικά τμήματα: το κουτί ελέγχου και το φυσητήρα (bellows). Στο κουτί ελέγχου περιέχονται τα εξαρτήματα, τα οποία ενοποιούν την πνευματική και ηλεκτρική συνιστώσα, ώστε να οδηγήσουν το φυσητήρα και παρέχουν την δυνατότητα αμέσου ελέγχου των ακολούθων λειτουργιών [13], [14].

- Αναπνευστικός ρυθμός.
- Λόγος εισπνοής / εκπνοής (I/E).
- «Στεναγμός» (sigh), βαθειά εισπνοή.
- Έλεγχος ροής αερίου.
- Περιοριστής πίεσης.
- Συναγερμοί.

Τα ηλεκτρονικά κυκλώματα στο κουτί ελέγχου συνδέονται με τα αντίστοιχα πνευματικά και στην ουσία είναι σωληνοειδείς βαλβίδες οι οποίες διοχετεύουν διάφορους όγκους οξυγόνου, ώστε να καθίσταται επιλέξιμη η επιθυμητή ροή. Τα συστήματα συναγερμού περιλαμβάνουν αισθητήρια ροής, όγκου εισπνοής, πίεσης οξυγόνου και αεροφόρων οδών κλπ.



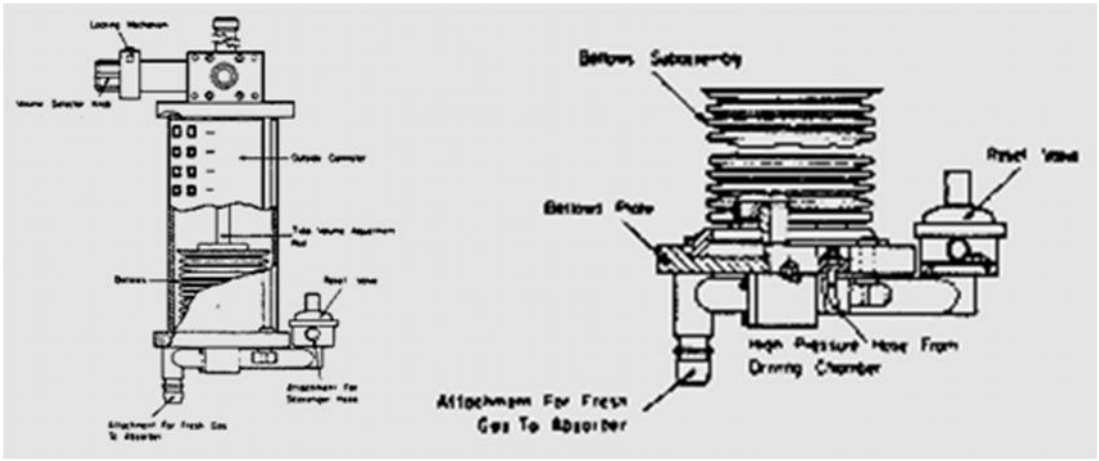
Εικόνα 4.15 *. Σχηματικό διάγραμμα αναπνευστήρα Αναισθησιολογικού Συστήματος. Πηγή: Draeger AG [6], [17].*

Το σύστημα του φυσητήρα, το οποίο είναι απαραίτητητο για τις περιπτώσεις εκείνες, στις οποίες ο αναπνευστήρας χρησιμοποιείται σε συνεργασία με αναισθησιολογικό μηχάνημα ή που ο αναπνευστήρας είναι ενσωματωμένος σε αναισθησιολογικό μηχάνημα, που είναι και η πιο συνηθισμένη περίπτωση, μπορεί να θεωρηθεί ως αποτελούμενο, από δύο ξεχωριστά υποσυστήματα [17]:

- Ένα πρώτο υποσύστημα σχηματίζει το μείγμα των αναισθητικών αερίων για τον ασθενή, το οποίο περιέχται μέσα στο φυσητήρα.
- Ένα άλλο υποσύστημα σχηματίζει το οξυγόνο ή ο φιλτραρισμένος αέρας, ο οποίος αποτελεί την κινητήρια δύναμη για τον αναπνευστήρα, που περιέχεται ανάμεσα στο εξωτερικό πτυχωτό τοίχωμα του φυσητήρα και το εσωτερικό τοίχωμα του δοχείου που περιέχει τον φυσητήρα.

Ο φυσητήρας μπορεί να πληρωθεί, κατά την φάση της εκπνοής, με αναισθητικό αέριο, με δύο τρόπους:

- Από την βάση του δοχείου (ανερχόμενος φυσητήρας, ascending bellows).
- Από το καπάκι του δοχείου (κατερχόμενος ή εξαρτώμενος φυσητήρας, descending /hanging bellows).



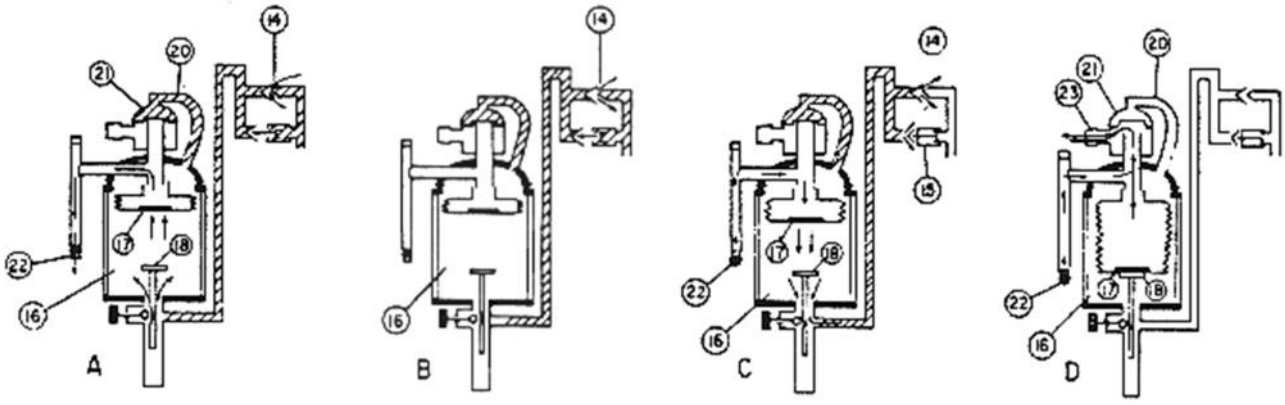
Εικόνα 4.16 *Δομή συστήματος ανερχομένου φυσητήρα, μέσα στο δοχείο. Η ράβδος ρύθμισης όγκου εισπνοής (tidal volume adjustment rod) περιορίζει τη διαδρομή του φυσητήρα. Στη βάση του δοχείου διακρίνεται η τροφοδοσία του κινητηρίου οξυγόνου ή πεπιεσμένου αέρα, μέσω της βαλβίδας ανακούφισης (driving chamber & relief valve). Πηγή: Draeger A.G.[6].*

Ο ανερχόμενος φυσητήρας δεν θα πληρωθεί παρά μόνον όταν το κύκλωμα του ασθενούς είναι εντάξει, προσφέροντας ένα χαρακτηριστικό ασφαλείας, το οποίο επιτρέπει την ανίχνευση τυχόν αποσύνδεση στο κύκλωμα.

Ένας αναπνευστήρας με κατερχόμενο φυσητήρα, θα εξακολουθήσει να πραγματοποιεί τον κύκλο του, σε περίπτωση αποσύνδεσης, διότι ο αέρας του δωματίου μπορεί να εισέλθει στο κύκλωμα του ασθενούς και να πληρώσει το φυσητήρα, καθώς κατέρχεται, λόγω βαρύτητας.

Τυχόν εμφάνιση οπής στα τοιχώματα του φυσητήρα, θα επιτρέψει την είσοδο του κινητήριου οξυγόνου ή πεπιεσμένου αέρα, από τον χώρο ανάμεσα στο δοχείο και το φυσητήρα.

Για κλειστά κυκλώματα αναισθησίας ή τεχνικές χαμηλής ροής αναισθητικού μείγματος, ο ανερχόμενος φυσητήρας είναι η ασφαλέστερη λύση [9]. Στη συνέχεια θα περιγραφεί ένας τυπικός κύκλος ενός αναπνευστήρα αναισθησιολογικού μηχανήματος.



Εικόνα 4.17 *Σχηματική παράσταση ενός πλήρους (A - D) αναπνευστικού κύκλου [6].*

Οι ρυθμοί ροής των αναισθητικών αερίων, καθορίζονται αρχικά από τα αντίστοιχα ροόμετρα της αναισθησιολογικής συσκευής. Στη συνέχεια, ρυθμίζονται ο αναπνευστικός, ο αναπνευστικός όγκος, ο ρυθμός ροής και ο λόγος εισπνοής/εκπνοής I/E. Ο φυσητήρας συνδέεται στο κύκλωμα και το εσωτερικό του πληρώνεται με αναισθητικό μείγμα. Οι διακόπτες ενεργοποιούν το ηλεκτρονικό κύκλωμα και επιτρέπουν στο οξυγόνο από την εγκατάσταση ιατρικών αερίων να εισέλθει στο πνευματικό κύκλωμα. Η σωληνοειδής βαλβίδα ρυθμίζεται τότε αυτομάτως, ώστε να ανοίγει, οδηγούμενη από το ηλεκτρονικό κύκλωμα.

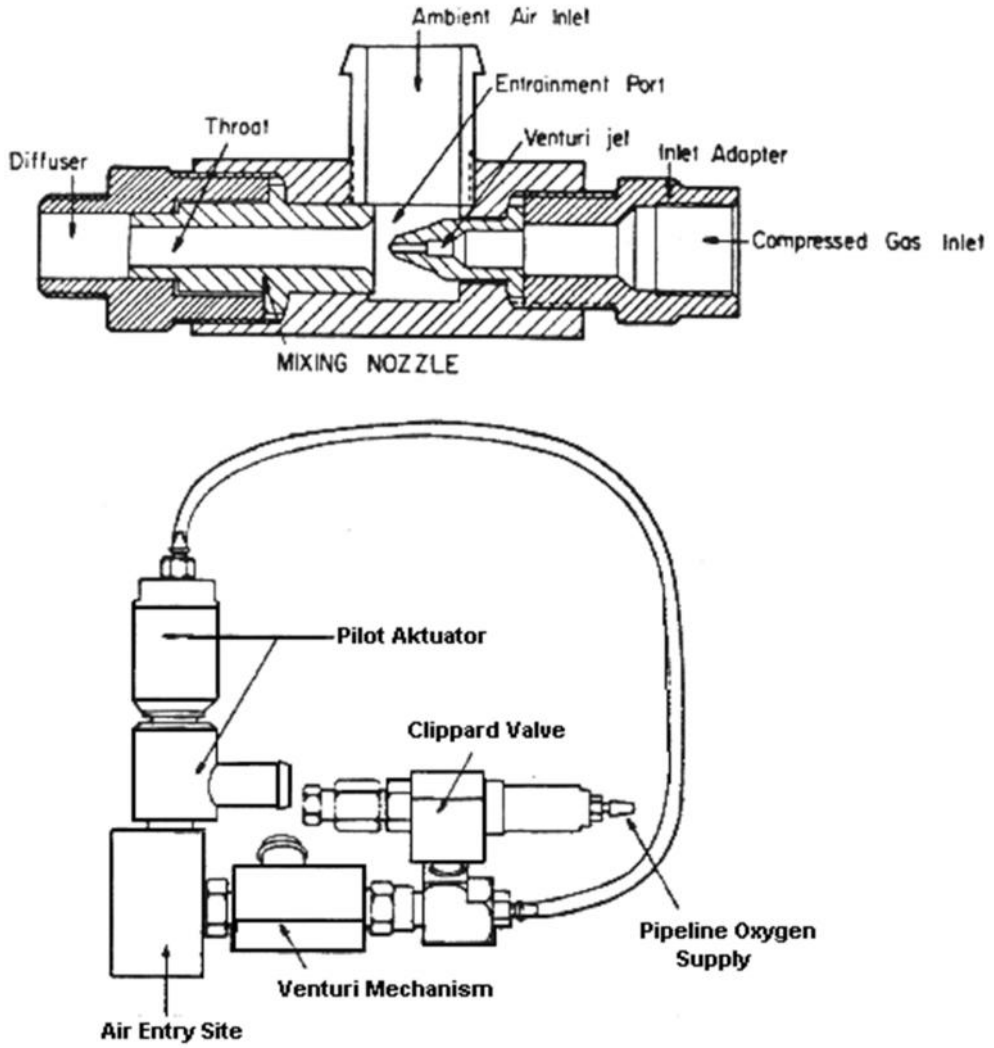
Ο αναπνευστικός κύκλος αρχίζει, μόλις η σωληνοειδής βαλβίδα ανοίξει και οξυγόνο (50 psi) αρχίζει να ρέει προς το θάλαμο του φυσητήρα, δηλαδή το χώρο ανάμεσα στο εξωτερικό τοίχωμα του φυσητήρα και το εσωτερικό τοίχωμα του δοχείου. Το κινητήριο αέριο (οξυγόνο ή φιλτραρισμένος πεπιεσμένος αέρας), ρέει διαμέσου του ρυθμιστή, της βαλβίδας ελέγχου και καταλήγει στον εισαγωγέα.

Η πίεση από τον εισαγωγέα κλείνει τον ενεργοποιητή (pilot actuator). Καθώς το κινητήριο αέριο διέρχεται μέσω του εισαγωγέα, εισάγει και αέρα από το περιβάλλον (φαινόμενο Venturi) και το συνδυασμένο αυτό αέριο ρέει μέσα στο θάλαμο του φυσητήρα.

Η αυξανόμενη πίεση από το κινητήριο αέριο, μέσα στο θάλαμο του φυσητήρα, αναγκάζει το φυσητήρα να να σηκωθεί και το αναισθητικό αέριο μέσα από το φυσητήρα, ρέει μέσα στο αναπνευστικό κύκλωμα.

Η αύξηση της πίεσης μέσα στο θάλαμο του φυσητήρα, μεταφέρεται μέσω της οδηγού γραμμής στην ανακουφιστική βαλβίδα. Η ανακουφιστική βαλβίδα υποκαθιστά τη βαλβίδα pop-off. Κατά τη διάρκεια της εισπνοής, η ανακουφιστική βαλβίδα παραμένει κλειστή, εκτός εάν η πίεση στο θάλαμο του φυσητήρα, υπερβεί μια προκαθορισμένη πίεση, συνήθως 65 cm H_2O.

Η αναπνευστική παύση πραγματοποιείται αφού ο φυσητήρας φθάσει στη μέγιστη απόκλιση και πριν αρχίσει να κινείται προς τα κάτω. Κατά τη διάρκεια της αναπνευστικής παύσης, το περίσσευμα του κινητήριου αερίου στο θάλαμο του φυσητήρα εξέρχεται μέσω της οπής εισόδου.



Εικόνα 4.18 *Λεπτομέρειες του εισαγωγέα (injector) και του ενεργοποιητή (pilot actuator) του αναπνευστήρα ενός αναισθησιολογικού μηχανήματος. Πηγή: Draeger A.G. [6].*

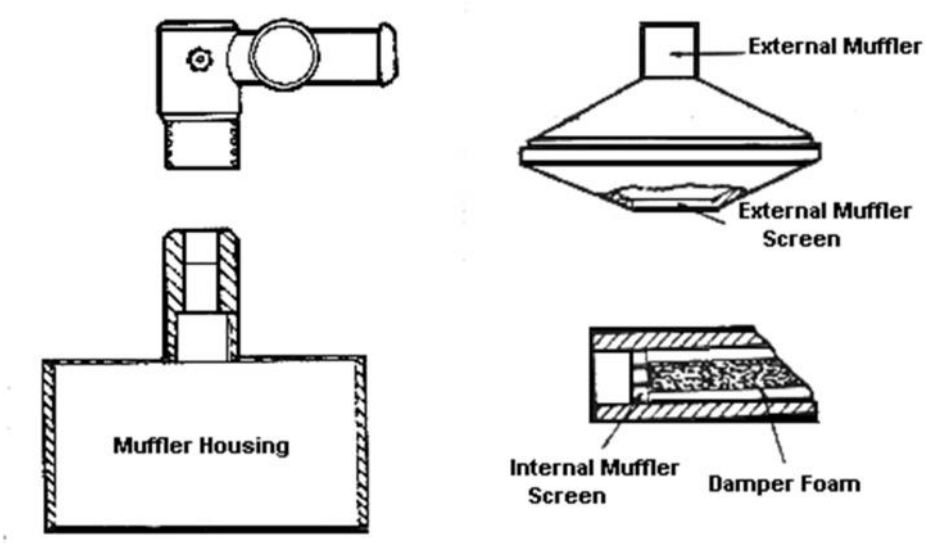
Ο κύκλος εκπνοής αρχίζει, καθώς η σωληνοειδής βαλβίδα απενεργοποιείται από το ηλεκτρονικό κύκλωμα, κλείνει το πνευματικό κύκλωμα και εμποδίζει το οξυγόνο να περάσει πέραν της βαλβίδας ελέγχου. Αυτό οδηγεί σε άμεση πτώση της πίεσης στο στόμιο του εισαγωγέα, γεγονός που επιτρέπει το άνοιγμα του ενεργοποιητή.

Όλο το κινητήριο αέριο στο θάλαμο του φυσητήρα εκτονώνεται μέσω του ενεργοποιητή και της οπής εισόδου του εισαγωγέα μέσα στην καλύπτρα (muffler), που είναι μια διάταξη, η οποία φιλτράρει τον αέρα του

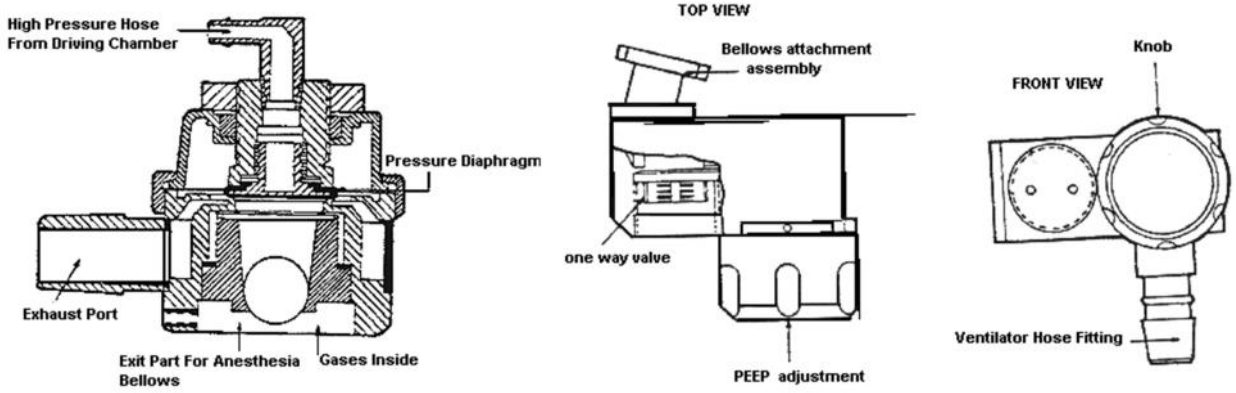
περιβάλλοντος, που εισέρχεται στην οπή εισόδου και χρησιμεύει ως εξοδος για το κινητήριο αέριο στο θάλαμο του φυσητήρα. Καθώς η πίεση μέσα στο θάλαμο του φυσητήρα φθάνει την ατμοσφαιρική, ο φυσητήρας κατεβαίνει λόγω βαρύτητας και γεμίζει με τα αναισθητικά αέρια, που υπάρχουν στο αναπνευστικό κύκλωμα.

Όταν ο φυσητήρας ηρεμήσει, επάνω στην επιφάνεια του συστήματος ρύθμισης του όγκου εισπνοής, ανοίγει η ανακουφιστική βαλβίδα και τα εκπνευσθέντα από τα ασθενή αέρια, καθώς και η περίσσεια της ροής φρέσκου μείγματος αναισθητικών αερίων, εκτονώνονται από το εσωτερικό του φυσητήρα, προς το σύστημα απομάκρυνσης-εξουδετέρωσης (scavenging interface).

Συνοψίζοντας, επισημαίνουμε οτι το κινητήριο αέριο, συνήθως πεπιεσμένος αέρας και σπανιότερα οξυγόνο, λόγω κόστους, εξέρχεται στον περιβάλλοντα χώρο και δεν εισέρχεται στο εσωτερικό του φυσητήρα. Η περίσσεια του μείγματος αερίων, από τα ροόμετρα της αναισθησιολογικής συσκευής και τα εκπνεόμενα αέρια, από τον ασθενή, εξέρχονται στο σύστημα εξουδετέρωσης.



Εικόνα 4.19 *Λεπτομέρειες της καλύπτρας φιλτραρίσματος (muffler), του αναπνευστήρα ενός αναισθησιολογικού μηχανήματος. Πηγή: Draeger A.G. [6].*



Εικόνα 4.20 *Αριστερά: Ανακουφιστική βαλβίδα (relief valve) του αναπνευστήρα ενός αναισθησιολογικού μηχανήματος. Σχηματική παράσταση μιάς βαλβίδας PEEP, η οποία συνδέεται στο φυσητήρα του αναπνευστήρα Πηγή: Draeger A.G.[6].*

Σε ορισμένες περιπτώσεις, απαιτείται η τοποθέτηση βαλβίδων μέγιστης τελικής πίεσης εκπνοής (Peak End-Expiratory Pressure, PEEP) στο σκέλος εκπνοής του κυκλώματος αναισθησίας του ασθενούς. Οι βαλβίδες αυτές, συνήθως είναι μαγνητικές και ρυθμίζονται για τιμές πίεσης από 0 - 20 cm H_2O.

Οι βαλβίδες PEEP προσφέρουν προστασία απέναντι σε υπερβολικές αυξήσεις της ενδοθωρακικής πίεσης, η οποία μπορεί να προκύψει, γιατί πρακτικά, ο μηχανικός αερισμός αντικαθιστά τη φυσιολογική αρνητική ενδοθωρακική πίεση με μία θετική ενδοθωρακική πίεση [18].

Ορισμένα πρακτικά τεχνικά χαρακτηριστικά και απαιτήσεις των αναπνευστήρων πλήρους τεχνητού μηχανικού αερισμού, είναι τα ακόλουθα:

- Κατανάλωση οξυγόνου (ή πεπιεσμένου αέρα), ως κινητηρίου οξυγόνου 6 - 22 l/min.
- Όγκος βαθέως αερισμού «στεναγμού» (sigh) περίπου 150% του όγκου εισπνοής, μέχρι 1.6 l, ανά 64 κύκλους (6 - 7 min).
- Απαιτείται συχνός καθαρισμός των φυσητήρων ή χρήση αναλώσιμων φυσητήρων, οι οποίοι αντικαθίστανται ανά 24 ώρες ή ανά ασθενή.
- Απαιτείται σχολαστικός καθαρισμός, απολύμανση ή/και αποστείρωση των επί μέρους τμημάτων ανά τρίμηνο, ώστε να αποφεύγονται οι κίνδυνοι ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων.
- Απαιτείται συχνός έλεγχος διαρροών του αναπνευστικού κυκλώματος και του φυσητήρα (οπές), καθώς και έλεγχοι των ηλεκτρονικών κυκλωμάτων των γειώσεων και των ηλεκτρομαγνητικών αλληλεπιδράσεων από άλλες πηγές διαταραχών [ECRI, 1979].
- Οι στατιστικά συχνότερα εμφανιζόμενες βλάβες και δυσλειτουργίες παρουσιάζονται στο αναπνευστικό κύκλωμα (40%), στα μηχανικά μέρη (14%), στα ηλεκτρονικά κυκλώματα (14%) και στα συστήματα ελέγχου και συναγερμών (14%) [Feeley, 1982].

4.1.5. Άλλες μέθοδοι Μηχανικού Αερισμού

Η μέθοδος CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) δυλαδή μέθοδος συνεχούς θετικής πίεσης αεραγωγών, είναι μια μορφή θετικής πίεσης αερισμού, στον οποίο εφαρμόζεται ήπια πίεση του αέρα σε συνεχή βάση για να κρατήσει τους αεραγωγούς συνεχώς ανοικτούς, σε έναν ασθενή που είναι σε θέση να αναπνέει αυθόρμητα. Είναι μια εναλλακτική λύση σε θετική τελοεκπνευστική πίεση (PEEP). Και οι δύο τρόποι κρατούν κυψελίδες των πνευμόνων ανοιχτές και έτσι αξιοποιούν μεγαλύτερο μέρος της επιφάνειας του πνεύμονα για τον αερισμό. Αλλά, ενώ το PEEP αναφέρεται σε συσκευές που επιβάλλουν θετική πίεση μόνο στο τέλος της εκπνοής, οι συσκευές CPAP εφαρμόζουν σταθερή θετική πίεση αεραγωγού σε όλη τη διάρκεια του κύκλου αναπνοής. Έτσι, ο ίδιος ο αναπνευστήρας κατά τη διάρκεια της CPAP, δεν παρέχει πρόσθετη πίεση πάνω από το επίπεδο ρύθμισης του CPAP, και οι ασθενείς πρέπει να αναπνέουν μόνοι τους.

Η μέθοδος CPAP συνήθως χρησιμοποιείται για τους ανθρώπους που έχουν αναπνευστικά προβλήματα, όπως η άπνοια του ύπνου. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία πρόωρων βρεφών, των οποίων οι πνεύμονες δεν έχουν ακόμη αναπτυχθεί πλήρως. Για παράδειγμα, οι γιατροί μπορούν να χρησιμοποιούν CPAP σε βρέφη με σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας. Συνδέεται με μια μείωση στη συχνότητα εμφάνισης βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας. Σε ορισμένα πρόωρα βρέφη των οποίων οι πνεύμονες δεν έχουν αναπτυχθεί πλήρως, η μέθοδος CPAP βελτιώνει την επιβίωση και μειώνει την ανάγκη για θεραπεία με στεροειδή για τους πνεύμονές τους.

Η μέθοδος CPAP στο σπίτι χρησιμοποιεί συσκευές ειδικά σχεδιασμένες για να προσφέρουν μια σταθερή ροή ή πίεση. Ορισμένα μηχανήματα CPAP έχουν και άλλα χαρακτηριστικά, όπως οι θερμαινόμενοι υγραντήρες. Η μέθοδος CPAP είναι η πιο αποτελεσματική θεραπεία για την αποφρακτική άπνοια του ύπνου, στην οποία η ήπια πίεση από τη συσκευή CPAP εμποδίζει τον αεραγωγό να καταρρεύσει ή να μπλοκαριστεί.

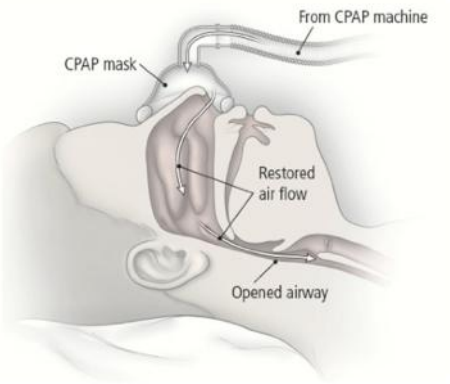
Μολονότι η χορήγηση αέρα με CPAP μέσω μιας ρινικής μάσκας είναι η πιο συνηθισμένη θεραπεία, υπάρχουν και άλλα συστήματα για τη διασύνδεση με ενήλικες και παιδιά. Η ρινική CPAP χρησιμοποιείται συχνά και σε βρέφη, αν και η χρήση της είναι αμφιλεγόμενη. Μελέτες έχουν δείξει ότι το ρινικό CPAP μειώνει το χρόνο του αναπνευστήρα, αλλά παρατηρείται μια αυξημένη συχνότητα πνευμοθώρακα [19]. Στοματικές και ρινοστοματικές μάσκες χρησιμοποιούνται συχνά, όταν υπάρχει ρινική συμφόρηση.

Η διάταξη θετικής πίεσης αεραγωγών δύο επιπέδων (Bilevel Positive Airway Pressure, BiPAP) είναι μια ιδιωτική κατωχυρωμένη επωνυμία, της εταιρείας Respironics, Inc. για το CPAP και χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του μη επεμβατικού αερισμού θετικής πίεσης.

Παρέχει μια προκαθορισμένη εισπνευστική θετική πίεση αεραγωγών (Inspiratory PAP), κατά τη διάρκεια της εισπνοής και θετική πίεση αεραγωγών (Expiratory PAP) κατά την εκπνοή. Η μέθοδος BiPAP μπορεί να περιγραφεί ως ένα σύστημα συνεχούς θετικής πίεσης αεραγωγών με εναλλαγή των εφαρμοζομένων επιπέδων πίεσης [20].

Οι μέθοδοι CPAP, BiPAP και άλλες μη επεμβατικές μεθόδοι υποβοήθησης της αναπνοής έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικά εργαλεία διαχείρισης και αντιμετώπισης των χρόνιων μορφών της αποφρακτικής πνευμονοπάθειας και της οξείας και χρόνιας αναπνευστικής ανεπάρκειας [21]. Ένας άλλος

όρος για την BiPAP είναι μη επεμβατικός αερισμός θετικής πίεσης (non-invasive positive pressure ventilation, NIPPV) ή (non-invasive ventilation, NIV).



Εικόνα 4.21 *Αριστερά: Σύστημα CPAP S9 με θερμαινόμενο υγραντή (ResMed). Δεξιά: Τοποθέτηση μάσκας CPAP, αποκατάσταση της ροής του αέρα και διεύρυνση των αεραγωγών [21], [22].*

4.1.6. Ευενδοτότητα Πνευμόνων, Αντίσταση Αεραγωγών και Κατατανομή Αερισμού & Αιμάτωσης

Εξετάζοντας από τη σκοπιά της Μηχανικής τους πνεύμονες, γίνεται φανερό ότι, για να επιτευχθεί ροή αέρα σε έναν αεραγωγό, θα πρέπει να υπάρχει μία διαφορά πίεσης μεταξύ των δύο άκρων του αεραγωγού, εν προκειμένω μεταξύ της μύτης και των κυψελίδων. Όταν δεν διακινείται αέρας, η κυψελιδική πίεση (P_A) είναι ίση με την ατμοσφαιρική πίεση (760 mmHg) ή 0 cm H_2O.

Μέσα στο θώρακα επικρατεί, φυσιολογικά, μια ελαφρώς αρνητική πίεση της τάξης -5.0 cm H_2O (Υπεζωκοτική ή Ενδοθωρακική πίεση, intapleural pressure P_{PL}) που διατηρεί τους πνεύμονες ανοιχτούς σε κατάσταση ηρεμίας. Κατά την εισπνοή, η διεύρυνση του θώρακα μειώνει περισσότερο την P_{PL} από -5.0 σε -7.5 cm H_2O.

Η εισπνοή προκαλείται από την ενεργοποίηση του εισπνευστικού κέντρου στη ραχιαία επιφάνεια του προμήκη και μερικά δευτερόλεπτα αργότερα προκαλείται η σύσπαση του διαφράγματος και των άλλων εισπνευστικών μυών, μειώνεται η πίεση μέσα στις κυψελίδες (PA), και δημιουργείται έτσι η αναγκαία διαφορά πίεσης (~1 cm H_2O) για την είσοδο του αέρα στις κυψελίδες, έως ότου η κυψελιδική πίεση P_A εξισωθεί με την ατμοσφαιρική (P_{Atm}).

Σε φυσιολογικά ενήλικα άτομα, αυτή η διαφορά πίεσης αρκεί για την εισροή ~500 ml αέρα, από την ατμόσφαιρα προς τους πνεύμονες, στα ~2 sec που διαρκεί η εισπνοή, ενώ η εκπνοή γίνεται παθητικά, λόγω ελαστικής επαναφοράς των πνευμόνων, αύξησης της P_A στο +1 cm H_2O και έξοδο του αέρα από τους πνεύμονες στα ~2-3 sec της εκπνοής.

Η μεταβολή του μεγέθους του όγκου ενός σώματος, σε σχέση με τη δύναμη που ασκείται σε αυτό, ορίζεται ως Διατασιμότητα ή Ευενδοτότητα. Ως **Ευενδοτότητα των Πνευμόνων** (Compliance, C), ορίζεται η ικανότητα έκπτυξης των πνευμόνων στην φάση της εισπνοής, που οφείλεται στις ίνες κολλαγόνου και ελαστίνης, του παρεγχύματός τους. Η ευενδοτότητα C δίδεται από τον τύπο:

$$C = \Delta V / \Delta$$

όπου ΔV είναι η μεταβολή του όγκου των πνευμόνων για μεταβολή της πίεσης ΔP.

Η Ευενδοτότητα C των φυσιολογικών πνευμόνων, είναι ~ 0.2 λίτρα / cm H_2O και οι πνεύμονες έχουν την καλύτερη Ευενδοτότητα, όταν έχουν τον Φυσιολογικό Τελοεκπνευστικό Όγκο, δηλ. την FRC, (Functional Pesidual Capacity) και όγκο μεταξύ 40 - 80% της TLC (Total Lung Capacity). Η μεταβολή του όγκου των

πνευμόνων, λόγω της εισροής αέρα, φθάνει στο μέγιστο σημείο της «παραμόρφωσής» της, όταν εξισωθούν οι πιέσεις P_{Atm} και P_A.

Η Ευενδοτότητα περιγράφεται με την καμπύλη πίεσης – όγκου και χαρακτηρίζεται από την κλίση της, ενώ η ακριβής θέση της καμπύλης, σε σχέση με τις συντεταγμένες της πίεσης και του όγκου, δίνεται από την Πίεση Ελαστικής Επαναφοράς (Elastic Recoil Pressure) του συγκεκριμένου αναπνεόμενου όγκου (Εικόνα 4.22).

Ελαττωμένη Ευενδοτότητα των πνευμόνων, παρατηρείται σε αύξηση της πίεσης των πνευμονικών φλεβών (Πνευμονική Συμφόρηση), σε Πνευμονικό Οίδημα, σε Ατελεκτασία, σε Πνευμονική Ίνωση. Αντίθετα, κατά την προχωρημένη ηλικία και το Εμφύσημα, η Ευενδοτότητα είναι αυξημένη, λόγω της καταστροφής των ελαστικών ινών [23], [24].

Η Διατασιμότητα (ή Ευενδοτότητα) εκφράζει την ελαστικότητα του συστήματος ‘πνεύμονες-θωρακικό τοίχωμα’ και ελέγχει την κατ’ όγκο μεταβολή του συστήματος. Αντίθετα, με τον όρο **Αντίσταση** εκφράζονται οι μη ελαστικές ιδιότητες του συστήματος.

Η Ροή (F) ενός Ρευστού (αερίου ή υγρού) μέσα σε ένα σωλήνα, εξαρτάται από τη διαφορά πίεσης ΔP και από την συνολική Αντίσταση (R), οι οποίες είναι συνάρτηση της ταχύτητας (υ) και του είδους της ροής (νηματική ή τυρβώδης). Άρα γενικά ισχύει:

$$F = \Delta P / R$$

και συνεπώς:

$$R = \Delta V / F$$

Η **Αντίσταση Αεραγωγών** είναι ο λόγος της διαφοράς της πίεσης προς την προκαλούμενη ροή αέρος και εκφέρεται συνήθως σε **cm H_2O x l^{-1} x sec^{-1}.**

Μετριέται υπό την αυθαίρετα οριζόμενη ροή των ~0.5 l/sec, που παρατηρείται κατά την ήρεμη αναπνοή. Εάν η αντίσταση ροής στους αεραγωγούς είχε μετρηθεί υπό μεγαλύτερη ροή, θα έδινε υψηλότερη τιμή. Ο λόγος της εξαρτήσεως της αντιστάσεως από τη ροή είναι, ότι η σχέση μεταξύ της ΔP και της V είναι διαφορετική προκειμένου για νηματική ροή, και για τυρβώδη ροή, και ο τύπος ροής, εξαρτάται από την ταχύτητα ροής, για δεδομένη συνθήκες.

Όταν η ταχύτητα είναι μικρή, η ροή είναι γραμμική (νηματική), σύμφωνα με το νόμο του Poiseuille, η αντίσταση είναι ανάλογη με το ιξώδες του αερίου (n) και το μήκος (l) του αεραγωγού και αντιστρόφως ανάλογη με την $4^η$ δύναμη της ακτίνας (r^4). Συνεπώς, η μείωση της ακτίνας κατά το ήμισυ, συνεπάγεται τον 16-πλασιαμό της αντίστασης, ενώ ο διπλασιασμός του μήκους συνεπάγεται το διπλασιασμό της αντίστασης.

Οι παράγοντες που επιδρούν στις γεωμετρικές ιδιότητες των αεραγωγών, επηρεάζουν την αντίσταση ροής σε αυτούς, μερικές φορές κατά δραστικό τρόπο. Η αντίσταση στη ροή είναι συνάρτηση του αριθμού, του μήκους, και της διαμέτρου των αεραγωγών.

Αν και ο αριθμός των αεραγωγών είναι σταθερός, το μήκος τους εξαρτάται από τον πνευμονικό όγκο στον οποίο μετριούνται, εφ’ όσον είναι μεγαλύτερος κατά το τέλος της εισπνοής, παρά κατά το τέλος της εκπνοής. Η διάμετρος των αεραγωγών μεταβάλλεται ακόμη περισσότερο, κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου, και οι αεραγωγοί είναι ευρύτεροι κατά το τέλος της εισπνοής, παρά κατά το τέλος της εκπνοής.

Η διάμετρός τους, όμως, μεταβάλλεται ως αποτέλεσμα αλληλεπιδράσεων παραγόντων, άλλοι από τους οποίους τείνουν να προκαλούν βρογχόσπασμο και άλλοι, βρογχοδιαστολή. Η αύξηση, πχ., του τόνου των λείων μυικών ινών των βρόγχων, η ελαστικότητα και η επιφανειακή τάση, συγκαταλέγονται μεταξύ των παραγόντων εκείνων που τείνουν στη μείωση του αυλού των βρόγχων.

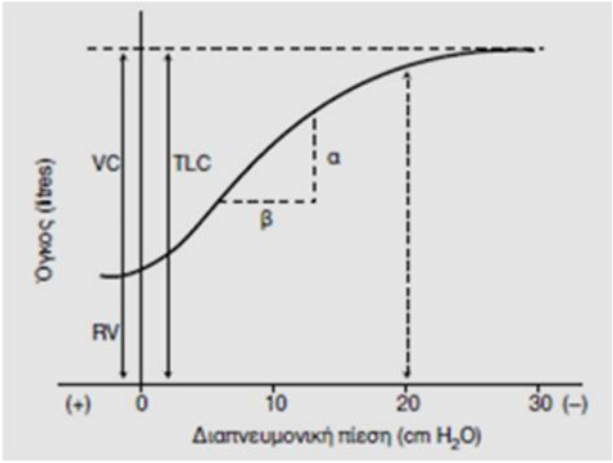
Στο φυσιολογικό πνεύμονα υπάρχει ανομοιομορφία **κατανομής αερισμού/αιμάτωσης**, γιατί η αιμάτωση αυξάνεται από τις κορυφές στις βάσεις. Ως φυσιολογικό shunt (διακλάδωση) ονομάζεται το ποσοστό της καρδιακής παροχής, που δε λαμβάνει μέρος στην ανταλλαγή των αερίων [23], [24]. Το ολικό φυσιολογικό shunt αποτελείται από:

- Το ανατομικό shunt, δηλαδή το αίμα που πηγαίνει από τη δεξιά στην αριστερή κυκλοφορία με τις βρογχικές, υπεζωκοτικές και θηβεσιανές φλέβες χωρίς να οξυγονωθεί στους πνεύμονες.

- Το τριχοειδικό shunt, δηλαδή το αίμα των τριχοειδών που αρδεύουν τις κυψελίδες που δεν αερίζονται.

Για τον προσδιορισμό του shunt απαιτείται η μέτρηση του μικτού φλεβικού αίματος. Βασικό χαρακτηριστικό για την αναγνώρισή του είναι, ότι με τη χορήγηση O_2 100% δε βελτιώνεται η P_aO_2.

- Τιμές < 10% θεωρούνται φυσιολογικές.
- Από 10-20% θεωρούνται χωρίς ιδιαίτερη κλινική σημασία.
- Από 20-30% ενδεικτικές για πνευμονική βλάβη, που μπορεί να εξελιχθεί σε απειλητική για τη ζωή παθολογική κατάσταση.
- Τιμές shunt > 30% σημαίνουν απειλητική για τη ζωή αναπνευστική ανεπάρκεια, που χρειάζεται άμεση αντιμετώπιση με μηχανικό αερισμό.



Εικόνα 4.22 *Η κλίση της καμπύλης (α/β) είναι το μέτρο της Ευενδοτότητας των πνευμόνων [23], [24].*

Οι πνεύμονες έχουν διπλή αιμάτωση, τουτέστιν από την πνευμονική και τη βρογχική κυκλοφορία. Η πνευμονική κυκλοφορία ξεκινά από τη δεξιά κοιλία και την πνευμονική αρτηρία, η οποία διαιρείται σε δύο κλάδους, τη δεξιά και την αριστερή πνευμονική αρτηρία. Η καθεμία από αυτές υποδιαιρείται στη συνέχεια προς μικρότερου εύρους αρτηρίες, καταλήγοντας στα τριχοειδή που περιβάλλουν τις κυψελίδες, γύρω από τις οποίες δημιουργούν ένα πυκνό δίκτυο, ώστε να εξασφαλίζεται επαρκής ανταλλαγή των αερίων. Η διέλευση του ερυθρού αιμοσφαιρίου από τα κυψελιδικά τριχοειδική υπολογίζεται στα 0.75 δευτερόλεπτα σε ασθενή με 60 σφύξεις / min [23], [24].

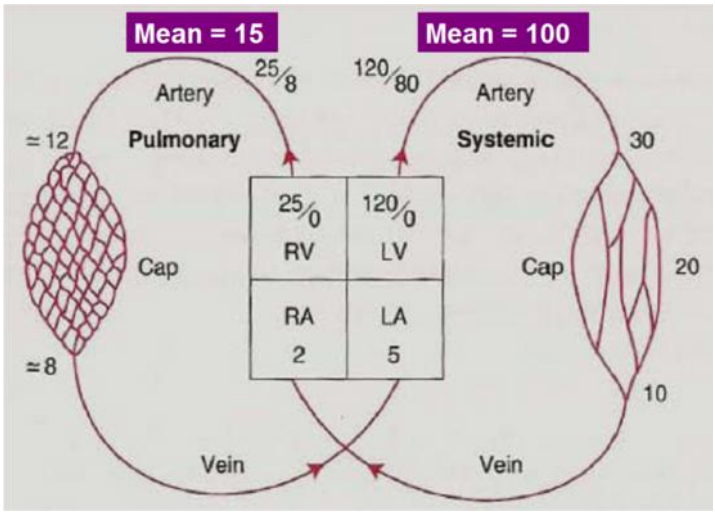
Σε μεγάλη ταχυκαρδία, ο χρόνος διέλευσης του αίματος από τα πνευμονικά τριχοειδή είναι δυνατό να μειωθεί έως και στο 1/3 και να διαρκέσει μόνο 0,25 δευτερόλεπτα. Έτσι, σε περιπτώσεις ταχυκαρδίας, προκύπτει τάχιστα πτώση της PaO_2, αν ελαττωθεί το εισπνεόμενο O_2, η σχέση αερισμού/αιμάτωσης, ή η ικανότητα διάχυσης. Η βρογχική κυκλοφορία μεταφέρει λιγότερο από 1% της καρδιακής παροχής, ξεκινά απευθείας από την αορτή ή τις μεσοπλεύριες αρτηρίες και αιματώνει τις αεροφόρες οδούς έως και τα τελικά βρογχιόλια [23], [24].

Η πνευμονική κυκλοφορία διαφέρει σε πολλά σημεία από τη συστηματική κυκλοφορία. Οι πιέσεις στην πνευμονική κυκλοφορία είναι εξαιρετικά χαμηλές. Η συστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας είναι περίπου 25 mmHg και η διαστολική 8 mmHg. Η μέση πίεση ανέρχεται στα 15 mmHg, ενώ η μέση πίεση της αορτής κυμαίνεται στα 100 mmHg (Βλ. Σχήμα 23).

Ένα άλλο χαρακτηριστικό των πνευμονικών αρτηριών είναι τα εξαιρετικά λεπτά και ευένδοτα τοιχώματά τους, που καθιστούν την πνευμονική κυκλοφορία ένα σύστημα χαμηλών πιέσεων, που διευκολύνει το έργο της δεξιάς καρδιάς. Αυτή η ανατομική προσαρμογή είναι πολύ σημαντική για την καρδιοπνευμονική λειτουργία, καθότι η πνευμονική κυκλοφορία, που είναι πολύ μικρότερη σε όγκο, υποδέχεται το σύνολο της καρδιακής παροχής, ανά πάσα στιγμή. Σε αντίθεση με τα τριχοειδή της συστηματικής κυκλοφορίας, στα πνευμονικά τριχοειδή το αίμα ρέει σχεδόν γραμμικά, εξαιτίας της διάταξής τους γύρω από το τοίχωμα κυψελίδων.

Μια σημαντική ιδιότητα της πνευμονικής κυκλοφορίας είναι η ικανότητά της να μειώνει την αντίστασή της όσο αυξάνεται η καρδιακή παροχή. Δύο μηχανισμοί είναι υπεύθυνοι για τη λειτουργία αυτή [23], [24]:

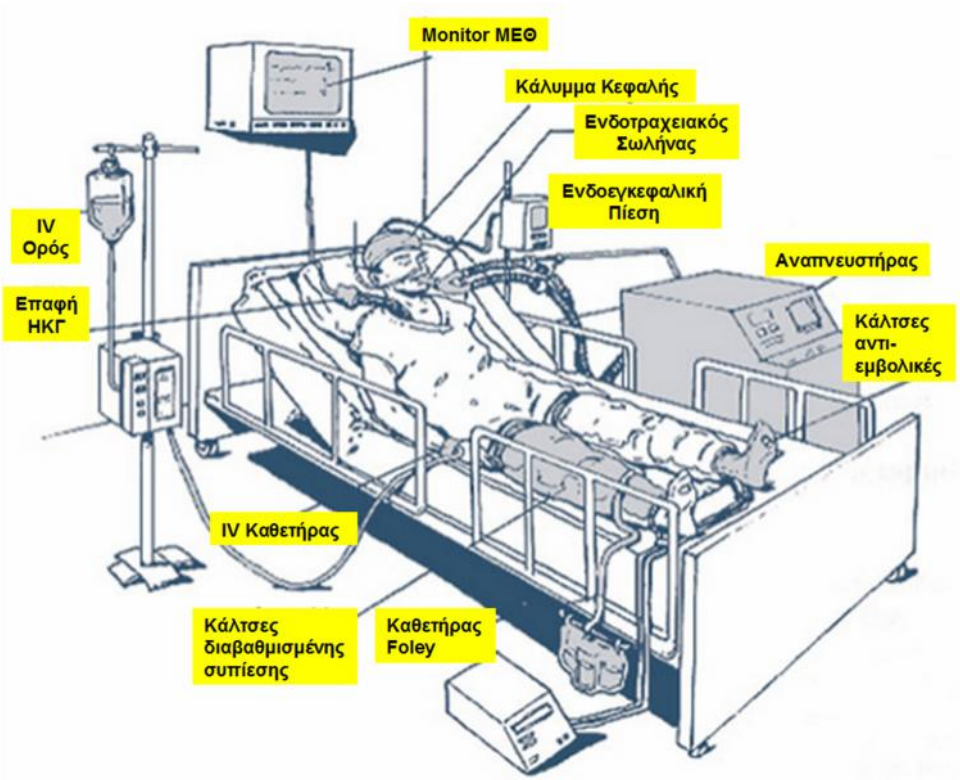
- Η «επιστράτευση» τριχοειδών (Capillary recruitment), δηλαδή η διάνοιξη προηγουμένως κλειστών τριχοειδών.
- Η διάταση των τριχοειδών (Capillary distension).



Εικόνα 4.23 *Σχηματική αναπαράσταση του Καρδιαγγειακού συστήματος με έμφαση στην Συστημική και Πνευμονική κυκλοφορία [23].*

Η μείωση των αντιστάσεων της Πνευμονικής Κυκλοφορίας κατά την αύξηση της καρδιακής παροχής είναι ευεργετική, διότι:

- Μειώνει το μεταφορτίο της δεξιάς κοιλίας.
- Προλαμβάνει τη δημιουργία πνευμονικού οιδήματος.
- Διατηρεί την κατάλληλη ταχύτητα ροής του αίματος στα τριχοειδή του πνεύμονα.
- Αυξάνει την επιφάνεια των τριχοειδών ευνοώντας έτσι την ανταλλαγή των αερίων.

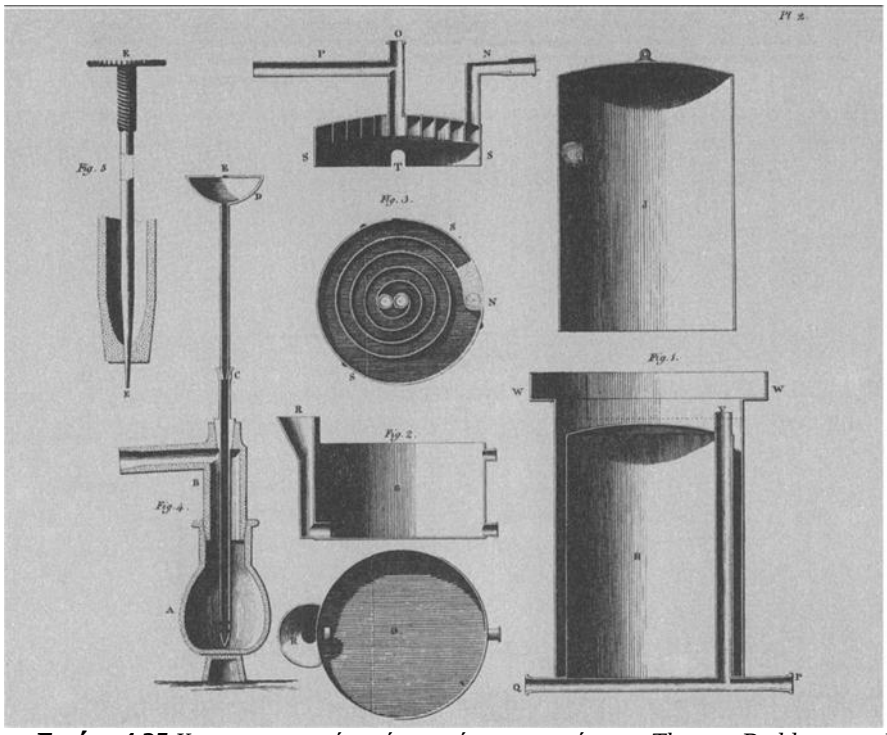


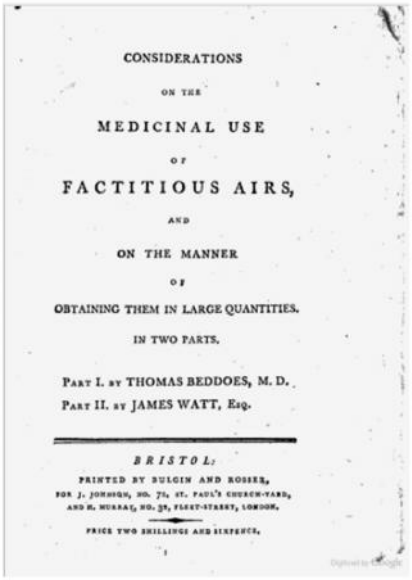
Εικόνα 4.24 *Σχηματική αναπαράσταση μιας τυπικής πλήρως εξοπλισμένης κλίνης ΜΕΘ [25].*

1. Οθόνη συστήματος επιτήρησης που εμφανίζει τον καρδιακό ρυθμό του ασθενούς, την αναπνοή, την πίεση του αίματος, και ενδοκρανιακή πίεση.	7. Ενδοφλέβιος (IV) και καθετήρα και ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, με ένα εύκαμπτο σωλήνα, μέσω του οποίου δίνεται σε ρευστή μορφή, θρεπτικές ουσίες και φάρμακα.
2. Επίδεσμος κεφαλής για να κρατήσει το τραυματισμό στη κεφαλή ή την χειρουργική τομή καθαρή και στεγνή.	8. Αναπνευστήρας, για την υποστήριξη ή την υποκατάσταση της αναπνοής του ασθενούς.
3. Οθόνη ένδειξης ενδοκρανιακής πίεσης στο εσωτερικό του εγκεφάλου. Μικρός σωλήνας εισάγεται μέσα ή πάνω από τον εγκέφαλο μέσω μιας μικρής οπής στο κρανίο και μετρά την πίεση.	9. Αντιεμβολικές κάλτσες οι οποίες βοηθούν στην πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων αίματος στα πόδια.
4. ΗΚΓ: Ηλεκτρόδια που συνδέονται με το στήθος και καλώδια απαγωγής προς το Monitor, που μετρούν τον καρδιακό ρυθμό.	10. Κάλτσες διαδοχικής συμπίεσης: πλαστικός ασκός που αναδιπλώνεται στο πόδι και φουσκώνει και ξεφουσκώνει γύρω του, ώστε να βοηθήσει στην πρόληψη της συγκέντρωσης του αίματος στα πόδια.
5. Ρινογαστρικός σωλήνας, που εισάγεται μέσω της μύτης στο στομάχι και που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αναρρόφηση υγρών, από το στομάχι ή την παροχή υγρής τροφής, στο στομάχι.	11. Καθετήρας Foley αποστράγγισης από την ουροδόχο κύστη, που επιτρέπει στα ούρα να συλλέγονται και να μετρούνται.
6. Ενδοτραχειακός σωλήνας, που εισάγεται από τη μύτη ή το στόμα του ασθενούς στην τραχεία, για να υποστηρίξει την αναπνοή και την αναρρόφηση.	

Πίνακας 4.1 *Επεξηγήσεις του εξοπλισμού που χρησιμοποιείται σε μια κλίνη ΜΕΘ [25].*

Κλείνουμε την περιγραφή των συστημάτων υποστήριξης της αναπνευστικής λειτουργίας, με μια ιστορική εικόνα, από μια έκδοση στα τέλη του 18^{ου} αιώνα, μιας διεπιστημονικής «δυάδας», ενός ιατρού και ενός μηχανικού, που αναζητούσαν μεθόδους παραγωγής τεχνητών αερίων για ιατρική χρήση, και του εξωφύλλου της τότε έκδοσης.




CONSIDERATIONS
ON THE
MEDICINAL USE
OF
FACTITIOUS AIRS,
AND
ON THE MANNER
OF
OBTAINING THEM IN LARGE QUANTITIES.
IN TWO PARTS.
PART I. BY THOMAS BEDDOES, M. D.
PART II. BY JAMES WATT, Esq.
BRISTOL:
PRINTED BY BULGIN AND ROSSER,
FOR J. JOHNSON, NO. 72, ST. PAUL'S CHURCH-YARD,
AND H. MURRAY, NO. 32, FLEET-STREET, LONDON.
PRICE TWO SHILLINGS AND SIXPENCE.

Εικόνα 4.25 *Χαρακτηριστική εικόνα από την εργασία των Thomas Beddoes και James Watt: «Σκέψεις σχετικά με την ιατρική χρήση και την παραγωγή τεχνητών αερίων», Λονδίνο 1795 [25]-[27].*

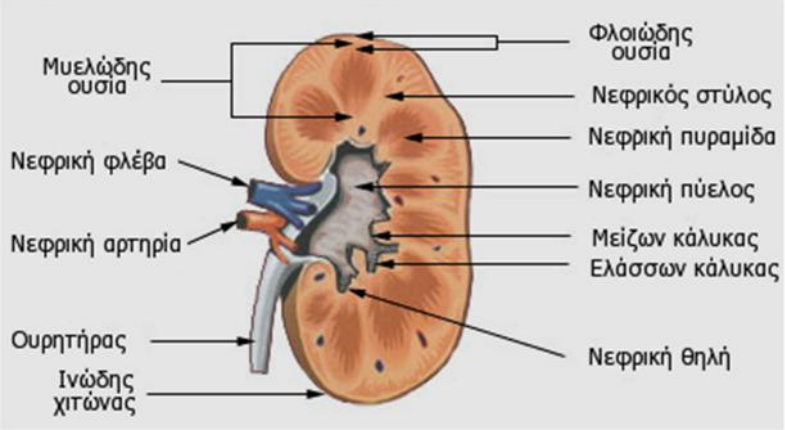
4.2. Συστήματα υποστήριξης Νεφρικής Λειτουργίας

4.2.1. Η Νεφρική Λειτουργία

Η κύρια λειτουργία των νεφρών είναι η διατήρηση της σύστασης, του pH, και του όγκου του εξωκυτταρικού υγρού. Επίσης, συμμετέχουν στην παραγωγή ορμονών και ενζύμων όπως η ερυθροποιητίνη και η βιταμίνη D αντίστοιχα. Από τους νεφρούς αποβάλλονται όλα τα άχρηστα προϊόντα του μεταβολισμού, καθώς επίσης φάρμακα και άλλες τοξίνες, που μπαίνουν στο σώμα. Όταν κάποιος πάσχει από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, οι νεφροί παύουν να λειτουργούν σωστά, οι άχρηστες ουσίες συσσωρεύονται στο αίμα, πολλές ορμόνες δεν παράγονται και τα ούρα δεν σχηματίζονται, προκαλώντας έτσι προβλήματα σε πολλά συστήματα του οργανισμού.

Η Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια (ΧΝΑ) στα αρχικά στάδια δεν παρουσιάζει συμπτώματα, παρά μόνο αυξημένη αρτηριακή πίεση. Έτσι, κάποιο άτομο μπορεί να νοσεί χωρίς όμως να το γνωρίζει. Άλλα συμπτώματα που φανερώνουν χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είναι:

- Η αυξημένη ποσότητα κρεατινίνης στο αίμα, καθώς οι νεφροί δεν μπορούν να την αποβάλουν με τα ούρα.
- Η απώλεια Αλβουμίνης στα ούρα και η συνεπαγόμενη Πρωτεινουρία.
- Η εμφάνιση οιδημάτων, κυρίως στα πόδια και στους αστραγάλους, λόγω της κατακράτησης υγρών και Νατρίου τα οποία δεν μπορούν να αποβληθούν από τους νεφρούς.
- Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές, δηλαδή, ανισορροπία στις χημικές ουσίες που υπάρχουν στα υγρά του σώματος και κυρίως αυξημένα επίπεδα Φωσφόρου, Νατρίου και Καλίου και χαμηλά επίπεδα Ασβεστίου στο αίμα.
- Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (Glomerular filtration rate, GFR), μιας εξέτασης που αποτελεί δείκτη εκτίμησης της Νεφρικής λειτουργίας αλλά και της ικανότητας τους να διηθούν.



Εικόνα 4.26 *Η ανατομία του Νεφρού [28].*

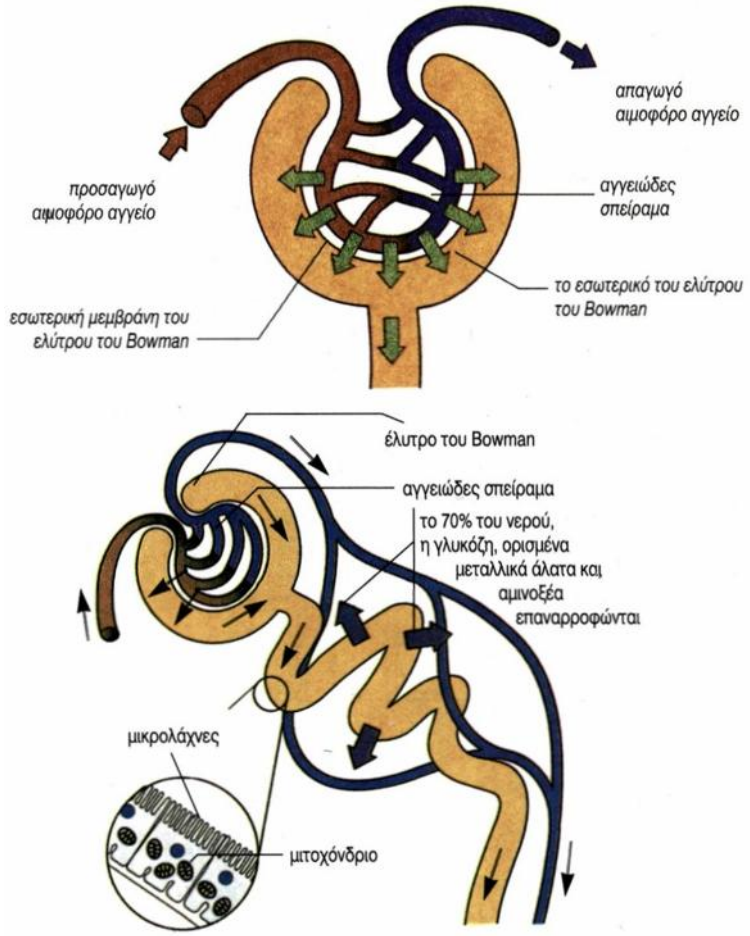
Οι πιο κοινές αιτίες της Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας (ΧΝΑ), οι οποίες έχει βρεθεί ότι προκαλούν το 75% περίπου των περιπτώσεων, είναι [29], [30]:

- Ο Σακχαρώδης Διαβήτης, γιατί η αυξημένη ποσότητα γλυκόζης, που κυκλοφορεί στο αίμα, καταστρέφει τα μικρά αγγεία των νεφρών, μειώνοντας την ικανότητα αιμοκάθαρσης.
- Η Υπέρταση, επειδή η αυξημένη πίεση του αίματος μπορεί να προκαλέσει επίσης καταστροφή των αγγείων, που αιματώνουν τους νεφρούς, με συνέπεια τη μείωση της λειτουργίας τους.
- Διάφορες νεφροπάθειες, όπως η Σπειραματονεφρίτιδα, που είναι φλεγμονή των νεφρών και μπορεί να προκαλέσει σταδιακά απώλεια της νεφρικής λειτουργίας.
- Μολύνσεις του ουροποιητικού, αν επεκταθούν στους νεφρούς, είναι ικανές να προκαλέσουν απώλεια της λειτουργίας του νεφρού.
- Η Νεφρολιθίαση και η Πολυκυστική Νόσος των Νεφρών μπορούν να αποφράξουν το ουροποιητικό σύστημα ή να προκαλέσουν μόλυνση.
- Εκ γενετής προβλήματα του ουροποιητικού.
- Φάρμακα και ναρκωτικές ουσίες που καταστρέφουν την λειτουργία των νεφρών.

Για την κατάταξη της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας σε στάδια χρησιμοποιούμε ως ένδειξη την τιμή του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) σε 5 στάδια. Έτσι έχουμε τα παρακάτω:

Στάδιο	Επίπεδα GFR (ml/min/1.73 m^2)
Στάδιο 1	≥ 90
Στάδιο 2	60 – 89
Στάδιο 3	30 – 59
Στάδιο 4	15 – 29
Στάδιο 5	< 15

Πίνακας 4.2 *Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης GFR ως δείκτης εκτίμησης της Νεφρικής λειτουργίας και η κατάταξη της ΧΝΑ σε 5 στάδια με βάση την τιμή του GFR.*



Εικόνα 4.27 *Πάνω: Διήθηση μεταξύ αγγειώδους σπειράματος και ελύτρου του Bowman. Κάτω: Το πρώτο σπειροειδές τμήμα του νεφρώνα σε τομή [31].*

Οι νεφροί είναι τα όργανα του ανθρώπινου σώματος που φιλτράρουν το αίμα και το απαλλάσσουν από τοξίνες και ουσίες που το σώμα δεν μπορεί να χρησιμοποιήσει και τις αποβάλλουν μέσω των ούρων [32]-[35]. Ρυθμίζουν, επίσης, την ισορροπία των μεταλλικών στοιχείων και του νερού. Οι δύο νεφροί βρίσκονται εκατέρωθεν της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, ακριβώς κάτω από το διάφραγμα.

Ο νεφρός (Εικόνα 4.26) έχει δύο στρώματα ιστού ορατά με γυμνό μάτι, τον φλοιό εξωτερικά και το μυελό εσωτερικά με τις ραβδώσεις και τα πυραμοειδή τμήματά του. Οι κορυφές αυτών των τμημάτων καταλήγουν στη νεφρική πύελο, όπου συλλέγονται τα ούρα πριν μεταφερθούν στην ουροδόχο κύστη μέσω του ουρητήρα. Κάθε νεφρός περιβάλλεται από ισχυρή εξωτερική κάψα και καλύπτεται από συνδετικό και λιπώδη ιστό που τον προστατεύει από κακώσεις. Οι νεφροί λαμβάνουν αρκετή ποσότητα αίματος, ούτως ώστε να μπορούν να επιτελούν τις απαιτούμενες λειτουργίες τους και διαθέτουν περίπλοκο αγγειακό σύστημα. Καθένα από τα περίπου ένα εκατομμύριο νεφρικά σωμάτια (νεφρικά σπειράματα) στο νεφρικό φλοιό παίρνει αίμα από ένα προσαγωγό αρτηρίδιο που διακλαδιζόμενο σχηματίζει ένα σφαιρικό αγγειακό σύστημα και μετά εξέρχεται ως απαγωγό αρτηρίδιο. Το αίμα από τα απαγωγά αρτηρίδια συγκεντρώνεται στη νεφρική φλέβα. Στον άνω νεφρικό πόλο βρίσκονται τα επινεφρίδια.

Η πρώτη φάση της παραγωγής ούρων γίνεται στα νεφρικά σωμάτια. Εκεί ένα υδατικό διήθημα (πρόουρο) μετακινείται έξω από το αίμα που κυκλοφορεί μέσα στο σφαιροειδές αγγειώδες σπείραμα του νεφρικού σωματίου και μεταφέρεται στη νεφρική κοιλότητα του ελύτρου του Μπόουμαν, που συνδέεται με αυτό (Εικόνα 4.27). Στη συνέχεια αυτό το πρωτογενές ούρο κυκλοφορεί στα νεφρικά σωληνάρια. Αυτά περιβάλλονται από πλέγμα πολύ μικρών αιμοφόρων αγγείων, (τριχοειδικό δίκτυο) ώστε να είναι δυνατή η σταθερή ανταλλαγή ουσιών μεταξύ του πρόουρου και του αίματος (δεύτερη φάση παραγωγής ούρων). Τα αθροιστικά σωληνάρια των νεφρικών σωματίων σχηματίζουν ένα σύστημα σωληναρίων που μεταφέρουν ούρα στη νεφρική πύελο, από όπου οδηγούνται μέσω του ουρητήρα στην ουροδόχο κύστη. Τα νεφρικά σωμάτια διηθούνται, καθώς και ουσίες που στο σώμα είναι ακόμη σε χρήση, όπως πρωτεΐνες και γλυκόζη. Για να μπορέσουν αυτές οι ουσίες να παραμείνουν στο σώμα, καθώς το πρόουρο κυκλοφορεί μέσα στα νεφρικά σωληνάρια, μετακινούνται από τα νεφρικά σωληνάρια στο δίκτυο αιμοφόρων αγγείων που τα περιβάλλουν. Από εκείνο το σημείο και στη συνέχεια τα ούρα δεν περιέχουν ούτε πρωτεΐνες ούτε γλυκόζη.

Οι νεφροί επίσης είναι επιφορτισμένοι να διασφαλίσουν ότι το υδατικό περιεχόμενο του αίματος παραμένει σταθερό και το αίμα δεν έχει υπερβολικά μεγάλη συγκέντρωση ή αραίωση. Οι νεφροί, επομένως, αποβάλλουν περισσότερο νερό στα ούρα, όταν υπάρχει πολύ νερό στο αίμα, με αποτέλεσμα το χρώμα των ούρων να είναι ανοικτό κίτρινο. Αντίθετα, αν αποβάλλουν λίγο νερό το χρώμα των ούρων είναι σκούρο κίτρινο. Οι νεφροί επίσης ρυθμίζουν τη συγκέντρωση των μεταλλικών αλάτων στο σώμα. Η ομαλή λειτουργία των νεφρών διασφαλίζει τη σταθερή συγκέντρωση των σημαντικών μεταλλικών αλάτων στα αίμα. Εάν οι συγκεντρώσεις μειωθούν, περισσότερα μεταλλικά άλατα μετακινούνται από τα νεφρικά σωληνάρια στα αιμοφόρα αγγεία. Εάν οι συγκεντρώσεις αυξηθούν, η περίσσεια αλάτων θα απομακρυνθεί με τα ούρα.

4.2.2. Ο «Τεχνητός Νεφρός» (Αιμοκάθαρση)

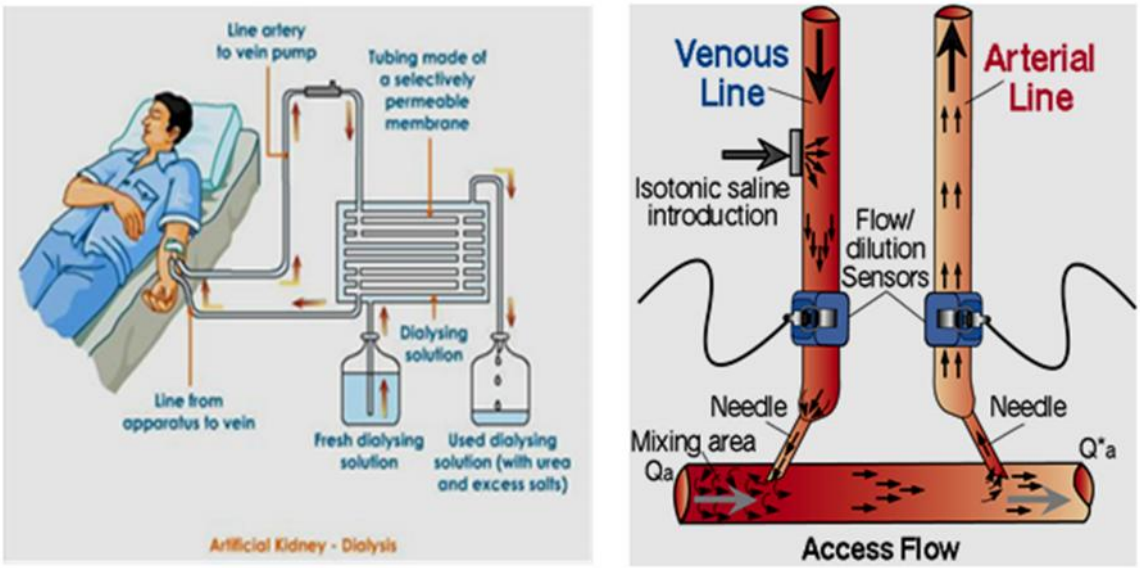
Η Αιμοκάθαρση (επίσης Αιμοδιύλιση, Τεχνητός Νεφρός, Hemodialysis) είναι μία μέθοδος για τη απομάκρυνση της Κρεατινίνης, της Ουρίας κλπ. Η αιμοκάθαρση είναι μια από τις τρεις μεθόδους Νεφρικής Υποκατάστασης· οι άλλες δύο είναι η Νεφρική Μεταμόσχευση και η Περιτοναϊκή Διύλυση. Η αιμοκάθαρση μπορεί να εφαρμοστεί σε νοσοκομειακούς και εξωνοσοκομειακούς ασθενείς. Η χρόνια αιμοκάθαρση γίνεται σε ειδικές κλινικές Τεχνητού Νεφρού σε εξωτερικούς ασθενείς, ή σε ειδικά διαμορφωμένους χώρους στο νοσοκομείο. Λιγότερο συχνά πραγματοποιείται στο σπίτι, με μόνο του τον ασθενή και με τη βοήθεια συγγενικού του προσώπου ή νοσηλεύτριας (home hemodialysis).

Η αρχή της Αιμοκάθαρσης περιλαμβάνει τη διάχυση διαλυτών ουσιών, κατά μήκος μιας ημιδιαπερατής μεμβράνης. Η Αιμοδιύλιση χρησιμοποιεί την αντιροή αίματος και υγρού Αιμοκάθαρσης, μέσω ενός φίλτρου που αποτελεί το εξωσωματικό κύκλωμα. Η ανταλλαγή των ουσιών βασίζεται στη διαφορά συγκέντρωσής τους στο αίμα και στο υγρό Αιμοκάθαρσης και η δραστικότητα της Αιμοκάθαρσης εξαρτάται από αυτή τη διαφορά. Η μετακίνηση των υγρών (υπερδιήθηση) βασίζεται στη διαφορά υδροστατικής πίεσης μεταξύ του αιματικού χώρου και του χώρου διαλύματος του φίλτρου του τεχνητού νεφρού, όπου παράλληλα μετακινούνται και διαλυτές ουσίες από την ημιδιαπερατή μεμβράνη.

Το υγρό της αιμοκάθαρσης το οποίο χρησιμοποιείται, είναι αποστειρωμένο διάλυμα, που περιέχει μεταλλικά ιόντα. Ο Φωσφόρος, το Κάλιο και το Μαγνήσιο είναι σε μικρές συγκεντρώσεις, ώστε να επιτρέπεται η διάχυση από το αίμα, ενώ το Νάτριο και το Χλώριο σε σχεδόν φυσιολογικές, ώστε να εξισορροπείται με αυτήν του πλάσματος, ενώ μπορεί να προστίθεται και μικρή ποσότητα γλυκόζης. Το Διττανθρακικό Νάτριο μπορεί επίσης να ρυθμίζει την οξύτητα του πλάσματος.

Η τυπική σύνθεση ενός **Διαλύματος Αιμοκάθαρσης Διττανθρακικών** είναι η ακόλουθη:

- Νάτριο: 135-145 mEq/lt
- Κάλιο: 0.0-4.0 mEq/lt
- Ασβέστιο: 2.5-3.5 mEq/lt
- Μαγνήσιο: 0.5-0.8 mEq/lt
- Χλωριούχα:98-124 mEq/lt
- Οξικά: 2.0-4.0 mEq/lt
- Διττανθρακικά: 30-40 mEq/lt
- Γλυκόζη: 11 mMol/dl ~200mg/dl (ανάλογα με τον ασθενή).



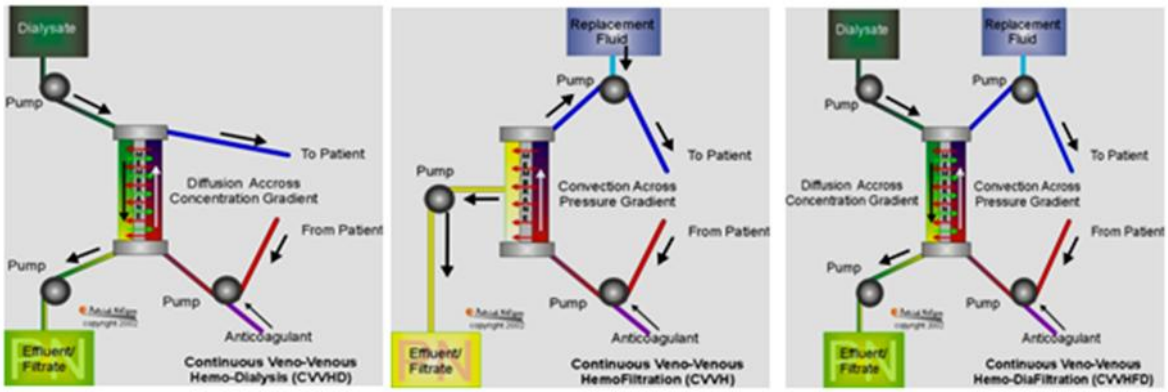
Εικόνα 4.28 *Η γενική αρχή της αιμοκάθαρσης: Το αίμα ρέει μέσα στο μηχάνημα αιμοκάθαρσης, μέσα από μεγάλου μήκους και μικρής διαμέτρου «σωλήνες» κυτταρίνης, τοποθετημένους σε μια δεξαμενή που έχει ένα διάλυμα διαπίδυσης. Οι ουσίες-απόβλητα διαχέονται έξω από τον οδηγό των σωληνίσκων, στη δεξαμενή αποβλήτων. Το καθαρισμένο αίμα επιστρέφει στον ασθενή [36].*

Η **Υποκατάσταση Νεφρικής Λειτουργίας** γίνεται μέσω της Αιμοκάθαρσης (Hemodialysis, HD), της Αιμοδιήθησης (Hemofiltration, HF) και της Αιμοδιαδιήθησης (Hemodiafiltration, HDF). Η Διάχυση (Diffusion), που είναι η μεταφορά των διαλυμένων ουσιών μέσα σε ένα διάλυμα, διαμέσου μιας ημιπερατής μεμβράνης και με βάση τη διαφορά των εκατέρωθεν συγκεντρώσεων, χωρίς ταυτόχρονη μετακίνηση του διαλυτικού μέσου, είναι το θεμελειακό φαινόμενο στη Νεφρική Υποκατάσταση.

Στην **Αιμοκάθαρση**, εκατέρωθεν ενός ειδικού φίλτρου κυκλοφορεί από τη μία πλευρά το αίμα του αρρώστου, που περιέχει αυξημένες τιμές Ουρίας, Κρεατινίνης, Καλίου, Φωσφόρου κλπ. και από την άλλη ένα ειδικό διάλυμα, συνήθως με τη σύνθεση που δίνεται στην προηγούμενη παράγραφο. Απομακρύνονται έτσι ουσίες κυρώς μικρού ΜΒ. Στην οξεία Αιμοκάθαρση, έχουμε μικρής διάρκειας συνεδρία 2-3 ώρες και ήπια Αιμοκάθαρση, αποφεύγοντας την διαταραχή της ωσμωτικής ισορροπίας.

Στην **Αιμοδιήθηση**, γίνεται ταυτόχρονα μεταφορά και διαλυμένης ουσίας και διαλυτικού μέσου διά της ημιδιαπερατής μεμβράνης. Ο ρυθμός μεταφοράς μιας διαλυτής ουσίας εξαρτάται από τη διαμεμβρανική πίεση (το άθροισμα των υδροστατικών και ωσμωτικών πιέσεων που ασκούνται στη μεμβράνη) και απομακρύνονται ουσίες μέσου και μεγαλύτερου ΜΒ.

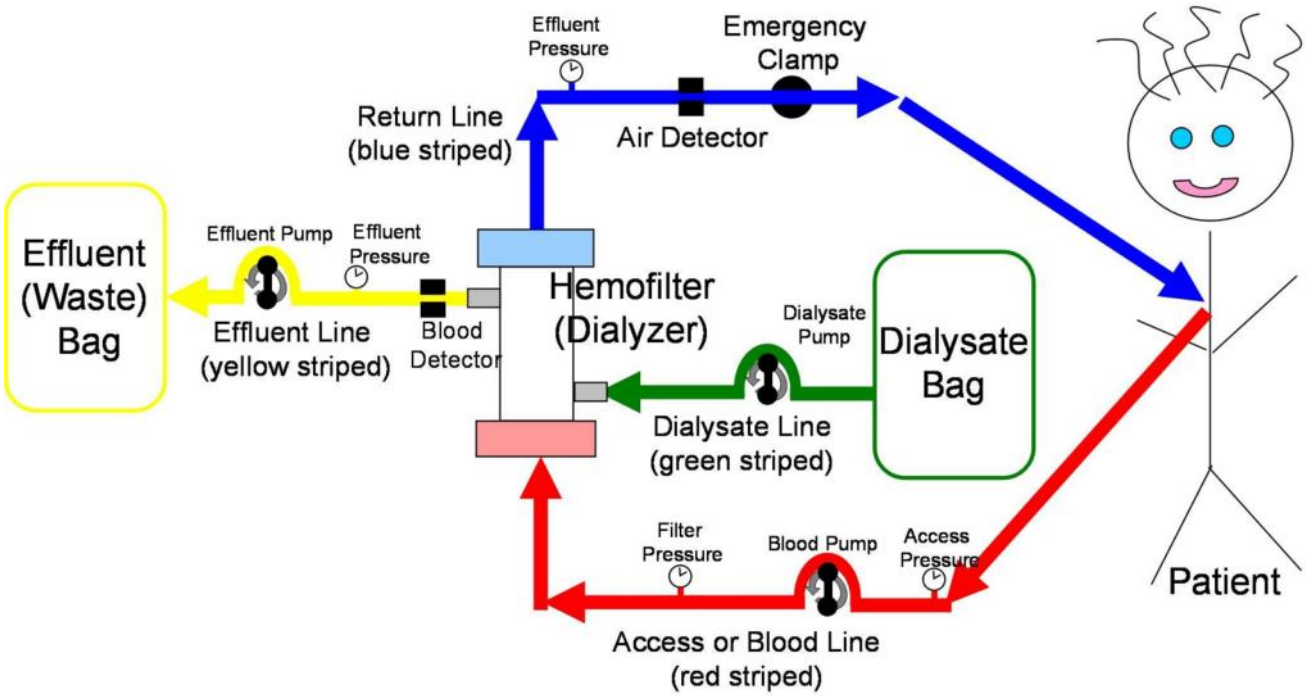
Στην **Αιμοδιαδιήθηση** το αίμα του ασθενούς περνά μέσα από ένα φίλτρο, στο οποίο ασκείται υδροστατική πίεση, ώστε να γίνεται διήθηση, ενώ ταυτόχρονα, γύρω από το αίμα, στο φίλτρο κυκλοφορεί ένα διάλυμα, ώστε να γίνεται και διάχυση. Έχουμε, δηλαδή, ένα συνδυασμό των μηχανισμών της Διάχυσης και της Διήθησης.



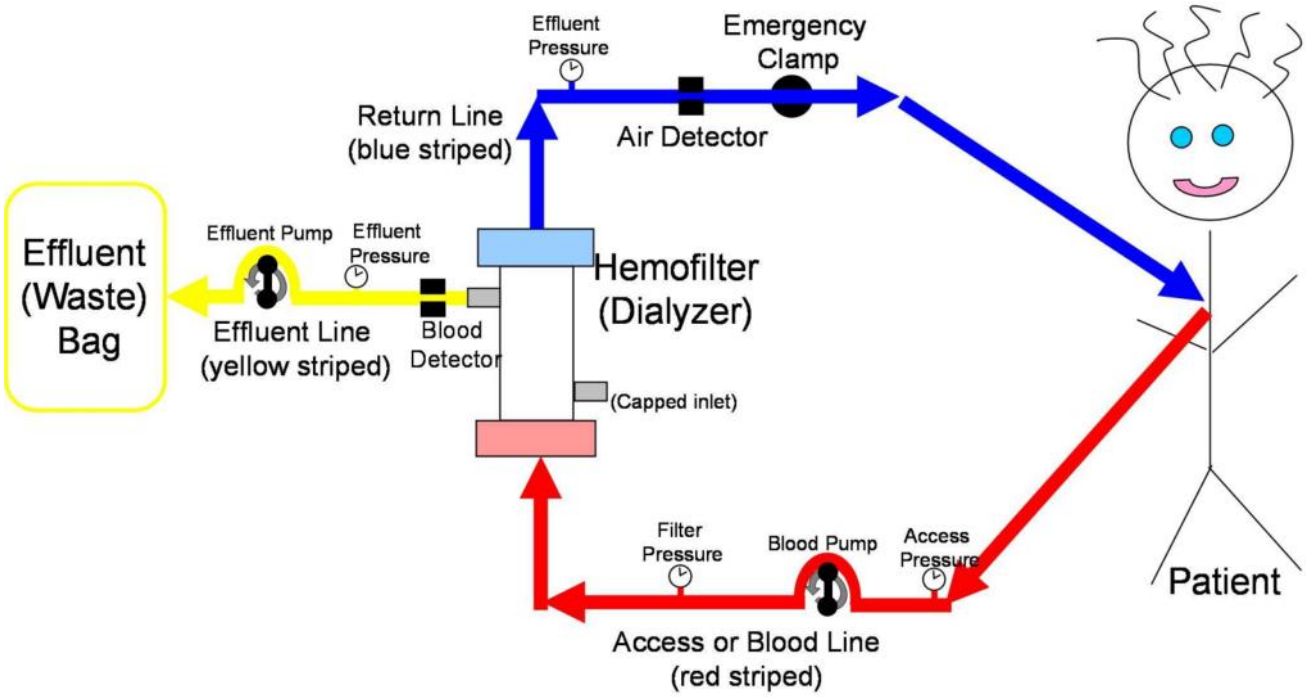
Εικόνα 4.29 *Τυπική σχηματική αναπαράσταση της Υποκατάστασης Νεφρικής Λειτουργίας μέσω (από αριστερά) της Αιμοκάθαρσης, της Αιμοδιήθησης και της Αιμοδιαδιήθησης [37], [39].*

Η **Συνεχής Θεραπεία Νεφρικής Υποκατάστασης** (Continuous Renal Replacement Therapy, CRRT), γίνεται ολοένα και πιο δημοφιλής για την αντιμετώπιση της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας σε ένα περιβάλλον ΜΕΘ ή Μονάδας Αυξημένης Φροντίδας (ΜΑΦ). Είναι παρόμοια με την «κανονική» Αιμοκάθαρση και ο κύριος λόγος επιλογής της είναι η αποφυγή της υπέρτασης, που προκαλείται από την «παραδοσιακή» Αιμοκάθαρση. Οι τέσσερις συνηθέστεροι τύποι των θεραπειών CRRT είναι [38]:

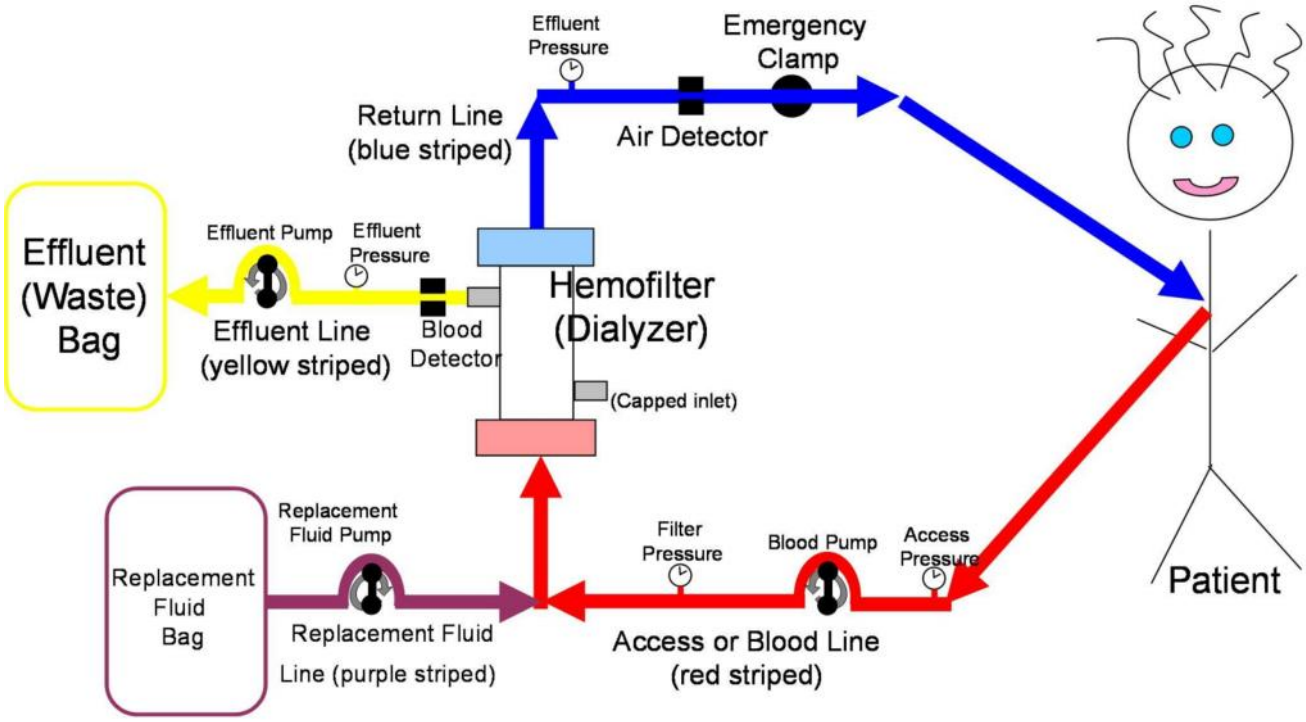
- Η **Αργή Συνεχής Υπερδιήθηση** (Slow Continuous Ultrafiltration, SCUF), χρησιμοποιείται γενικά σε υπερυδατωμένους ασθενείς, που έχουν προσαρμοστεί στη χρήση Διουρητικών Φαρμάκων.
- Η **Συνεχής Φλεβοφλεβική Αιμοκάθαρση** (Continuous Veno-Venous Hemodialysis, CVVHD) είναι παρόμοια με την «κανονική» Αιμοκάθαρση, ωστόσο, αντί της μικρής διάρκειας (γενικά ~ 3 ώρες) οξείας αγωγής, η CVVHD εκτελείται συνεχώς επί μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, μέχρι και ημέρες. Η CVVHD είναι καλύτερη για την απομάκρυνση μικρών μορίων από το αίμα.
- Η **Συνεχής Φλεβο-Φλεβική Αιμοδιήθηση** (Continuous Veno-Venous Hemofiltration, CVVHF) είναι παρόμοια με την «κανονική» Αιμοδιήθηση, ωστόσο, εκτελείται συνεχώς κατά τη διάρκεια μιας μεγαλύτερης χρονικής περιόδου, μέχρι και ημέρες. Η CVVHF είναι καλύτερη για την αφαίρεση μεσαίαου μεγέθους μορίων από το αίμα. Δείτε τη σελίδα CVVHF για πιο λεπτομερείς πληροφορίες. (Διάγραμμα δεξιά)
- Η **Συνεχής Φλεβο-Φλεβική Αιμοδιαδιήθηση** (Continuous Veno-Venous Hemodiafiltration, CVVHDF) είναι ίσως ο πιο κοινός τύπος CRRT που χρησιμοποιείται και συνδυάζει πτυχές της CVVHD και CVVHF. Η CVVHDF αφαιρεί μικρά και μεσαία μόρια από το αίμα.



Εικόνα 4.30 *Σχηματικό διάγραμμα για την Αργή Συνεχή Υπερδιήθηση (SCUF) [38], [39].*



Εικόνα 4.31 *Σχηματικό διάγραμμα για την Συνεχή Φλεβο-Φλεβική Αιμοκάθαρση (CVVHD) [38], [39].*



Εικόνα 4.32 *Σχηματικό διάγραμμα για την Συνεχή Φλεβο-Φλεβική Αιμοδιήθηση (CVVHF) [38], [39].*

Η CRRT συνήθως παρέχεται σε νοσοκομειακό περιβάλλον ΜΕΘ-ΜΑΦ, απαιτεί ειδικό εξοπλισμό, που αποτελείται από μια μονάδα ελέγχου υγρών και ένα σετ σωλήνων και φίλτρου αίματος. Πιο συχνά χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της Οξείας Νεφρικής Ανεπάρκειας (ΟΝΑ).

Το ποσοστό θνησιμότητας ασθενών με Οξεία Νεφρική Ανεπάρκειας στις ΜΕΘ είναι 50-80 %. Σε μια πρόσφατη μελέτη περίπου το 1/3 των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με CRRT απεβίωσαν, ενώ ένα άλλο 1/3 των ασθενών εξήλθε της ΜΕΘ, με βελτίωση της Νεφρικής λειτουργίας, μετά από κατα μέσον όρο 4 ημέρες θεραπείας. Τα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η CRRT θα πρέπει να είναι πρώτη επιλογή για ασθενείς με σοβαρή Υπερφωσφαταιμία ή αυξημένη Ενδοκρανιακή Πίεση (Intra-Cranial Pressure, ICP), και θα μπορούσε επίσης να είναι χρήσιμη για την αντιμετώπιση για δηλητηρίαση από υπερβολική δόση Λιθίου [39].

Ο κύριος τρόπος πρόσβασης στο αίμα για αγωγή CRRT, είναι ένας ενδοφλέβιος καθετήρας. Ο τύπος της πρόσβασης επηρεάζεται από παράγοντες, όπως η αναμενόμενη χρονική πορεία της νεφρικής ανεπάρκειας ενός ασθενούς και η κατάσταση του αγγειακού συστήματος του. Η αγωγή SCUF μπορεί να χρησιμοποιήσει και άλλους τρόπους πρόσβασης, όπως η Αρτηριο-Φλεβική (AV) fistula, ή σπάνια, ένα συνθετικό μόσχευμα.

Εικόνα 4.33 *Τρία σύγχρονα εμπορικά διαθέσιμα συστήματα Νεφρικής Υποκατάστασης για νοσοκομειακή ή και για οικιακή ακόμα (άκρο δεξιά) χρήση του Οίκου Fresenius Medical Care [40].*

4.2.3. Η Περιτοναϊκή Κάθαρση

Η Περιτοναϊκή Κάθαρση (ΠΚ) πρέπει να εφαρμόζεται στο πλαίσιο μιας ολοκληρωμένης θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της αιμοκάθαρσης, της νεφρικής μεταμόσχευσης και της συντηρητικής θεραπείας. Θα πρέπει να είναι διαθέσιμες η Συνεχής Εξωνοσοκομειακή Περιτοναϊκή Κάθαρση (Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis, CAPD) και η Αυτοματοποιημένη Περιτοναϊκή Κάθαρση (Automated Peritoneal Dialysis, APD) σε όλες τις μορφές [41]-[45].

Οι ασθενείς θα πρέπει, όπου είναι δυνατόν, να είναι επαρκώς προετοιμασμένοι για τη θεραπεία υποκατάστασης και απαιτείται ενημέρωση και εκπαίδευση σχετικά με την εφαρμογή της ΠΚ από το προσωπικό. Η τοποθέτηση του περιτοναϊκού καθετήρα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις οδηγίες της Διεθνούς Εταιρείας Περιτοναϊκής Κάθαρσης. Συνιστάται η περιεγχειρητική φροντίδα και οι επιπλοκές του καθετήρα (διαφυγές, κήλες, απόφραξη) να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της διεθνούς Εταιρείας Περιτοναϊκής Κάθαρσης.

Η περιτοναϊκή κάθαρση είναι η δεύτερη συχνότερη μέθοδος υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Στη μέθοδο αυτή η μεταφορά των ουσιών γίνεται μεταξύ του αίματος των τριχοειδών αγγείων του περιτοναίου και ενός διαλύματος που εγχύεται, μέσω ενός καθετήρα, στην περιτοναϊκή κοιλότητα (Εικόνα 4.34). Η μετακίνηση των ουσιών γίνεται μέσω της περιτοναϊκής μεμβράνης (δηλαδή του περίτονου και του περισπλάχνιου πετάλου του περιτοναίου) η οποία λειτουργεί ως ημιδιαπερατή μεμβράνη. Έτσι, άχρηστες ουσίες αποβάλλονται στο περιτοναϊκό διάλυμα και απομακρύνονται από τον οργανισμό με την ανανέωση του διαλύματος, ενώ χρήσιμες ουσίες μετακινούνται από το διάλυμα στον ενδαγγειακό χώρο. Η περιτοναϊκή μεμβράνη έχει επιφάνεια ανάλογη με την επιφάνεια του σώματος (1 με 2 m^2). Από την επιφάνεια αυτή το 80% αναλογεί στο περισπλάχνιο περιτόναιο που περιβάλλει τα ενδοπεριτοναϊκά όργανα. Το 20% της επιφάνειας της περιτοναϊκής μεμβράνης αντιστοιχεί στο περίτονο περιτόναιο που περιβάλλει τα περιτοναϊκά

τοιχώματα. Παρά τη μικρότερη επιφάνειά του, το περίτονο περιτόναιο φαίνεται ότι είναι σημαντικότερο για τη διαδικασία της περιτοναϊκής κάθαρσης.

Η μετακίνηση ενός μορίου από τον ενδαγγειακό στον ενδοπεριτοναϊκό χώρο προϋποθέτει τη διάβασή του διαδοχικά από 6 ανατομικά διακριτές περιοχές:

- Το ενδαγγειακό μεμβρανώδες κάλυμμα.
- Το ενδοθηλιακό κύτταρο.
- Την ενδοθηλιακή βασική μεμβράνη.
- Το διάμεσο χώρο.
- Τα μεσοθηλιακά κύτταρα.
- Το ενδοπεριτοναϊκό μεμβρανώδες κάλυμμα.

Η ουσιαστική αντίσταση στη μεταφορά των ουσιών προέρχεται από την ενδοθηλιακή μεμβράνη και τα ενδοθηλιακά κύτταρα και σε μικρότερο βαθμό από το διάμεσο χώρο, ενώ τα μεσοθηλιακά κύτταρα και τα μεμβρανώδη καλύμματα δεν επηρεάζουν ουσιαστικά τη διαδικασία. Τα τελευταία χρόνια έχει περιγραφεί «το μοντέλου των τριών πόρων» της περιτοναϊκής μεμβράνης, όπου διαφαίνεται ο κεντρικός ρόλος του τριχοειδικού ενδοθηλίου στη μεταφορά ουσιών. Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό, η διακίνηση των ουσιών γίνεται μέσω:

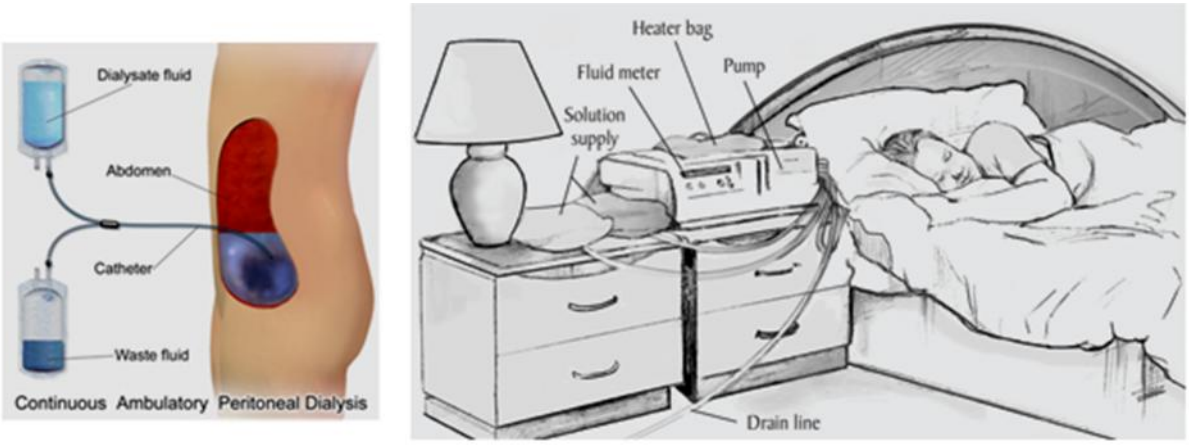
- Μεγάλων πόρων (20-40 nm): πρόκειται για χάσματα στο ενδοθηλιακό τοίχωμα από όπου διηθούνται πρωτεΐνες και άλλες μεγαλομοριακές ουσίες.
- Μικρών πόρων (4-6 nm): αντιστοιχούν σε μικρότερα χάσματα μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων. Ο αριθμός τους είναι σημαντικά μεγαλύτερος από αυτόν των μεγάλων πόρων και μέσω αυτών των πόρων διακινούνται οι μικρομοριακές ουσίες (ουρία, κρεατινίνη, ηλεκτρολύτες).
- Υπερ-μικρών πόρων (ultrapore, <0,8 nm): αντιστοιχούν στις υδατοπορίνες (aquaporins) των ενδοθηλιακών κυττάρων από όπου διακινείται μόνο νερό.

Ο τρόπος και η συχνότητα ανανέωσης του περιτοναϊκού διαλύματος και ο χρόνος παραμονής του στην περιτοναϊκή κοιλότητα διαφέρουν ανάλογα με το είδος της περιτοναϊκής κάθαρσης που εφαρμόζεται. Οι δύο κύριες μέθοδοι είναι:

- Η συνεχής φορητή περιτοναϊκή κάθαρση, όπου ο ασθενής αλλάζει μόνος του (χειροκίνητα) στο σπίτι το περιτοναϊκό διάλυμα, 4 φορές την ημέρα.
- Η αυτοματοποιημένη – συνεχής κυκλική περιτοναϊκή κάθαρση, όπου οι αλλαγές του διαλύματος γίνονται με μηχάνημα στο οποίο συνδέεται κάθε βράδυ ο ασθενής για 10-12 ώρες.

Στην περιτοναϊκή κάθαρση υπάρχει μεγαλύτερη αυτονομία του ασθενούς, καθώς η μέθοδος γίνεται στο σπίτι και όχι σε μονάδα αιμοκάθαρσης. Μετά την εκπαίδευση του ασθενούς στη μέθοδο συνήθως απαιτείται μια επίσκεψη το μήνα στο νοσοκομείο. Η αυτονομία αυτή, βέβαια, θέτει σαν προϋπόθεση για την εφαρμογή της μεθόδου ότι ο ασθενής είναι ικανός να εκπαιδευτεί και να εφαρμόσει τη μέθοδο και ότι υπάρχει ο κατάλληλος χώρος στο σπίτι του. Με την Περιτοναϊκή, η κάθαρση και η αφαίρεση των υγρών γίνεται σταδιακά όλο το 24ωρο και όχι 4 ώρες κάθε δεύτερη μέρα, όπως στην Αιμοκάθαρση, για αυτό και οι επιτελούμενες αλλαγές στον οργανισμό είναι πιο ήπιες και η διαδικασία μοιάζει περισσότερο με τη φυσιολογική λειτουργία των νεφρών. Για το λόγο αυτό, η μέθοδος ενδείκνυται σε περιπτώσεις σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας, όπου η κλασική αιμοκάθαρση μπορεί να προκαλεί σοβαρά προβλήματα αιμοδυναμικής αστάθειας.

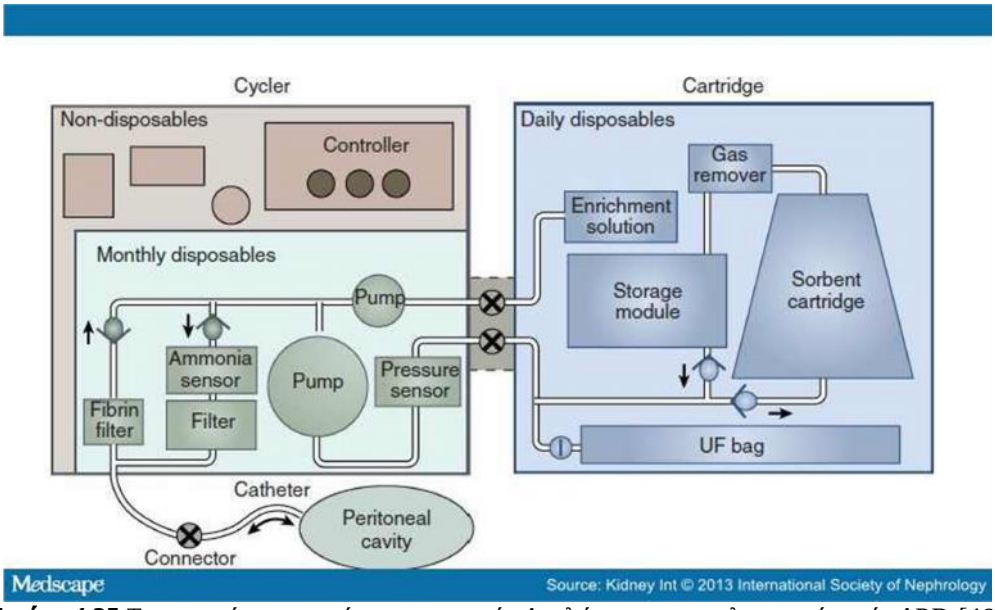
Στα μειονεκτήματα της μεθόδου είναι η μόνιμη παρουσία του καθετήρα στην κοιλιακή χώρα, ο κίνδυνος για λοιμώξεις (περιτονίτιδα), η αύξηση του βάρους, αλλά και των λιπιδίων από την απορρόφηση γλυκόζης από το διάλυμα, η εμφάνιση ή η επιδείνωση κηλών του κοιλιακού τοιχώματος. Ασθενείς με εγκολπώμματα στο παχύ έντερο και συχνές εκδηλώσεις εκολπωμματίτιδας ή εκτεταμένες χειρουργικές επεμβάσεις στην κοιλιακή χώρα (που μπορεί να έχουν αφήσει ενδοπεριτοναϊκές συμφύσεις) δεν είναι κατάλληλοι για τη μέθοδο. Στις περισσότερες περιπτώσεις για την επιλογή της μεθόδου υποκατάστασης καταλυτικό ρόλο παίζει η προτίμηση του ασθενή, ο οποίος θα πρέπει να ενημερώνεται σφαιρικά και αντικειμενικά για τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα κάθε μεθόδου. Σε ότι αφορά την επιβίωση των ασθενών σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση, δεν έχουν διαπιστωθεί ουσιαστικές διαφορές.



Εικόνα 4.34 *Αριστερά: Συνεχής εξωνοσοκομειακή Περιτοναϊκή Κάθαρση (CAPD) [41]. Δεξιά: Μια μορφή Αυτοματοποιημένης Περιτοναϊκής Κάθαρσης κατά τη διάρκεια του ύπνου (APD) [45].*

4.2.4. Κατ' οίκον Αιμοκάθαρση

Η πιο συχνή αιμοκάθαρση μπορεί να βελτιώσει την επιβίωση και την ποιότητα ζωής των ασθενών με ΧΝΑ. Ωστόσο, υπάρχει μικρή διαθεσιμότητα μονάδων, που δεν επιτρέπει στους ασθενείς να έχουν πιο συχνά Αιμοκάθαρση στο νοσοκομείο και σε δορυφορικές μονάδες Αιμοκάθαρσης. Ήδη στην Εικόνα 4.34 παρουσιάστηκε μια APD για κατ' οίκον χρήση.

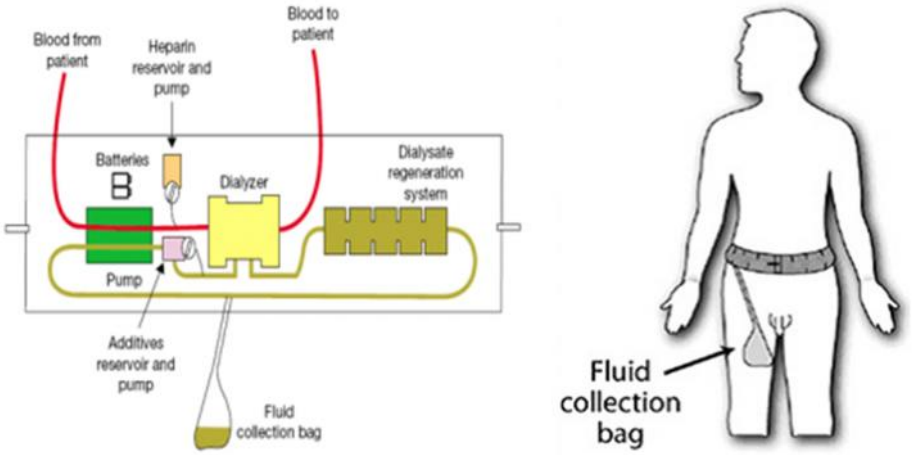


Εικόνα 4.35 *Τα απαραίτητα ημερήσια και μηνιαία Αναλώσιμα για την λειτουργία ενός APD [46].*

Όμως, απαιτούνται νέα φορητά μέσα υποστήριξης της Αιμοκάθαρσης (Βλ. Εικόνα 4.36), αφού αξιολογηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά τους. Πρόσφατα, οκτώ ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (πέντε άνδρες, τρεις γυναίκες, μέσης ηλικίας 51.7 ετών), χρησιμοποίησαν μια τέτοια φορητή συσκευή για 4-8 ώρες. Οι ασθενείς έλαβαν ηπαρίνη μη κλασματικού τύπου για αντιπηκτική αγωγή.

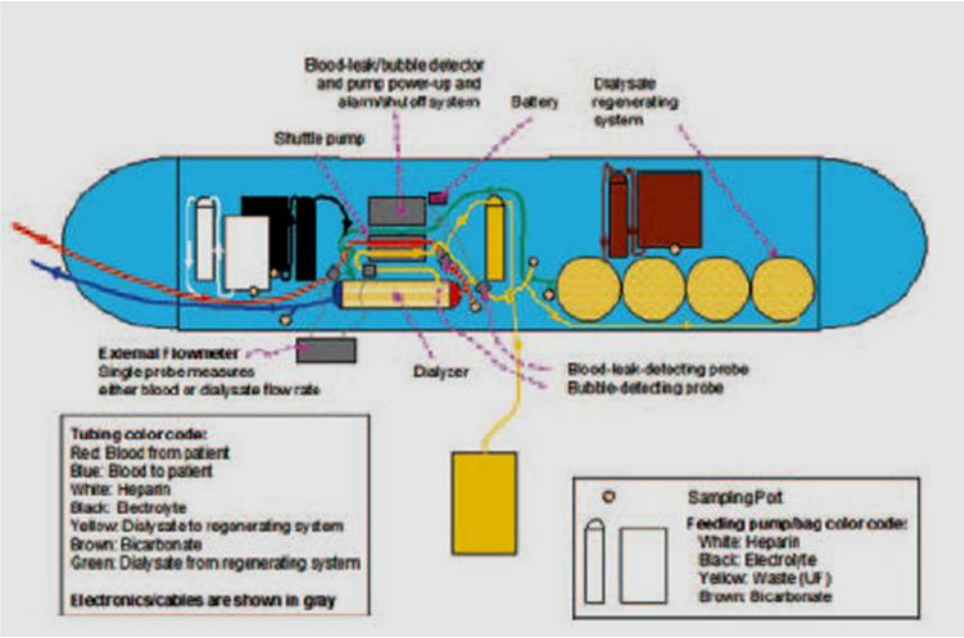
Δεν υπήξαν σημαντικές καρδιαγγειακές μεταβολές και δυσμενείς μεταβολές των ηλεκτρολυτών του ορού, της οξεοβασικής ισορροπίας και κλινικά σημαντική Αιμόλυση, σε κανένα ασθενή. Η μέση ροή του αίματος ήταν 58.6 ml/min, με μια ροή διηθήματος από 47.1 ml/min. Ο μέσος ρυθμός κάθαρσης της Ουρίας στο πλάσμα ήταν 22.7 ml/min και της Κρεατινίνης του πλάσματος ήταν 20.7 ml/min.

Η θρόμβωση της αγγειακής πρόσβασης, που παρουσιάστηκε σε δύο ασθενείς, μειώθηκε, όταν η δόση της ηπαρίνης και ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης, επέστρεψαν προς το φυσιολογικό. Η σύριγγα αποσπάσθηκε σε έναν ασθενή, αλλά οι μηχανισμοί ασφαλείας απέτρεψαν απώλεια αίματος, η βελόνα αντικαταστάθηκε και η θεραπεία συνεχίζεται.



Εικόνα 4.36 *Σχηματικό διάγραμμα φορητού Συστήματος Περιτοναϊκής Αιμοκάθαρσης με σύστημα αναγέννησης του εκλούοντος διαλύματος και ασκό συλλογής υγρών [47].*

Εικόνα 4.37 *Φωτογραφία του αναφερθέντος φορητού συστήματος ΠΚ [47].*

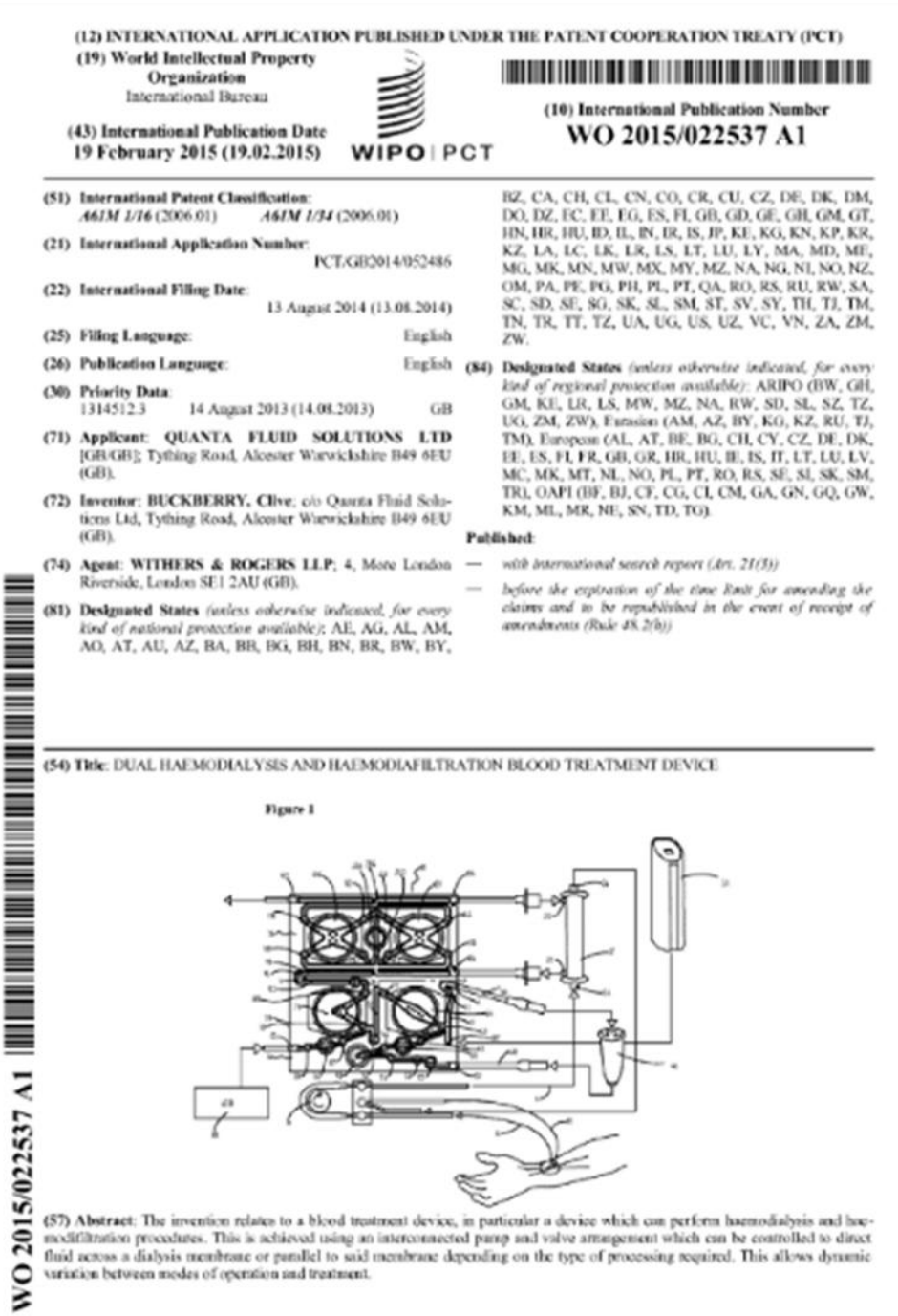


Εικόνα 4.38 *Φωτογραφία του αναφερθέντος φορητού συστήματος ΠΚ [47].*

Αυτή η φορητή συσκευή δείχνει ελπιδοφόρα αποτελέσματα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, αν και περαιτέρω μελέτες θα πρέπει να επιβεβαιώσουν αυτά τα αποτελέσματα.

Κλείνοντας θα παρουσιασθεί μια πολύ πρόσφατα δημοσιευθείσα Αίτηση Διπλώματος Ευρεσιτεχνίας (ΔΕ) WO2015/022537A1, 19.02.2015. Η εφεύρεση αναφέρεται σε μία συσκευή επεξεργασίας του αίματος, ειδικότερα μιας «υβριδικής» συσκευής που μπορεί να εκτελεί τις διαδικασίες Αιμοκάθαρσης και Αιμοδιαδιήθησης.

Αυτό επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας μια διασυνδεδεμένη αντλία και μια διάταξη βαλβίδας, η οποία μπορεί να ελέγχεται, ώστε να κατευθύνουν το υγρό προς μια μεμβράνη διαπίδησης ή παράλληλα με την εν λόγω μεμβράνη, ανάλογα με τον τύπο της επεξεργασίας που απαιτείται. Αυτό επιτρέπει τη δυναμική μεταβολή μεταξύ των τρόπων λειτουργίας και θεραπείας.



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
19 February 2015 (19.02.2015)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2015/022537 A1

(51) International Patent Classification:
A61M 1/16 (2006.01) *A61M 1/34* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/GB2014/052486

(22) International Filing Date:
13 August 2014 (13.08.2014)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
1314512.3 14 August 2013 (14.08.2013) GB

(71) Applicant: **QUANTA FLUID SOLUTIONS LTD** [GB/GB]; Tything Road, Alcester Warwickshire B49 6EU (GB).

(72) Inventor: **BUCKBERRY, Clive**; c/o Quanta Fluid Solutions Ltd, Tything Road, Alcester Warwickshire B49 6EU (GB).

(74) Agent: **WITHERS & ROGERS LLP**; 4, More London Riverside, London SE1 2AU (GB).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

(54) Title: DUAL HAEMODIALYSIS AND HAEMODIAFILTRATION BLOOD TREATMENT DEVICE

Figure 1

(57) Abstract: The invention relates to a blood treatment device, in particular a device which can perform haemodialysis and haemodiafiltration procedures. This is achieved using an interconnected pump and valve arrangement which can be controlled to direct fluid across a dialysis membrane or parallel to said membrane depending on the type of processing required. This allows dynamic variation between modes of operation and treatment.

WO 2015/022537 A1

Εικόνα 4.39 *Φωτογραφία του αναφερθέντος φορητού συστήματος ΠΚ [48].*

Βιβλιογραφία/Αναφορές

1. Δέσποινα Παπαχρήστου, Φυσιολογία του Αναπνευστικού Συστήματος, σελ. 23, *Πρακτικά 1ου Σεμιναρίου «Αναπνοή & Θώρακας» της Εταιρείας Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής Β. Ελλάδος*, 29 Νοεμβρίου - 1 Δεκεμβρίου, Θεσσαλονίκη, 2012.
2. Δ.Α. Πατάκας, *Επίτομη Πνευμονολογία*, σελ. 16, University Studio Press.
3. Λ. Σιχλετίδης, *Πνευμονολογία*, σελ. 31-32, University Studio Press.
4. Πύλη Πνευμονολογία, Αναπνευστικό κέντρο (3122): http://respi-gam.net/node/3122
5. Carr J.J., Brown J.M., *Introduction to Biomedical Equipment Technology*, John Wiley & Sons, New York 1981.
6. Draeger North American, *Technical Service Manual*, Telford Pensylvania, 1985.
7. ECRI: "Anesthesia Ventilators". *Health Devices* 8, (1979), 151.
8. Feeley T.W., Bancroft M.L., "Problems with Mechanical Ventilators", *Int.Anesthesiol.Clin*., 20, (1982), 83.
9. Graham D.H., "Advantages of Standing Bellows Ventilators and Low-Flow Techniques", *Anesthesiology* 58, (1983), 486.
10. Heironimus T.W., *Mechanical Atrificial Ventilation: A Manual for Students and Practitioners*, C.C. Thomas, Illinois 1967.
11. *Puritan - Benett Operation & Service Manual for PR-2 IPPB Mobile Respiratory Therapy Unit*, Form 2131, Kansas City 1969.
12. Kirby R.R. et al. (Eds), *Mechanical Ventilation*, Churchill Livingstone, New York, 1985.
13. Hunsinger D.L. et al., *Respiratory Technology - A Procedure Manual*, Reston Publishing Co., Virginia 1976.
14. *Ohmeda Ohio 7000 Electronic Anesthesia Ventilator Sevice Manual*, Ohmeda, Madison Winsconcin, 1984.
15. Respirator "Evita4" on an ICU: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Respirator_icu.JPG
16. http://www.cpapplus.com/fisher-paykel-hc150-heated-humidifier Fisher & Paykel HC150 Heated Humidifier.
17. Petty C., *The Anesthesia Machine, Churchill Liningstone*, New York 1987.
18. Sellery G.R., *Hazards of Artificial Ventilation in the Operating*.
19. Morley, C. J. et al. , Coin Trial, I. (2008). "Nasal CPAP or Intubation at Birth for Very Preterm Infants". *New England Journal of Medicine* 358 (7): 700–708.
20. C. Hormann, M. Baum, C. Putensen, N. J. Mutz & H. Benzer (January 1994). "Biphasic positive airway pressure (BIPAP)--a new mode of ventilatory support". *European Journal of Anaesthesiology 11 (1): 37–42*.
21. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:CPAP-machine-resmedS9.jpg CPAP machine typ S9 with heated humidifier typ H5i (Producer: ResMed), with two models of full face masks.
22. http://www.health.harvard.edu/blog/weight-loss-breathing-devices-still-best-for-treating-obstructive-sleep-apnea-201310026713
23. Αικ. Αμανίτη, «Νόμοι Αερίων και λειτουργία Εξατμιστήρων», σελ. 7, *Πρακτικά 1ου Σεμιναρίου «Αναπνοή & Θώρακας» της Εταιρείας Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής Β. Ελλάδος*, 29 Νοεμβρίου - 1 Δεκεμβρίου, Θεσσαλονίκη, 2012.

24. West JB: “Mechanics of breathing”, p 87-96. In: *Respiratory physiology - The essentials*, 4th Edition, West JB, Williams and Wilkins, Baltimore,1990.

25. http://www.healthpages.org/brain-injury/brain-injury-intensive-care-unit-icu/

26. Beddoes T. , Watt J. , "Considerations on the medicinal use and on the production of factitious airs; Part I, by Thomas Beddoes, M.D., Part II, by James Watt, engineer; 2nd ed., Bristol, Bulgin & Rosser, for J. Johnson (London), 1795".

27. Stansfield, D. A., Stansfield, R. G. (1986). "Dr. Thomas Beddoes and James Watt: Preparatory Work 1794-96 for the Bristol Pneumatic Institute", *Medical History* (30): 276-302.

28. https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Kidney_cross_section#/media/File:Kidney_structure_el.png

29. National Kidney Foundation (2002). "K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease" https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ckd

30. http://emedicine.medscape.com/article/238798-overview#aw2aab6b2b2

31. http://ebooks.edu.gr/modules/ebook/show.php/DSGL-A105/43/270,1252/

32. Frank H. Netter, *Eckehard Renner: Farbatlanten der Medizin*. Bd. 2, Niere und Harnwege, Thieme, Stuttgart 1983, ISBN 3-13-524102-5

33. Uwe Gille: “Harn- und Geschlechtssystem, Apparatus urogenitalis”. In: Salomon/Geyer/Gille (Hrsg.): *Anatomie für die Tiermedizin*. Enke-Verlag, Stuttgart 2. erw. Aufl. 2008 ISBN 978-3-8304-1075-1.

34. AW Mondorf, *JE Scherberich: Bildatlas der normalen Niere, Vieweg Verlag*, Wiesbaden, Braunschweig 1986, ISBN 3-528-07926-6

35. http://www.unifr.ch/anatomy/elearningfree/allemand/biochemie/harnapparat/d-harnapparat.php Domain of Anatomy, Department of Medicine, University of Fribourg, CH.

36. http://www.tutorvista.com/content/science/science-ii/excretion/renal-failure.php

37. Γιανναράκη Δήμητρα. Οξεία Αιμοκάθαρση: Φροντίδα αρρώστων με Νεφρική Ανεπάρκεια, http://slideplayer.gr/slide/2950873/

38. https://sites.google.com/site/crrtinfo/home

39. http://www.ccmtutorials.com/renal/RRT/keypoints.htm

40. Πηγή: http://fmcna-hd.com/?gclid=COycjKOxkcUCFWgOwwod2WYA6g Fresenius Medical Care.

41. https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Peritoneal_dialysis#/media/File:Blausen_0160_CAPD.png

42. ISPD Guidelines / Recommendations, *Peritoneal Dialysis International*, Vol. 30, pp. 393–423 April 2010.

43. Clinical Practice Guidelines for Peritoneal Access, *Peritoneal Dialysis International*, Vol. 30, pp. 424–429 May 2010.

44. http://www.nephrologia.gr/neph/articles/article.jsp?categoryid=3124&context=103&globalid=10151&articleid=3212

45. http://kidney.niddk.nih.gov/KUDiseases/pubs/peritoneal/index.aspx National Kidney and Urologic Diseases, Information Clearinghouse (NKUDIC).

46. http://www.medscape.com/viewarticle/809385_2

47. Davenport A., “A wearable haemodialysis device for patients with end-stage renal failure: a pilot study”, *The Lancet*, Volume 370, No. 9604, pp. 2005–2010, 15 December 2007 DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61864-9

48. Buckberry C., “Dual Haemodialysis and Haemodiafiltration Blood treatment device”, WO2015/022537A1, 19.02.2015, Applicant: Quanta Fluid Solutions LTD.

Κριτήρια αξιολόγησης

Κριτήριο αξιολόγησης 1

Αναφέρατε 3 χαρακτηριστικά εξαρτήματα που χρησιμοποιούνται στην Οξυγονοθεραπεία.

Απάντηση/Λύση

Ροόμετρα, Ρυθμιστές Αερίων, Υγραντές.

Κριτήριο αξιολόγησης 2

Αναφέρατε τις 3 φάσεις του κύκλου της βαλβίδας Bennett.

Απάντηση/Λύση

α. Έναρξη της Εισπνοής: Αρνητική Πίεση. β. Εισπνοή: Ροή αέρος μέσω της ανοιχτής βαλβίδας. γ. Τέλος της Εισπνοής: Η Βαρύτητα κλείνει τη Βαλβίδα.

Κριτήριο αξιολόγησης 3

Αναφέρατε 3 τεχνικές Υποκατάσταση Νεφρικής Λειτουργίας.

Απάντηση/Λύση

Αιμοκάθαρση, Αιμοδιήθηση και Αιμοδιαδιήθηση.

Κεφάλαιο 5: Τεχνολογία Αναισθησιολογικών Συσκευών

Σύνοψη

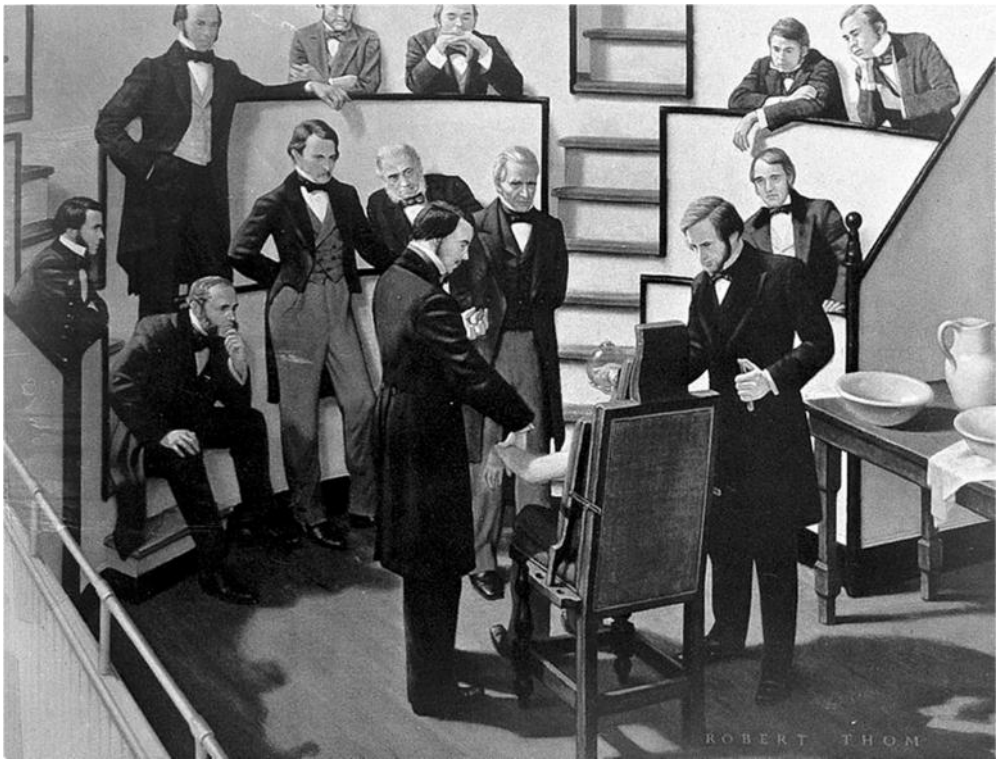
Στο παρόν κεφάλαιο θα καλυφθούν τα ακόλουθα θέματα:

- *Εισαγωγή στην τεχνολογία των Αναισθησιολογικών Συσκευών.*
- *Ροόμετρα Αναισθησιολογικών Συσκευών.*
- *Εξαερωτές.*
- *Βαθμονόμηση Εξαερωτών (διαθλασιμετρία συμβολής, φασματομετρία μάζας, ανιχνευτές κρυστάλλου χαλαζία, ανιχνευτές ταινιών σιλικονομαστίχης, ανιχνευτές υπερύθρων).*
- *Απορρόφηση του Διοξειδίου του Άνθρακα.*
- *Αναπνευστικά Κυκλώματα Αναισθησίας.*
- *Συστήματα επιτήρησης και συναγερμού.*
- *Συστήματα εξουδετέρωσης.*

5.1. Εισαγωγή

Προσπάθειες για την παραγωγή μίας κατάστασης γενικής αναισθησίας κατέβαλαν σύμφωνα με γραπτές πηγές οι αρχαίοι Σουμέριοι, οι Βαβυλώνιοι, οι Ασσύριοι, οι Αιγύπτιοι, οι Έλληνες, οι Ρωμαίοι, οι Ινδοί οι Κινέζοι και αργότερα κατά τη διάρκεια του Μεσαίωνα, οι Άραβες. Χρησιμοποιήθηκαν αλκοολούχα παρασκευάσματα, οπιούχα (μήκων η υπνοφόρος), ο μανδραγόρας και άλλα φραμακευτικά φυτά και αργότερα στην Αμερική παρασκευάσματα από φύλλα κόκας (Περού). Ο αλχημιστής Ramon Llull φέρεται ότι ανακάλυψε το διαιθυλαιθέρα στο 1275, ενώ ο Παράκελσος, ανακάλυψε τις αναλγητικές ιδιότητές του περίπου το 1525 και πολύ αργότερα ο Joseph Priestley (1733-1804) ανακάλυψε το υποξείδιο του αζώτου.

Οι οδοντίατροι από τη Νέα Αγγλία Horace Wells και William T. G. Morton, ανοίγουν τη σύγχρονη εποχή της Αναισθησίας, χρησιμοποιώντας Υποξείδιο του Αζώτου (N_2O) το 1846, ενώ ο Morton χρησιμοποίησε λίγο αργότερα και διαιθυλαιθέρα, για ανώδυνες εξαγωγές δοντιών. Το 1847, ο Σκώτος μαιευτήρας James Young Simpson (1811-1870) στο Εδιμβούργο ήταν ο πρώτος που χρησιμοποίησε το χλωροφόρμιο ως ένα γενικό αναισθητικό, που η χρήση του επεκτάθηκε γρήγορα στη συνέχεια στην Ευρώπη.



Εικόνα 5.1 *Αναπαράσταση της πρώτης χρήσης του Αιθέρα από τον Morton.*
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Anaesthesia;_painting_depicting_use_of_ether_Wellcome_L0018233.jpg

Οι νεότερες σημαντικές προόδοι στη Φαρμακολογία και Φυσιολογία οδήγησαν στην ανάπτυξη της γενικής αναισθησίας και για τον έλεγχο του πόνου. Τον 20° αιώνα, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της γενικής αναισθησίας βελτιώθηκε με τη χρήση της ρουτίνας της διασωλήνωσης της τραχείας και άλλες προηγμένες τεχνικές διαχείρισης των αεραγωγών. Σημαντική πρόοδο αποτέλεσε και η ανάπτυξη νέων αναισθητικών παραγόντων με βελτιωμένες φαρμακοκινητικά. Τέλος, τυποποιημένα προγράμματα κατάρτισης για τους αναισθησιολόγους, προέκυψαν σταδιακά κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Αποστολή μιας αναισθησιολογικής συσκευής είναι η χορήγηση ποσοτικά ελεγχομένων αναλογιών μειγμάτων, αερίων αναισθητικών παραγόντων (N_2O), ατμών πτητικών υγρών αναισθητικών παραγόντων (π.χ. φλουοθάνης, ισοφλουορανίου σεπτοφλουορανίου κλπ.) και οξυγόνου στον ασθενή, κατά τη διάρκεια μιας επέμβασης και παράλληλα, η εξασφάλιση και η επιτήρηση της διατήρησης της αναπνευστικής λειτουργίας, συνήθως με την ταυτόχρονη χρήση ενός συστήματος μηχανικού αερισμού (αναπνευστήρα).

Οι βασικές συνιστώσες μιας αναισθησιολογικής συσκευής, οι οποίες και εξασφαλίζουν την επιτυχία της αποστολής της είναι οι ακόλουθες:

- Τα ροόμετρα.
- Οι εξαερωτές.
- Το σύστημα απορρόφησης CO_2.
- Τα αναπνευστικά κυκλώματα αναισθησίας.
- Τα συστήματα επιτήρησης και συναγερμού.
- Το σύστημα εξουδετέρωσης της αερίου ρύπανσης.

Για τη σωστή λειτουργία μιάς αναισθησιολογικής συσκευής, απαιτείται η ύπαρξη καταλλήλων:

- Συστημάτων πεπιεσμένων αερίων και ρυθμιστών πίεσης.
- Συστήματος (κυκλώματος) μεταφοράς αερίων.
- Μέτρων πολιτικής ασφαλείας.

Στη συνέχεια θα εξετασθούν λεπτομερώς τα χαρακτηριστικά των επιμέρους αυτών συνιστωσών και οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους.

5.2. Ροόμετρα Αναισθησιολογικών Συσκευών

Τα ροόμετρα αποτελούν ενσωματωμένο τμήμα των αναισθησιολογικών συσκευών, στις οποίες απαιτούνται ροές από 200 ml/min μέχρι 15 l/min. Διατίθενται ροόμετρα για οξυγόνο, υποξείδιο του αζώτου, αέρα, ήλιον, άζωτο και διοξείδιο του άνθρακα.

Τα ροόμετρα ξηρών αερίων είναι γυάλινοι σωλήνες με σχήμα ανεστραμμένου κολούρου κώνου, με διάμετρο κορυφής ελάχιστα μεγαλύτερη, από αυτήν της βάσης.

Το αέριο εισέρχεται από τη βάση του σωλήνα και ανέρχεται προς την κορυφή, παρασύροντας έναν περιστρεφόμενο πλωτήρα, μέχρις ενός σημείου ισορροπίας, μεταξύ της πίεσης του ανερχομένου αερίου, το οποίο διαφεύγει γύρω από τον πλωτήρα και του βάρους του πλωτήρα.

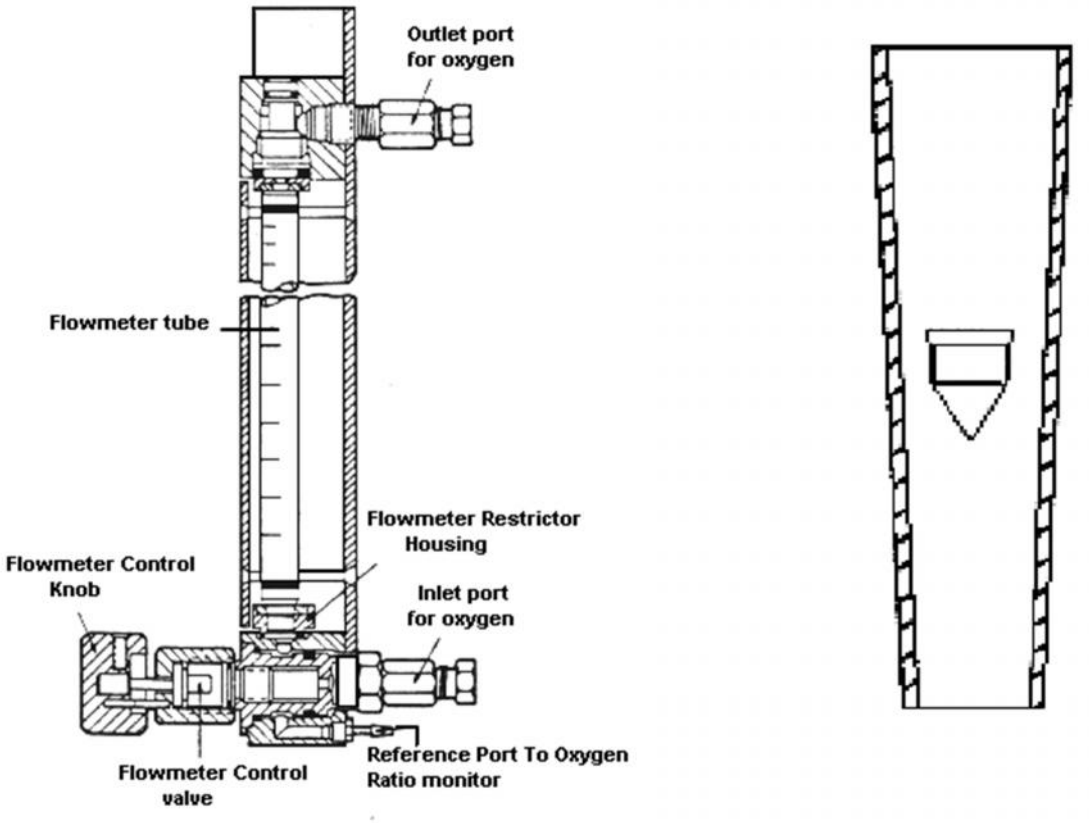
Όσο υψηλότερα ανέρχεται ο πλωτήρας, τόσο περισσότερο αέριο ρέει γύρω από τον πλωτήρα. Ο δακτυλιοειδής χώρος ανάμεσα στο τοίχωμα του σωλήνα και την κεφαλή του πλωτήρα, δρα ως κυκλικός δίαυλος περιορισμού.

Όταν ο πλωτήρας ευρίσκεται χαμηλά στο σωλήνα, ο κυκλικός δίαυλος δρα ως στόμιο και καθοριστικός παράγων του ρυθμού ροής του αερίου είναι το ιξώδες του αερίου.

Όταν η παροχή του αερίου υψώνει τον πλωτήρα σε υψηλώτερα επίπεδα στο σωλήνα, ο κυκλικός δίαυλος δρα ως σωληνοειδής περιορισμός και καθοριστικός παράγων της παροχής καθίσταται η πυκνότητα του αερίου [1].

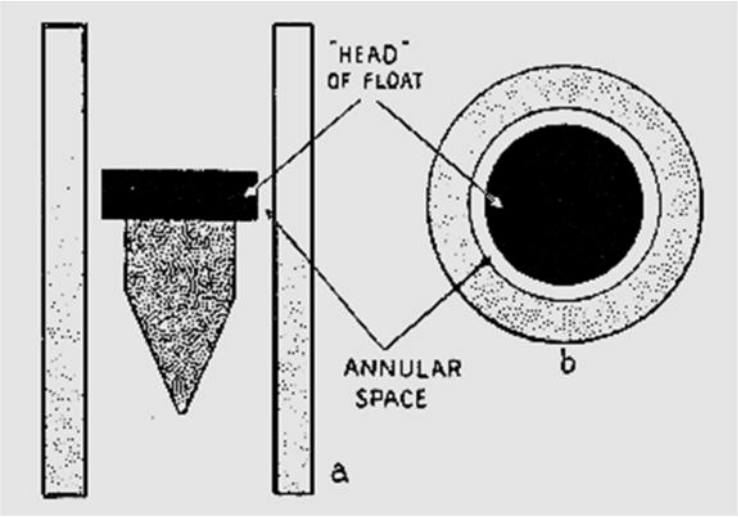
Ο πλωτήρας συνήθως είναι κατασκευασμένος από αλουμίνιο και διαθέτει μεγάλη κεφαλή, στρογγυλό σώμα με ραβώσεις, οι οποίες το θέτουν σε περιστροφή, καθώς ανυψώνεται στο σωλήνα και κωνική αιχμή.

Η ατμοσφαιρική πίεση και η θερμοκρασία προφανώς επηρεάζουν τις ενδείξεις των ροομέτρων από 9 - 20% και θα πρέπει να γίνονται ανάλογες διορθώσεις, για πιέσεις κάτω των 630 mm Hg, οι οποίες συνήθως δίδονται από τον κατασκευαστή, υπό μορφή συντελεστών [2].

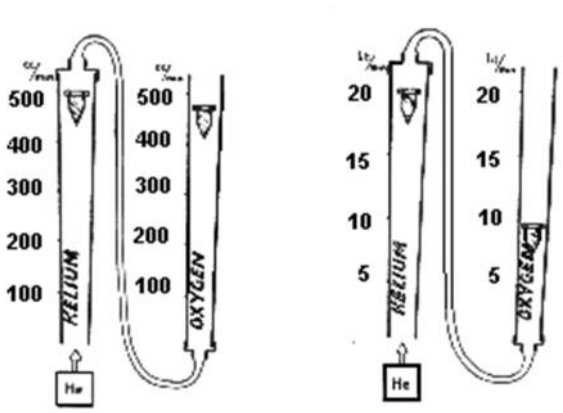


Εικόνα 5.2 *Σχηματική αναπαράσταση του συστήματος πλωτήρα - σωλήνα και πλαγία όψη ενός ροομέτρου οξυγόνου. Διακρίνεται ο μειωτήρας,που υποβιβάζει την πίεση του δικτύου από 40 - 50 psi σε 15 - 20 psi, καθώς και σχηματική αναπαράσταση του συστήματος ελέγχου της ροής [3].*

Η βαθμονόμηση και ο περιοδικός έλεγχος των ροομέτρων συνήθως γίνεται μέσω ενός καταμετρητή φυσσαλίδων. Αυτός αποτελείται από ένα σωλήνα με δύο εισόδους, μία για το υπό έλεγχο αέριο και μία που συνδέεται με μία λαστιχένια φούσκα, με διάλυμα σάπωνος. Ο χρόνος Δt, ο οποίος απαιτείται για τη διέλευση μιας φυσσαλίδας, ανάμεσα σε δύο χαραγές, οι οποίες καθορίζουν ένα συγκεκριμένο όγκο ΔV, δίνει την παροχή Π = ΔV/Δt του υπό έλεγχον ρεύματος αερίου και κατά συνέπεια, την ακρίβεια βαθμονόμησης του αντίστοιχου ροομέτρου.



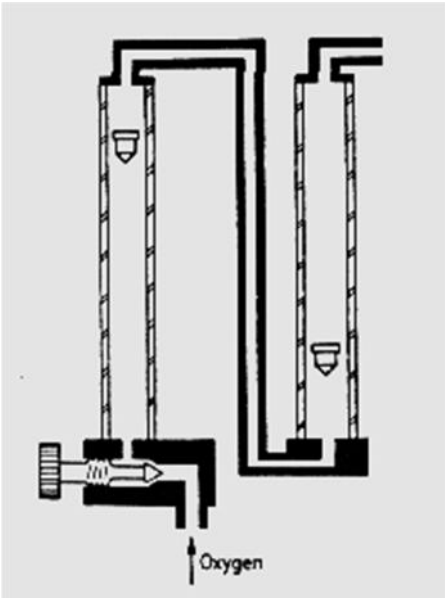
Εικόνα 5.3 *Σχηματική αναπαράσταση του συστήματος πλωτήρα - σωλήνα, όπου φαίνεται και ο δακτυλιοειδής χώρος, που δημιουργείται ανάμεσά τους [3].*



Εικόνα 5.4 *Επίδραση της πυκνότητας και του ιξώδους στην παροχή ηλίου σε ροόμετρα ηλίου και οξυγόνου αντίστοιχα. Τα δύο αέρια, έχουν παρόμοιες τιμές ιξώδους, αλλά διαφορετική πυκνότητα, η οποία προκαλεί αποκλίσεις στις ονομαστικές τιμές παροχής, σε μεγάλες παροχές [1].*

Η μέθοδος δίνει ακρίβεια καλύτερη του 2%, η οποία μπορεί να βελτιωθεί μέχρι και 0.1%, μέσω επανειλημμένων μετρήσεων και εξαγωγής της μέσης τιμής της παροχής.

Άλλες πρόχειρες μέθοδοι ελέγχου ροομέτρων είναι η χρήση συσκευών με μηχανοηλεκτρικούς μετατροπείς ροής, π.χ. με εύκαμπτο φύλλο – οπλισμό πυκνωτή ή με τη χρήση ενός βαθμονομημένου ανιχνευτή οξυγόνου, αλλά δεν ενδείκνυνται για περιοδικούς ελέγχους ακριβείας.



Εικόνα 5.5 *Ροόμετρα οξυγόνου χαμηλής και υψηλής ροής εν σειρά με κοινό σύστημα ελέγχου και το σύνηθες αντιληπτό στην αφή σχήμα του κομβίου ελέγχου [4].*

Η ακρίβεια των ενδείξεων ενός ροομέτρου, μπορεί να επηρεασθεί από τους ακόλουθους παράγοντες [5]:

- Από τη συσσώρευση στατικών ηλεκτρικών φορτίων. Αντιμετωπίζονται με τη χρήση αντιστατικών χημικών sprays ή με τη γείωση του φορτίου τακτικά, με την τοποθέτηση του υγρού δακτύλου στο σωλήνα και στα μεταλλικά μέρη της συσκευής.
- Από αιωρούμενα σωματίδια σκόνης κλπ. Αντιμετωπίζεται με την τοποθέτηση μικρού φίλτρου, στην είσοδο του ροομέτρου.
- Από λανθασμένη αντικατάσταση του σωλήνα ή του πλωτήρα. Αντιμετωπίζεται με επαναβαθμονόμηση, μετά από κάθε συντήρηση ή επισκευή.
- Από τυχόν απόκλιση από την κατακόρυφη θέση των σωλήνων των ροομέτρων. Ελέγχεται με αλφάδι.

- Από τυχαία απορρύθμιση της θέσης του κομβίου ελέγχου της βελονοειδούς βαλβίδας (setting), η οποία προκαθορίζει την παροχή του αερίου μείγματος, το οποίο διέρχεται μέσω του ροομέτρου. Αντιμετωπίζεται με την τοποθέτηση μικρής μπάρας μπροστά από το κομβίο ελέγχου, από τον κατασκευαστή ή εκ των υστέρων.

Τα κομβία ελέγχου των βελονοειδών βαλβίδων, καθώς και το πλαστικό προστατευτικό κάλυμμα κάθε ροομέτρου, έχουν ένα καθορισμένο κωδικό χρώμα (π.χ. πράσινο: O_2, γαλάζιο: N_2O κλπ.) και θα πρέπει το κομβίο του οξυγόνου να έχει και ιδιαίτερο σχήμα, αντιληπτό στην αφή. Το ροόμετρο οξυγόνου είναι πάντα το πρώτο στη συστοιχία των ροομέτρων μιας αναισθησιολογικής συσκευής.

Συχνά έχουμε δύο ροόμετρα οξυγόνου, ένα για χαμηλές και ένα για υψηλές παροχές, συνήθως τοποθετημένα εν σειρά και ελεγχόμενα από μία κοινή βελονοειδή βαλβίδα [4].

5.3. Εξαερωτές

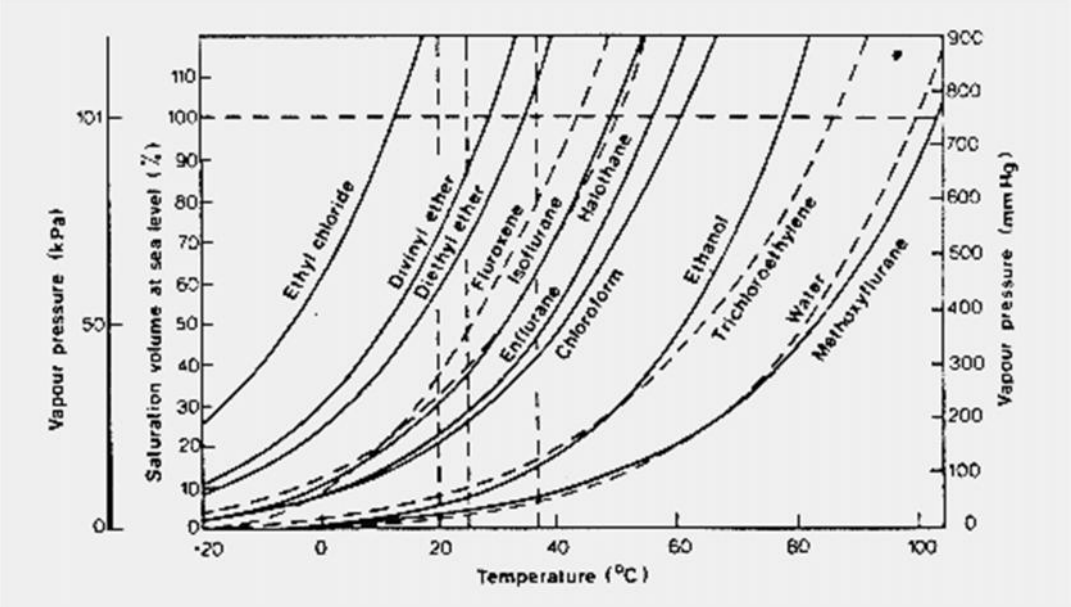
Οι εξαερωτές έχουν ως αποστολή να εμπλουτίσουν το αέριο μείγμα (συνήθως O_2 και N_2O), το οποίο έρχεται από τα ροόμετρα, με ατμούς ενός υγρού αναισθητικού παράγοντα. Ο εμπλουτισμός πρέπει να γίνεται με υψηλή ακρίβεια, διότι η απαιτούμενη μερική πίεση ατμών π.χ. Αλοθάνης στον εγκέφαλο, για να επιτευχθεί ολική αναισθησία, είναι 7 mm Hg, ενώ η τάση κεκορεσμένων ατμών της είναι 243 mm Hg, στούς 20 °C. Προφανώς, μικρές αποκλίσεις από την επιθυμητή συγκέντρωση μπορεί να προκαλέσουν εύκολα επικίνδυνες υπερβάσεις της δοσολογίας.

Το πρώτο σοβαρό πρόβλημα για το σχεδιασμό ενός εξαερωτού ακριβείας, πηγάζει από την έντονη εξάρτηση της τάσης κεκορεσμένων ατμών P των συνηθέστερων αναισθητικών παραγόντων, οι περισσότεροι από τους οποίους είναι αλογονομένοι υδρογονάνθρακες ή αιθέρες, από τη θερμοκρασία θ, η οποία δίδεται [5] από την εξίσωση του Antoine:

$$\ln P = A - B/(\theta + \Gamma)$$

όπου A, B και Γ πειραματικά προσδιοριζόμενες σταθερές.

Είναι προφανές ότι λόγω των διαφορετικών τιμών των A, B, Γ για κάθε αναισθητικό παράγοντα, ένας εξαερωτής ακριβείας θα μπορεί να χρησιμοποιηθεί αποκλειστικά για έναν αναισθητικό παράγοντα.



Εικόνα 5.6 *Τάση κεκορεσμένων ατμών συναρτήσει της θερμοκρασίας, για μια σειρά αναισθητικών παραγόντων, σύμφωνα με την εξίσωση του Antoine [5].*

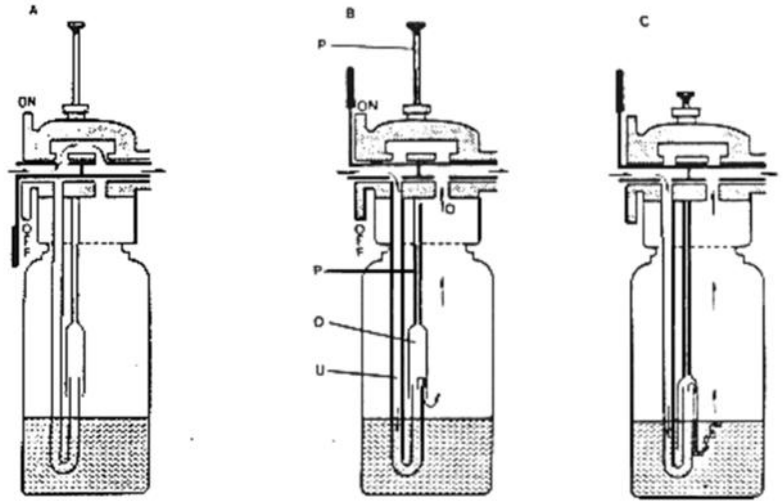
Επιπλέον, η ατμοσφαιρική πίεση αποτελεί ένα δεύτερο παράγοντα, ο οποίος θα επηρεάζει την ελεγχόμενη παραγωγή και χορήγηση ατμών αναισθητικών παραγόντων.

Η απλούστερη μορφή εξαερωτού είναι ο μη βαθμονομημένος εξαερωτής, ο οποίος διαθέτει συστήματα ελέγχου του εμπλουτισμού του αερίου μείγματος, ποιοτικού όμως και όχι ποσοτικού χαρακτήρα.

Η ρύθμιση της συγκέντρωσης επιτυγχάνεται μέσω της παρακολούθησης της αντίδρασης του ασθενούς από τον αναισθησιολόγο. Μολονότι οι μη βαθμονομημένοι εξαερωτές δεν χρησιμοποιούνται πλέον έχει ενδιαφέρον να μελετηθεί η αρχή λειτουργίας του.

Ο πλέον διαδεδομένος μη βαθμονομημένος εξαερωτής είναι η φιάλη Boyle, η οποία είναι εφοδιασμένη με δύο συστήματα ελέγχου:

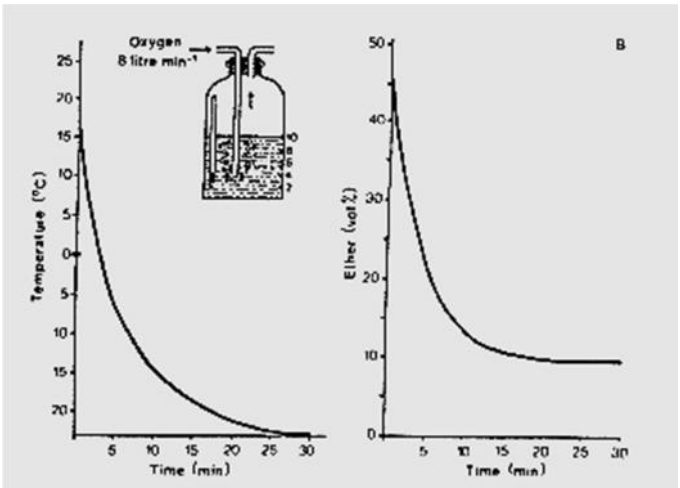
- Ένα μοχλό ο οποίος καθορίζει το κλάσμα του αερίου ρεύματος το οποίο θα περάσει πάνω από τον υγρό αναισθητικό παράγοντα.
- Μια ράβδο η οποία ρυθμίζει την απόσταση της καλύπτρας, από την οποία εξέρχεται το αέριο μείγμα, από την επιφάνεια του υγρού.



Εικόνα 5.7 *Φιάλη Boyle: Θέση εκτός (Α), η ράβδος P κατεβασμένη εν μέρει, ώστε το αέριο να διέρχεται από την επιφάνεια του υγρού (Β) και η ράβδος κατεβασμένη πλήρως, ώστε η καλύπτρα να οδηγεί τις φυσσαλίδες, μέσα στο υγρό (C). U: υοειδής σωλήνας, D: έξοδος [5].*

Αυτά τα συστήματα ελέγχου δεν είναι ακριβείας και επιπλέον, καθώς ο εξαερωτής λειτουργεί, η θερμοκρασία πέφτει, επηρεάζοντας την συγκέντρωση εξόδου.

Με την εισαγωγή της Αλοθάνης το 1954 και άλλων σύγχρονων αναισθητικών παραγόντων, οι οποίοι είναι επικίνδυνοι σε υψηλές συγκεντρώσεις, κατέστη αναγκαία η εισαγωγή βαθμονομημένων εξαερωτών.



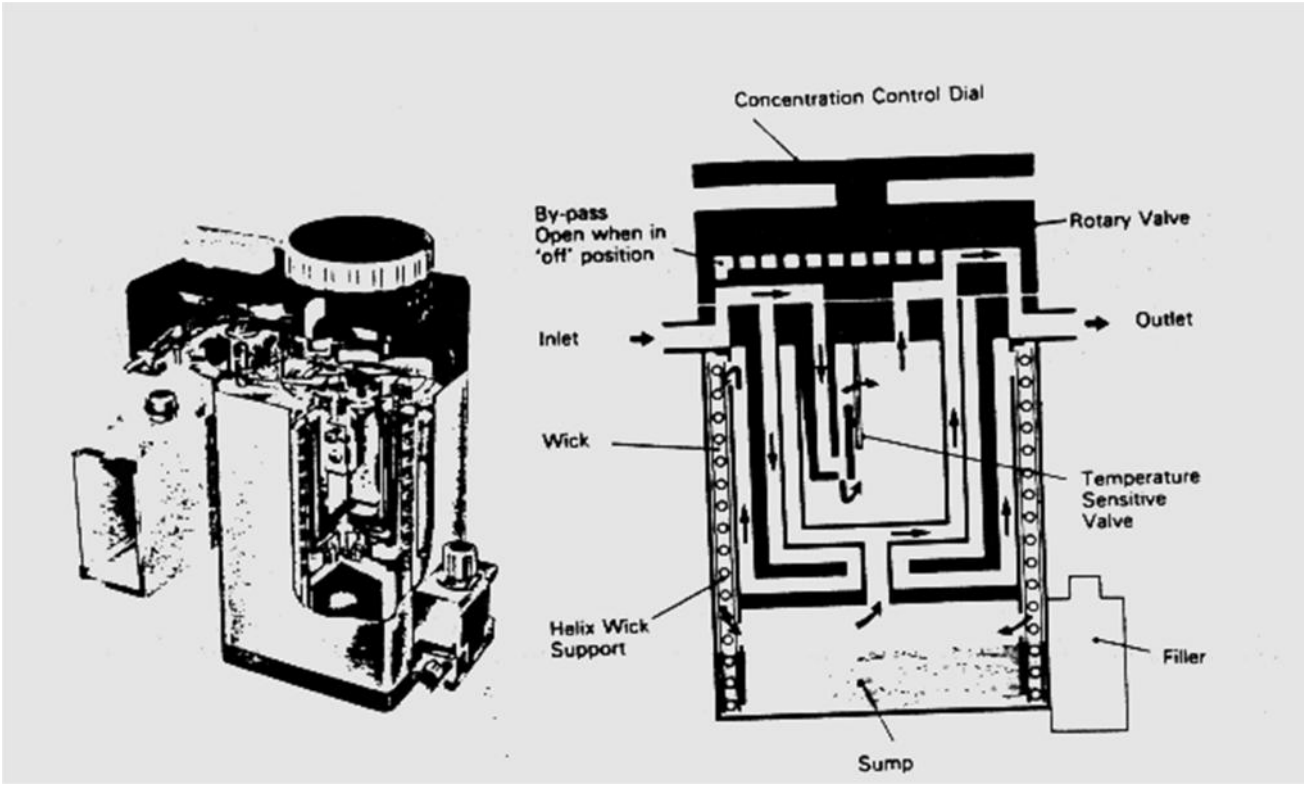
Εικόνα 5.8 *Εξάρτηση της θερμοκρασίας και της παραγωγής ατμών αιθέρα, από τον χρόνο λειτουργίας ενός εξαερωτού Boyle, ανάλογα με την σχετική θέση του στομίου εκροής του οξυγόνου και της επιφάνειας του αιθέρα. Ροή Οξυγόνου: 8 l/min [1].*

Οι περισσότεροι σύγχρονοι εξαερωτές στηρίζονται στην αρχή λειτουργίας της Εικόνας 5.7. Το εισερχόμενο μείγμα διαιρείται σε δύο κλάδους, τον κύριο V_{dil} και τον φέροντα V_{car}, ο οποίος διερχόμενος από το θάλαμο εξαέρωσης, παρασύρουν έναν όγκο V_{an} ατμών αναισθητικού παράγοντα και στη συνέχεια επανενώνεται με τον V_{dil}, δίδοντας τον τελικό όγκο V_{total}, που καθορίζει και την τελική συγκέντρωση των ατμών του αναισθητικού παράγοντα.

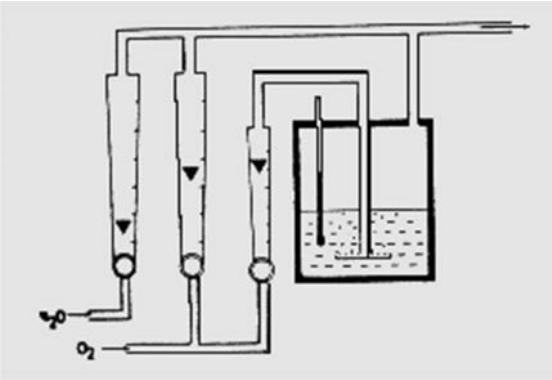
Ο λόγος διαχωρισμού, άρα και η συγκέντρωση, καθορίζεται από ένα περιοριστή ροής του εξαερωτή, εξωτερικά ρυθμιζόμενο. Άλλοι περιοριστές ροής, συνδέονται με αυτόματα συστήματα εξισορρόπησης της μεταβολής της θερμοκρασίας και βασίζονται στη χρήση κατάλληλου σχήματος διμεταλλικών ελασμάτων ορειχάλκου - νικελίου.

Οι αλλαγές της στάθμης του υγρού αναισθητικού στο θάλαμο εξαέρωσης καθώς εξατμίζεται, επηρεάζουν την παρεχόμενη συγκέντρωση. Το φαινόμενο αυτό ελαχιστοποιείται με τη χρήση κάποιου τύπου «φυτιλιού» το οποίο βυθίζεται στον υγρό παράγοντα και παραμένει συνεχώς υγρό, λόγω των τριχοειδών φαινομένων, στις επιμέρους ίνες του «φυτιλιού».

Με τον τρόπο αυτό, η επιφάνεια έκθεσης του αναισθητικού παράγοντα στο διερχόμενο αέριο μείγμα, πολλαπλασιάζεται, αυξάνοντας το συντελεστή απόδοσης του εξαερωτή. Το βάθος εμβάπτισης του «φυτιλιού», επηρεάζει την εκτιθέμενη επιφάνεια και την απόδοση της εξαέρωσης. Κατά συνέπεια, το αρχικό ύψος πλήρωσης του εξαερωτή επηρεάζει ελαφρά την επαναληψιμότητα της λαμβανόμενης συγκέντρωσης. Όσο μεγαλύτερη είναι η (ενεργός) επιφάνεια του φυτιλιού, τόσο λιγότερο επηρεάζει την απόδοση του εξαερωτή, η κατερχόμενη στάθμη του υγρού αναισθητικού παράγοντα.



Εικόνα 5.9 *Τομή και σχηματική αναπαράσταση ενός τυπικού εξαερωτού Cyprane Tec 4. Τα βέλη υποδηλώνουν τη ροή του φέροντος αερίου μέσω του εξαερωτού [7].*



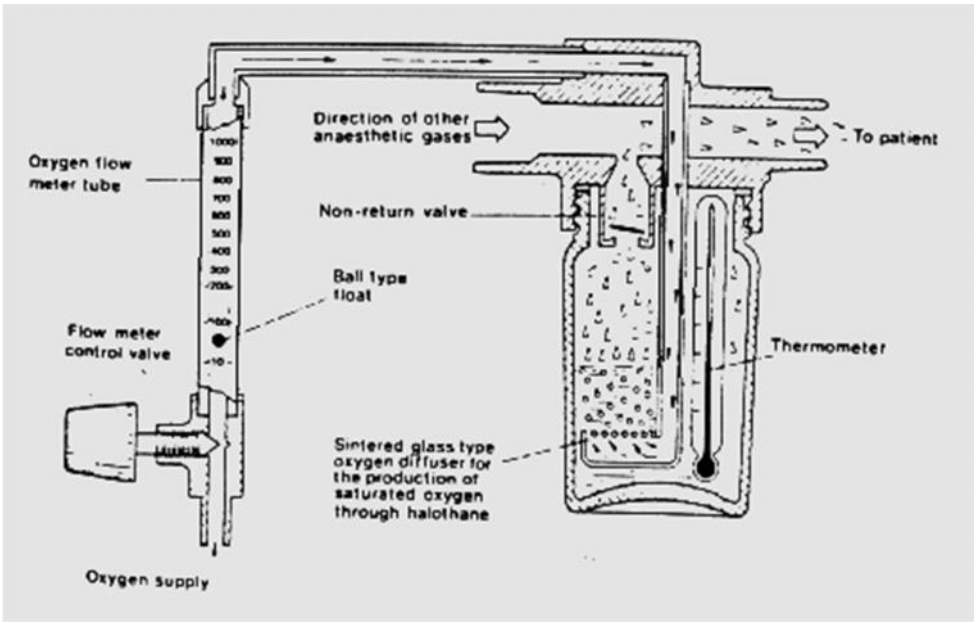
Εικόνα 5.10 *Εξαερωτής τύπου Copper Kettle [5].*

Στις κλινικές εφαρμογές, λόγω της χρήσης αναπνευστήρων, η αντίσταση στη ροή του εμπλουτισμένου μείγματος δεν είναι σταθερή, αλλά διαμορφώνεται από τον κύκλο του αναπνευστήρα. Όταν η ανίσταση μειώνεται, η πίεση στον εξαερωτή επίσης μικραίνει (Bernoulli) και ένα επιπλέον κύμα ατμού προστίθεται στη σταθερή ροή εμπλουτισμένου μείγματος, διαμορφώνοντας ένα κύμα αυξημένης συγκέντρωσης, στην έξοδο του εξαερωτή.

Το φαινόμενο αυτό καλείται φαινόμενο άντλησης και μπορεί να οδηγήσει μέχρι τον, κατά περιοδικά διαστήματα, διπλασιασμό της συγκέντρωσης εξόδου. Η έκταση του φαινομένου άντλησης είναι αύξουσα συνάρτηση:

- Της έκτασης της διακύμανσης της πίεσης.
- Της παροχής αερίου μέσω του εξαερωτή.

και φθίνουσα συνάρτηση του μεγέθους του θαλάμου εξαέρωσης.

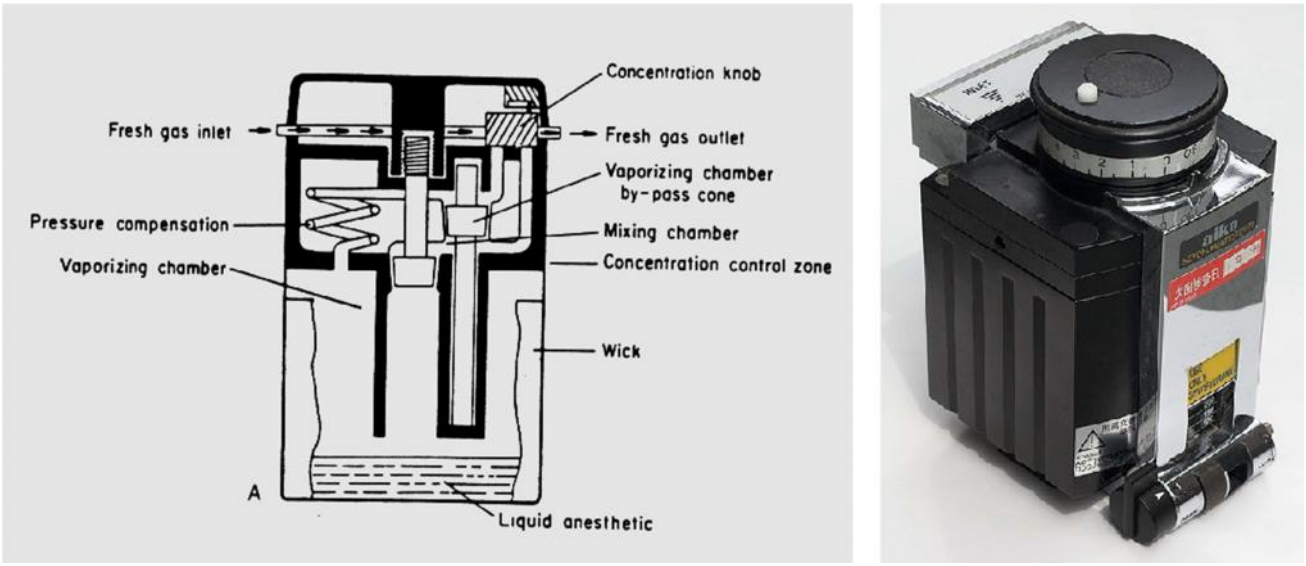


Εικόνα 5.11 *Εξαερωτής τύπου Halox [5].*

Το φαινόμενο άντλησης μπορεί να ελαχιστοποιηθεί με τους ακόλουθους τρόπους:

- Με την τοποθέτηση βαλβίδας συμπίεσης στο σωλήνα διανομής αερίου μείγματος, ώστε να εξομαλυνθούν οι διακυμάνσεις της πίεσης.
- Με την αύξηση της διαδρομής ανάμεσα στη βαλβίδα διαχωρισμού και το θάλαμο εξαέρωσης, ώστε ο όγκος που προκύπτει να δρα ως δοχείο απορρόφησης της αυξημένης ροής αερίου, στη διάρκεια ενός κύματος πίεσης, απελευθερώνοντας αυτό στη συνέχεια, χωρίς να έχει φθάσει την υγρή επιφάνεια ή εναλλακτικά εμποδίζοντας το αέριο που ήδη έφθασε την υγρή επιφάνεια να εισέλθει στο παρακάμπτον ρεύμα.
- Ελαχιστοποίηση του θαλάμου εξαέρωσης.

- Αύξηση της συνολικής αντίστασης της ροής αερίου μέσω του εξαερωτή.
- Πρόκληση υπερπίεσης στο εσωτερικό του εξαερωτή.



Εικόνα 5.12 *Το αέριο δεν διέρχεται από τον εξαερωτή [3]. Εξαερωτής Sevoflurane. Ignis, https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Vaporizer_Sevoflurane_001_JPN.jpg*

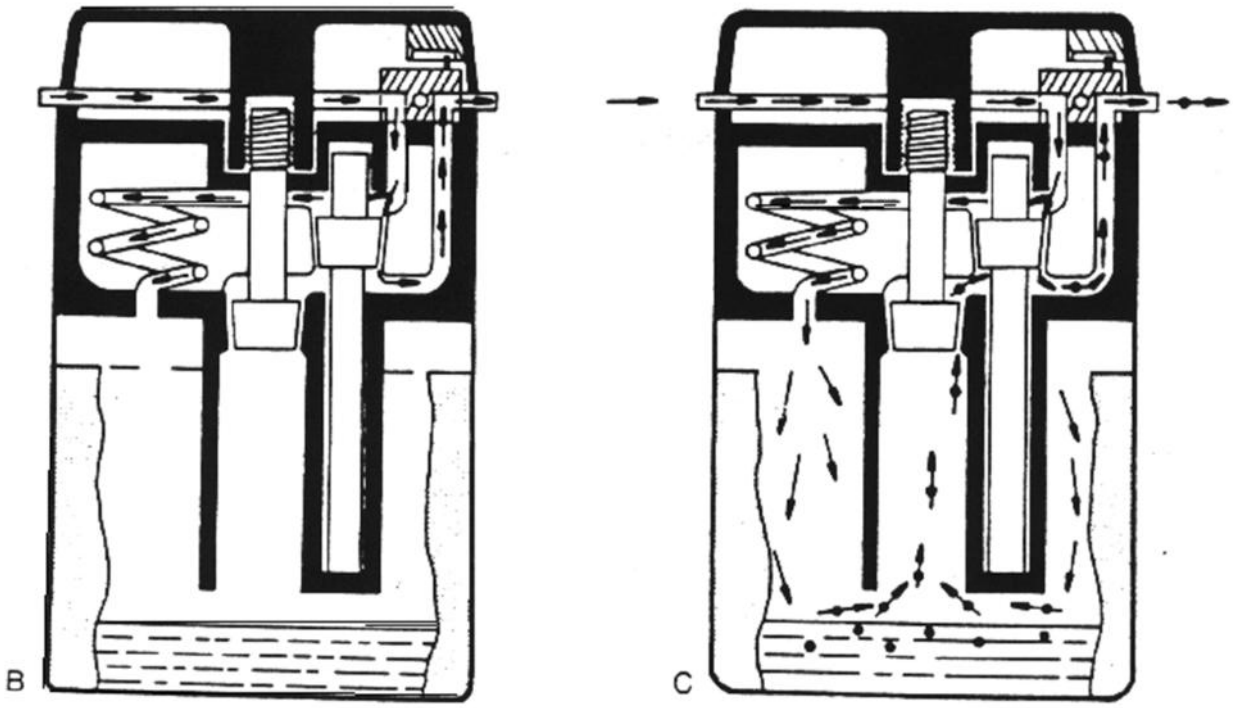
Εικόνα 5.13 *Ροόμετρα Αέρα, N_2O και O_2 και Εξαερωτές Σεβοφλουορανίου και Ισοφλουορανίου: Ignis, https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Vaporizer.jpg*

Ορισμένοι τύποι εξαερωτών, όπως οι Copper Kettle και οι Halox των οποίων η λειτουργία βασίζεται στη δημιουργία φυσσαλίδων του μείγματος αερίων, μέσα σε μία χάλκινη ή γυάλινη φιάλη, η οποία περιέχει τον αναισθητικό παράγοντα σε υγρή μορφή, δεν παρουσιάζουν το φαινόμενο άντλησης, εφ' όσον εφοδιασθούν με μια βαλβίδα μιας κατευθύνσεως, στην έξοδο του εξαερωτή.

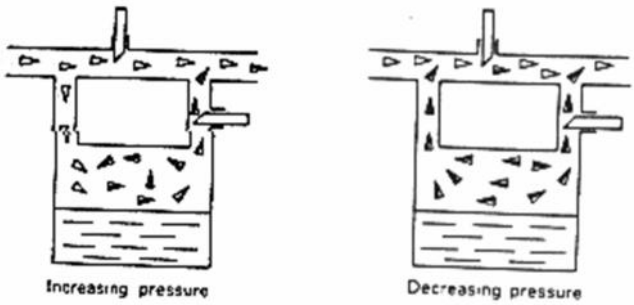
Πολύ σημαντικό ρόλο για ένα εξαερωτή, παίζει το να μην επηρεάζεται η έξοδός του (δηλαδή, η συγκέντρωση του αναισθητικού παράγοντα) από τις διακυμάνσεις της παροχής οξυγόνου, στην περιοχή από 0.25 - 12.00 l/min.

Στους πιο διαδεδομένους τύπους σύγχρονων εξαερωτών, αυτό επιτυγχάνεται μέσω:

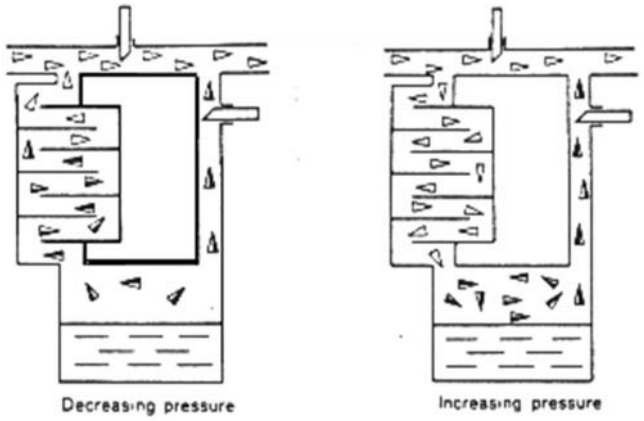
- Βελτίωσης της απόδοσης, ώστε το αέριο να εγκαταλείπει το θάλαμο εξαέρωσης κεκορεσμένο σε αναισθητικό παράγοντα, ανεξαρτήτως παροχής.
- Περιορισμού της διαμέτρου της εξόδου του εξαερωτή, άρα και αύξησης της πίεσης σε αυτόν.
- Πειραματικής βελτιστοποίησης του σχεδιασμού, ώστε να διατηρείται συνεχώς νηματική ροή.



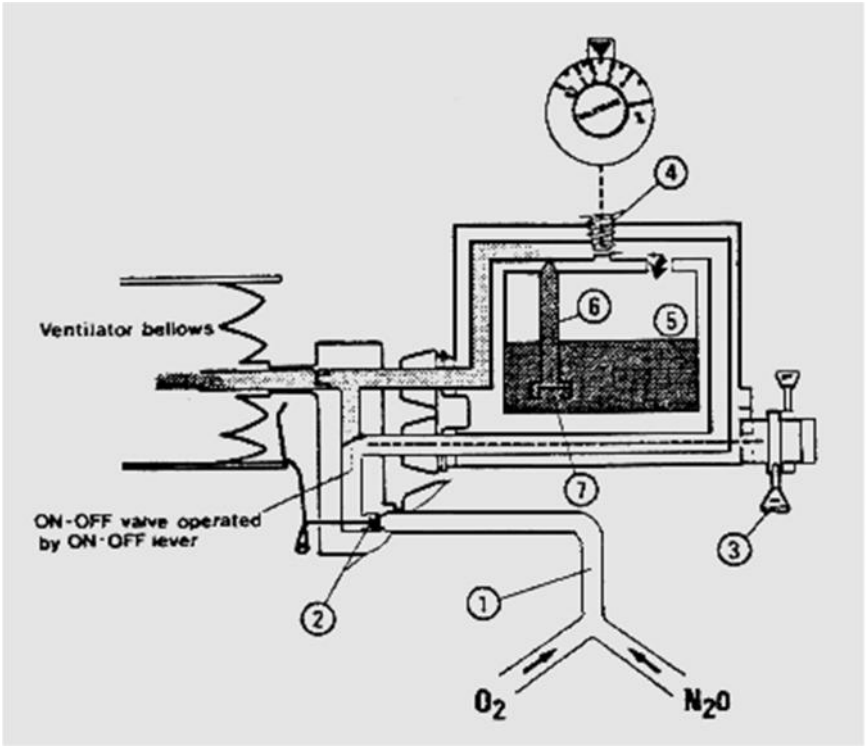
Εικόνα 5.14 *Ροή αερίου μέσω εξαερωτού: Το αέριο εισέρχεται στον εξαερωτή (B). Το αέριο δρα ως φορέας του υγρού αναισθητικού παράγοντα (C) και τον οδηγεί στην έξοδο. [3].*



Εικόνα 5.15 *Δημιουργία του φαινομένου άντλησης σε έναν μη εξισορροπημένο εξαερωτή. Καθώς η πίεση στο θάλαμο εξαέρωσης διακυμαίνεται, ένα μείγμα αερίου και ατμών εγκαταλείπει τον θάλαμο. Συνέχιση της διακύμανσης έχει ως αποτέλεσμα κύματα ατμού τα οποία αντλούνται στο ακροφύσιο εξόδου [4].*



Εικόνα 5.16 *Περιορισμός του φαινομένου άντλησης μέσω της προσθήκης μιας μεγάλου μήκους μαιανδρικού σχήματος σωλήνας στην είσοδο του θαλάμου εξαέρωσης. Οι διακυμάνσεις της πίεσης αμβλύνονται, εξασφαλίζοντας επακριβή εξαέρωση [4].*



Εικόνα 5.17 *Εξαερωτής ακροφυσίου: Παροχή αερίου (1), έλεγχος από αναπνευστήρα (2), εντός - εκτός (3), έλεγχος συγκέντρωσης ατμών (4) που παράγει θετική πίεση στο δοχειο (5), ακροφύσιο εισαγωγέα (6). Βαλβίδα ελέγχου (7), που διατηρεί τη στήλη στον εισαγωγέα [8].*

Μια άλλη τεχνική χορήγησης των υγρών αναισθητικών παραγόντων στηρίζεται στην υπό πίεση χορήγησή τους, μέσω ενός λεπτού ακροφυσίου, κατ' ευθείαν, υπό μορφή σταγονιδίων, στο ρεύμα των αερίων, στο φυσητήρα (bellows) ενός αναπνευστήρα.

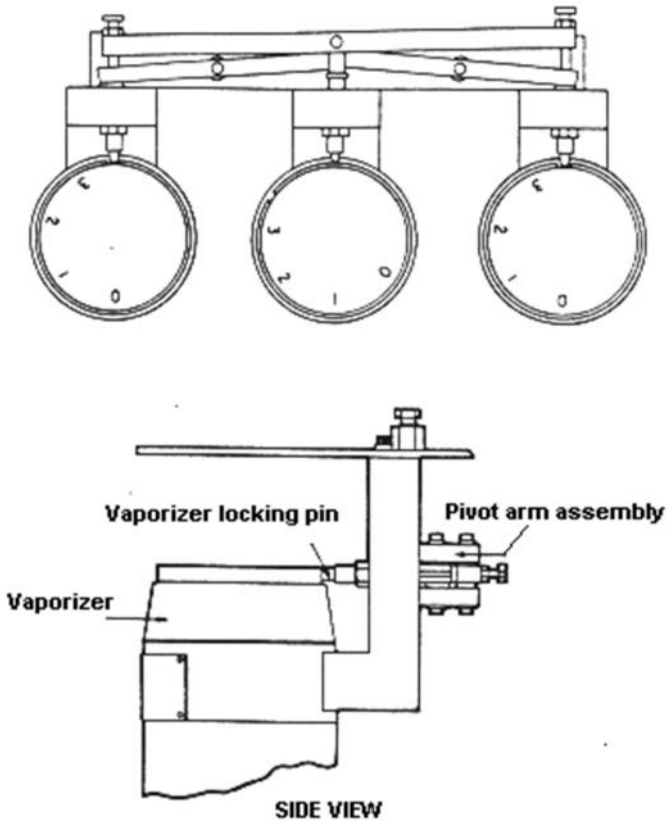
Αυτού του τύπου οι αναισθησιολογικές συσκευές παρουσιάζουν τα ακόλουθα πλεονεκτήματα:

- Δεν χρειάζονται θερμική εξισορρόπηση.
- Παρουσιάζουν μεγάλη ανοχή στις διακυμάνσεις τις παροχής των αερίων αναισθητικών παραγόντων.
- Επιδέχονται εύκολο άμεσο έλεγχο της βαθμονόμησής τους, μέσω της μέτρησης του ρυθμού κατανάλωσης του υγρού παράγοντα, συναρτήσει της ροής του αερίου.

Ένα μειονέκτημα αυτού του τύπου εξαερωτού είναι η εξάρτηση της βαθμονόμησής του από το ιξώδες του αερίου μείγματος.

Όταν σε μία αναισθησιολογική συσκευή, υπάρχουν περισσότεροι από ένας εξαερωτές, πρέπει να είναι εφοδιασμένοι με ένα σύστημα αποκλεισμού, το οποίο εμποδίζει τη δυνατότητα ταυτόχρονης χορήγησης περισσοτέρων του ενός παραγόντων αναισθησίας.

Ένας μηχανισμός με ακίδες εμποδίζει την ενεργοποίηση περισσοτέρων του ενός εξαερωτή κάθε φορά.



Εικόνα 5.18 *Σύστημα αποκλεισμού εξαερωτών. Οι ακίδες οι οποίες προεξέχουν από τη μπάρα, επιτρέπουν την ενεργοποίηση ενός μόνο εξαερωτή κάθε φορά, όπως διαφαίνεται στην κάτοψη άνω και την πλαγία όψη κάτω [3].*

5.4. Βαθμονόμηση Εξαερωτών

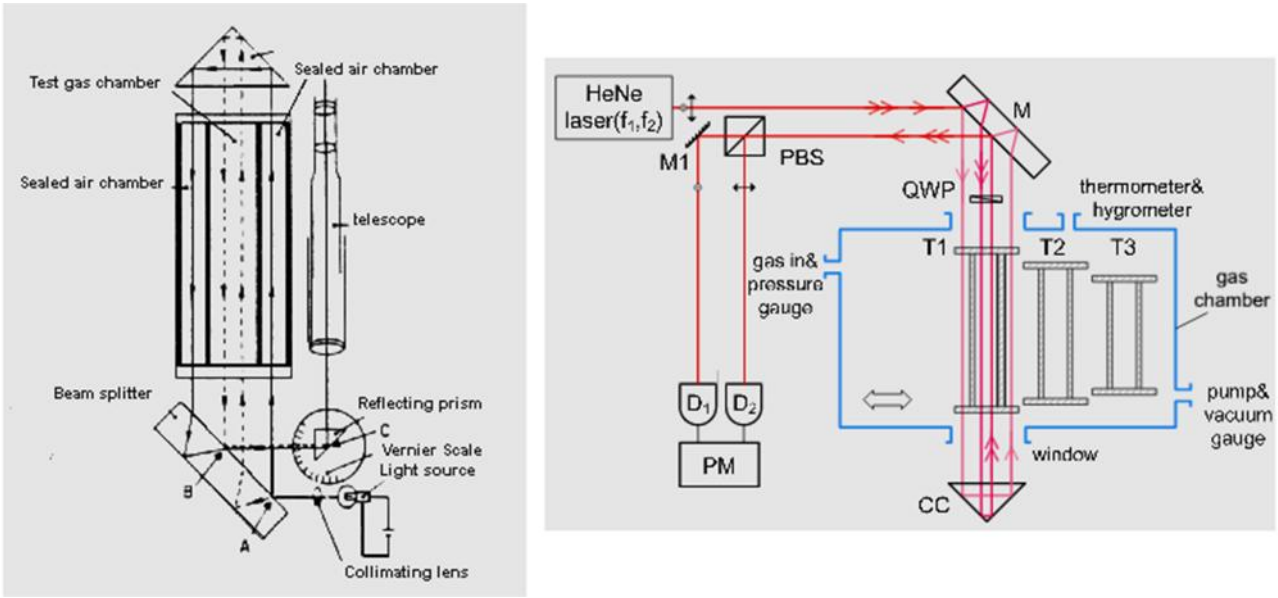
Οι επιδόσεις των εξαερωτών πρέπει να ελέγχονται μετά την αποστολή και μετά από κάθε συντήρηση ή αλλαγή μεγάλης έκτασης. Επίσης, ενδείκνυται να γίνεται και τακτικός περιοδικός έλεγχος ανά 6 - 12 μήνες, αν δεν συμπέσει κάποια από τις παραπάνω περιπτώσεις.

Οι βασικότερες μέθοδοι ποιοτικού ελέγχου και βαθμονόμησης των εξαερωτών, είναι οι ακόλουθες:

Διαθλασιμετρία Συμβολής

Τα διαθλασίμετρα μετρούν το δείκτη διαθλάσεως των αναισθητικών παραγόντων ως προς τον αντίστοιχο του οξυγόνου. Ο δείκτης διαθλάσεως ενός αερίου είναι ανάλογος της πυκνότητας τους ή της μοριακής συγκέντρωσής τους, σε περίπτωση αερίου μείγματος.

Ένα διαθλασίμετρο [9] αποτελείται από δύο ομοαξονικούς θαλάμους, εκ των οποίων ο εξωτερικός δακτυλιοειδής είναι σφραγισμένος και περιέχει αέρα και ο εσωτερικός κυλινδρικός χρησιμεύει για την εισαγωγή του μείγματος των προς μέτρηση αναισθητικών παραγόντων.



Εικόνα 5.19 *Αριστερά: Αρχή λειτουργίας ενός διαθλασιμέτρου συμβολής, ικανού να μετρήσει συγκεντρώσεις αναισθητικών παραγόντων. Η δέσμη φωτός διασπάται στο σημείο Α και επανασυνδέεται στο σημείο Β. Στο σημείο C ένα πρίσμα ανακλά τους κροσσούς συμβολής στο τηλεσκόπιο παρατήρησης [9]. Δεξιά: Αντίστοιχη σύγχρονη διάταξη με LASER HeNe ή Διόδων.*

Μια φωτεινή δέσμη οδηγείται σε σύστημα πρισμάτων και διαιρείται σε δύο ζεύγη αντιπαραλλήλων δεσμών οι οποίες διέρχονται από το θάλαμο αναφοράς και το θάλαμο μέτρησης και οδηγούνται σε περιστρεφόμενο και ελεγχόμενο από βερνιέρο πρίσμα.

Μέσω τηλεσκοπίου, παρατηρούνται οι δημιουργούμενοι κροσσοί συμβολής, οι οποίοι και προβάλλονται σε μία βαθμονομημένη κλίμακα, από 0 - 6%. Το μηδέν ορίζεται μετρώντας οξυγόνο ως προς τον αέρα και στη συνέχεια, μετράται ένα γνωστής συγκέντρωσης υπό έλεγχο αναισθητικό μείγμα και λαμβάνεται η αντίστοιχη μέτρηση από το βερνιέρο.

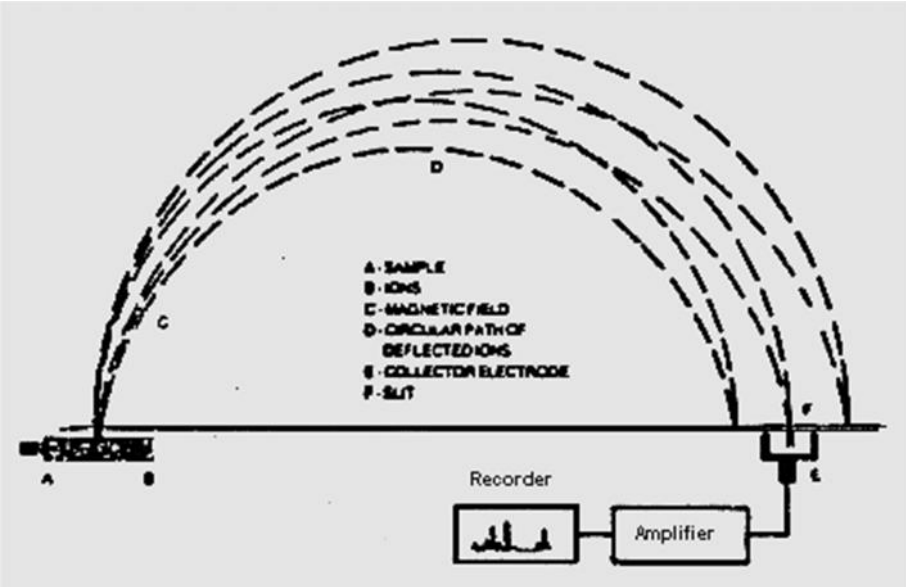
Με βάση τη βαθμονόμηση στο εργοστάσιο, η οποία γίνεται με Αλοθάνη και τις ενδείξεις του βερνιέρου, επαληθεύεται η ποσοστιαία συγκέντρωση της Αλοθάνης από τον εξαερωτή και η έκταση της τυχόν υπάρχουσας απόκλισης.

Οι ενδείξεις του βερνιέρου για άλλους παράγοντες, όπως το ισοφλουοράνιο, το N - φλουοράνιο, το υποξείδιο του αζώτου κλπ. πολλαπλασιάζονται με αντίστοιχους συντελεστές διόρθωσης (1.07, 1.08, 5.76 κλπ.) και δίδουν τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις.

Το διαθλασίμετρο του Riken, αποτελεί την απλούστερη, φθηνότερη και αποτελεσματικώτερη φορητή συσκευή ποιοτικού ελέγχου εξαερωτών, με πολύ καλή γραμμικότητα, σταθερότητα βαθμονόμησης, επαναληψιμότητα σε συσχετισμό με τη μέθοδο αναφοράς της φασματομετρίας μάζας [10].

Φασματομετρία Μάζας

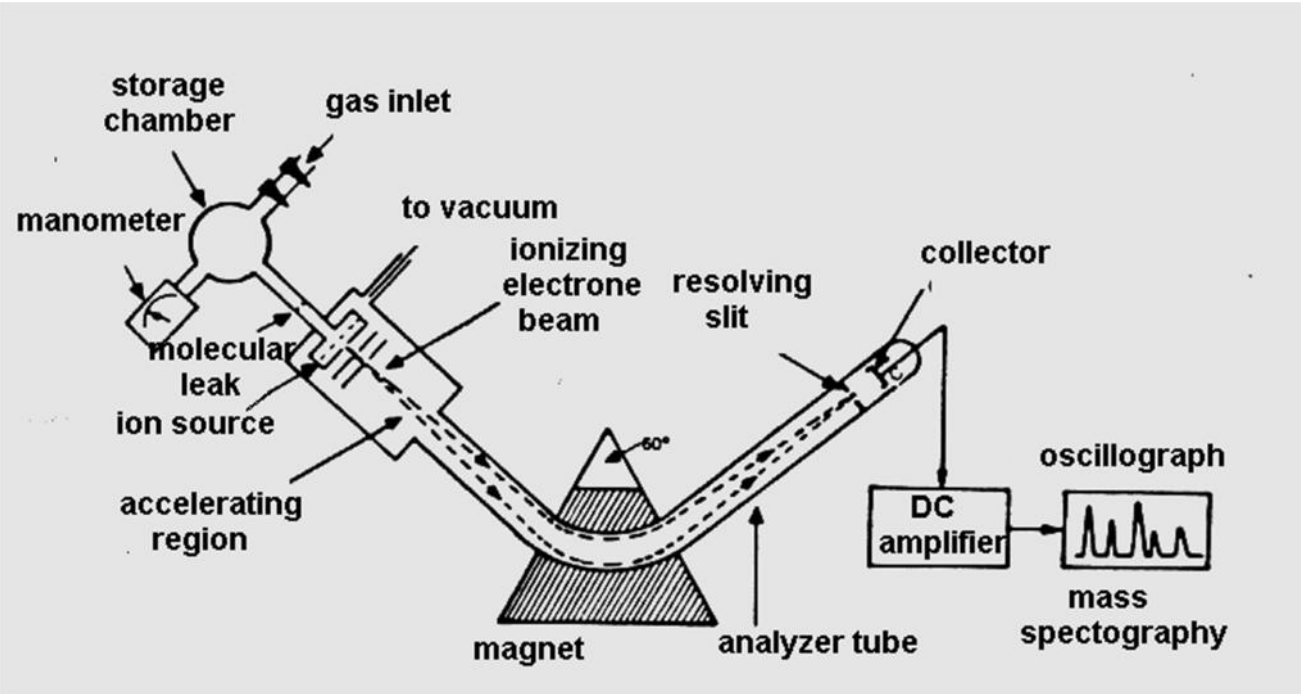
Η αρχή λειτουργίας του φασματογράφου μάζας βασίζεται στον ιονισμό των μορίων αερίων μέσω βομβαρδισμού με δέσμη ηλεκτρονίων, στο κενό ενός κατάλληλου θαλάμου ιονισμού και επιταχύνονται από μια σταθερή διαφορά δυναμικού.



Εικόνα 5.20 *Αρχή λειτουργίαστου φασματογράφου μάζας [11].*

Τα ιόντα εγκαταλείπουν τη σχισμή του θαλάμου και εισέρχονται στο συλλέκτη ιόντων, μέσω ενός μαγνητικού πεδίου, το οποίο μεταβάλλεται, επιτρέποντας διαδοχικά σε μόνον μία ομάδα ιόντων, κατάλληλης τιμής e/m (ειδικό φορτίο), να διαγράψει την κατάλληλη τροχιά και να καταλήξει στην άνοδο του συλλέκτη, δίδοντας σήμα, ανάλογο της συγκέντρωσής τους.

Δέσμες ιόντων οι οποίες διαφέρουν κατά 1:10000, είναι κατ' αρχήν ανιχνεύσιμες, μέσω διορθώσεων για τυχόν επικαλύψεις των φασμάτων μάζας [12], ο δε χρόνος απόκρισης είναι μόλις 0.08 - 0.35 sec. Κατά συνέπεια, ένας φασματογράφος μάζας αποτελεί μέθοδο αναφοράς και μπορεί να ελέγχει σε μόνιμη βάση, 10 - 12 αίθουσες χειρουργείου.



Εικόνα 5.21 *Σχηματικό διάγραμμα ενός τυπικού φασματογράφου μάζας [11].*

Ανιχνευτές Κρυστάλλου Χαλαζία

Οι ανιχνευτές αυτοί βασίζονται σε δύο συντονιζόμενα κυκλώματα κρυστάλλου χαλαζία, ένα μέτρησης και ένα αναφοράς. Ο κρύσταλλος μέτρησης επιστρώνεται με λάδι σιλικόνης και εκτίθεται στη ροή των αναισθητικών παραγόντων.

Οι αλογονομένοι αναισθητικοί παράγοντες εισέρχονται στην επίστρωση και μεταβάλλουν τη μάζα του, άρα και την φυσική συχνότητα συντονισμού, ανάλογα με την μερική πίεση του παράγοντα στο αναισθητικό μείγμα, επηρεάζοντας την συχνότητα του συντονιζόμενου κυκλώματος μέτρησης. Η συγκέντρωση εξόδου του εξαερωτή είναι ανάλογη τελικά της διαφοράς συχνότητας των σημάτων των κυκλωμάτων μέτρησης και αναφοράς [13].

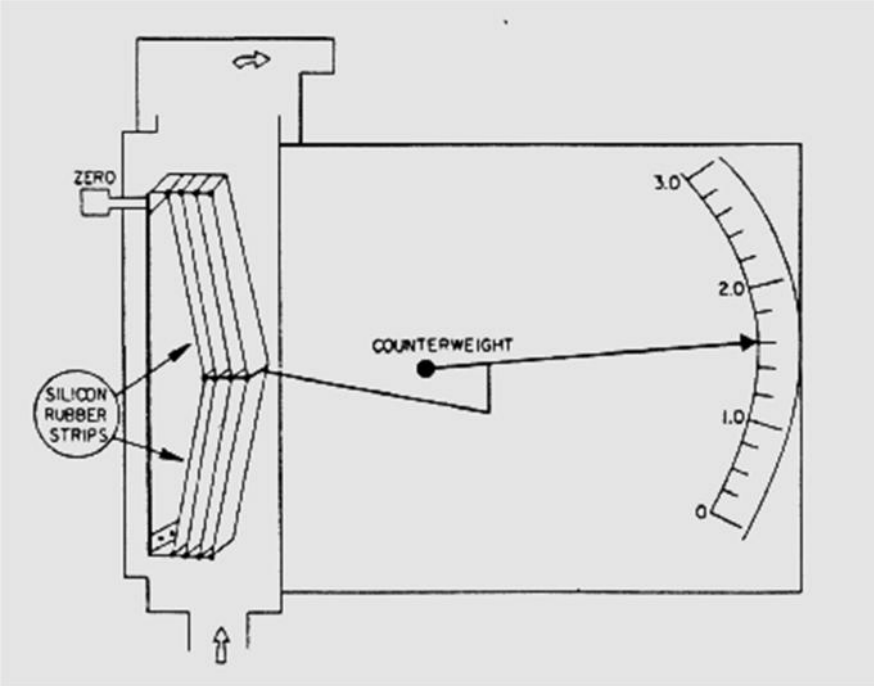
Οι ανιχνευτές αυτοί έχουν χρόνο απόκρισης μικρότερο του 1 sec σε τυπικές παροχές αερίου μείγματος 5 l/min. Ο μετατροπέας με τους δύο κρυστάλλους τοποθετείται στο αναπνευστικό κύκλωμα και είναι βαθμονομημένος για όλους τους βασικούς αλογονομένους αναισθητικούς παράγοντες με συνήθη τυπική απόκλιση 1 - 2%.

Η μέθοδος επηρεάζεται ελαφρά από την παρουσία υδρατμών και υποξειδίου του αζώτου.

Ανιχνευτές Ταινιών Σιλικονομαστίχης

Η απορρόφηση των αλογονομένων αναισθητικών παραγόντων ελαττώνει την ελαστικότητα ταινιών σιλικονομαστίχης, οι οποίες εκτίθενται, υπό μηχανική τάση, στη ροή του αναισθητικού μείγματος. Η μεταβολή της ελαστικότητας, προκαλεί μετακίνηση ενός κατάλληλα στερεωμένου δείκτη, μπροστά σε μία βαθμονομημένη κλίμακα [14].

Ο χρόνος απόκρισης της διάταξης είναι περίπου 90 s και η συσκευή είναι κατάλληλη για σχετικές και όχι απόλυτες μετρήσεις σε συστήματα χαμηλής ροής. Τα συστήματα διαθέτουν εξισορρόπηση θερμοκρασίας μέσω διμεταλλικού ελάσματος.



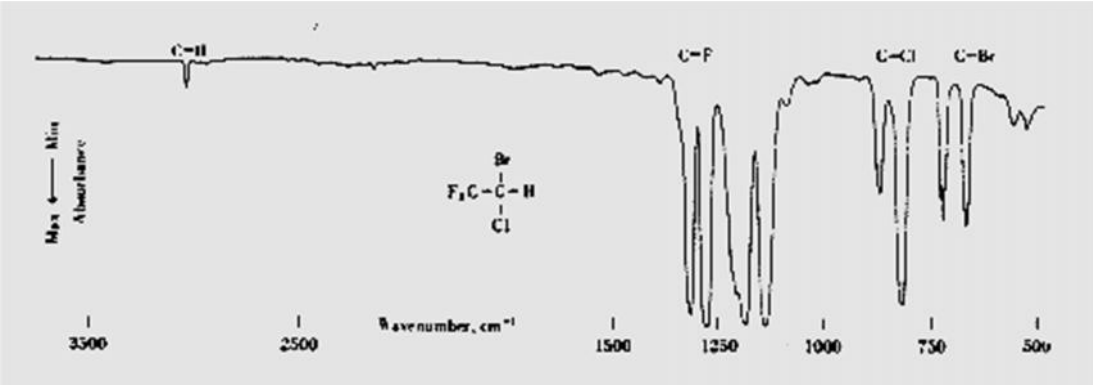
Εικόνα 5.22 *Σχηματική παράσταση ενός ανιχνευτή ταινιών σιλικονομαστίχης, της οποίας η τάση μεταβάλλεται ανάλογα με τη διαλυτότητα των αναισθητικών παραγόντων στο υλικό [14].*

Ανιχνευτές Υπερύθρων

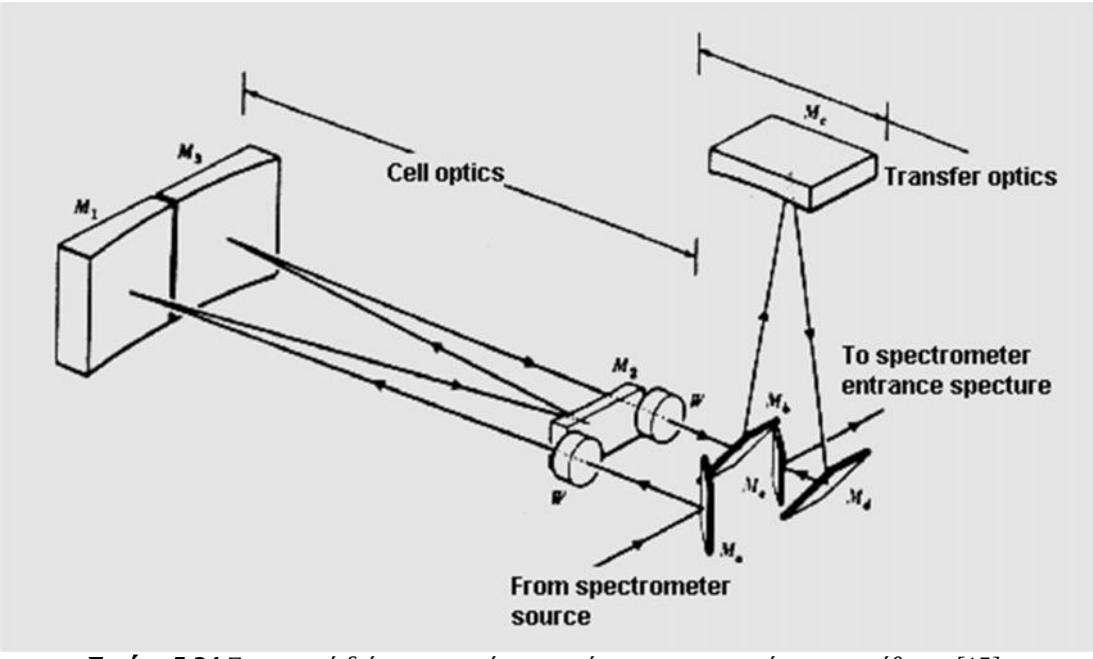
Μια τυπική μέθοδος ανίχνευσης του υποξειδίου του αζώτου, της αλοθάνης κλπ. είναι η φασματομετρία υπερύθρων (IR), δηλαδή ο προσδιορισμός της συγκέντρωσής τους, με βάση την απορρόφηση που παρουσιάζουν, στα αντίστοιχα χαρακτηριστικά μήκη κύματος (π.χ. για το N_2O τα 4.4 μm).

Το αέριο μείγμα τοποθετείται μεταξύ μιας πηγής IR, συνήθως ένα πυρακτωμένο σύρμα, και έναν ανιχνευτή, συνήθως μία δίοδο PbS ή InSb και ένα κατάλληλο φίλτρο ή πρίσμα χαλαζία και μετράται η τάση εξόδου του ανιχνευτή, η οποία είναι ανάλογη της προσπίπτουσας έντασης IR.

Η απορρόφηση της ακτινοβολίας είναι συνάρτηση της συγκέντρωσης του αναισθητικού παράγοντα και του μήκους που διανύει η ακτινοβολία, μέσα στο μείγμα των αναισθητικών αερίων. Για την αύξηση της ευαισθησίας των φασματομέτρων IR, επιμηκύνεται η διαδρομή της ακτινοβολίας μέσα στο αέριο δείγμα, με πολλαπλές ανακλάσεις, σε κατάλληλα διατεταγμένα κάτοπτρα.



Εικόνα 5.23 *Φάσμα απορρόφησης IR της αλοθάνης σε αέρια φάση, πίεση 20 mmHg, σε κυψελλιδα διαδρομής 5 cm. Διακρίνονται τα επιμέρους φάσματα των ομάδων C-H, C-F, C-Cl και C-Br [6].*



Εικόνα 5.24 *Σχηματικό διάγραμμα ενός τυπικού φασματοφωτομέτρου υπερύθρων [15].*

Τα συστήματα βαθμονόμησης των εξαερωτών, εκτός από τον ποιοτικό έλεγχο της λειτουργίας τους και τη βαθμονόμησή τους, μπορούν να χρησιμοποιηθούν, τόσο για την επιτήρηση της συγκέντρωσης των αερίων αναισθητικών παραγόντων, στο αναπνευστικό κύκλωμα ασθενούς, όσο και στο κύκλωμα απομάκρυνσής τους, από το χώρο του χειρουργείου.

5.5. Η απορρόφηση του Διοξειδίου του Άνθρακα

Το διοξείδιο του άνθρακα απορροφάται από διάφορα οξείδια, υπεροξείδια και υδροξείδια. Χρησιμοποιούνται τα υδροξείδια του Βαρίου, του Καλίου, αλλά κυρίως το μείγμα των υδροξειδίων του Νατρίου και του Ασβεστίου (νατράσβεστος), για τούς ακόλουθους λόγους:

- Είναι σταθερά.
- Διαμορφώνονται εύκολα σε πορώδη κοκκία, τα οποία προσφέρουν μεγάλη επιφάνεια αντίδρασης.
- Έχουν χαμηλό κόστος.
- Έχουν χαμηλή τοξικότητα.
- Είναι αποτελεσματικά.

Η νατράσβεστος χρησιμοποιείται σε κοκκία 4 - 8 mesh και δίδει πόρους συνολικού όγκου της τάξης των 25 - 32 ml/100 g και πυκνότητα 86 - 92 g/100 ml [6].

Η ποσότητα του CO_2 η οποία διαχέεται στα κοκκία εξαρτάται από την επιφάνεια των πόρων, ενώ η υγρασία συγκρατείται αποτελεσματικά από τη διαπερατή μάζα των κοκκίων.

Η νατράσβεστος τοποθετείται σε ένα γυάλινο, συνήθως, δοχείο, το οποίο παρεμβάλλεται στο αναπνευστικό κύκλωμα του ασθενούς, οδηγώντας τα αέρια εκπνοής του ασθενούς μέσα από τα κοκκία, σε αντίδραση.

Οι αντιδράσεις οι οποίες πραγματοποιούνται με το διοξείδιο του άνθρακα και τους εκπνεόμενους υδρατμούς και με τη νατράσβεστο, είναι οι ακόλουθες:

$$2\,C0_2 + 2\,H_20 + 2\,N \qquad + C\ \ (O\ \ )_2 \rightarrow Na_2C0_3 + C\ \ \ O_3 + 4\,H_2O$$

Οι αντιδράσεις περιλαμβάνουν τρεις φάσεις: Το διοξείδιο του άνθρακα αποτελεί την αέρια φάση, η υγρή φάση είναι ένα λεπτό στρώμα νερού, το οποίο περιλαμβάνει τα υδροξείδια που περιβάλλουν τα κοκκία, ενώ τη στερεά φάση αποτελούν τα αδιάλυτα υδροξείδια και αδρανή υλικά, όπως πυριτικά άλατα και γη διατόμων.

Αντίστοιχες αντιδράσεις πραγματοποιούνται, όταν το μείγμα περιλαμβάνει και KOH ή/και $Ba(OH)_2$:

$$2\,C0_2 + 2\,H_20 + 2\,K \qquad + B\ \ (O\ \ )_2 \rightarrow K_2C0_3 + B\ \ \ O_3 + 4\,H_2O$$

Η μετατροπή των υδροξειδίων σε ανθρακικά άλατα, αρχίζει από την επιφάνεια των κοκκίων και προχωρά προς το εσωτερικό. Η βέλτιστη περιεκτικότητα υγρασίας των κοκκίων είναι 10 - 22%.

Οι εξώθερμες αντιδράσεις του διοξειδίου του άνθρακα απελευθερώνουν περίπου 14 kcal/mol, ανεβάζοντας τη θερμοκρασία της νατρασβέστου μέχρι και τους 45 - 50 °C, περιορίζοντας οριακά τη λειτουργικότητα του συστήματος εξουδετέρωσης του CO_2.

Η αντίσταση στη ροή των αναισθητικών αερίων είναι:

- Ανάλογη της ταχύτητας ροής.
- Ανάλογη του μήκους του δοχείου, το οποίο περιέχει τη νατράσβεστο.
- Αντιστρόφως ανάλογη της επιφάνειας τομής του δοχείου.

Τυπικές τιμές αντίστασης είναι της τάξης των ± 1 - 3 cm H_2O, ανάλογα με τη γεωμετρία του δοχείου.

Θεωρητικά, η νατράσβεστος μπορεί να αναγεννηθεί εν μέρει, μέσω της αντίδρασης:

$$C\ \ (O\ \ )_2 + Na_2CO_3 \rightarrow C\ \ \ CO_3 + 2\,N$$

Όμως, στην πράξη δεν προσφέρει κανένα σοβαρό πλεονέκτημα και δεν χρησιμοποιείται.

Τυχόν επαφή σκόνης νατρασβέστου με το επιθήλιο των αναπνευστικών οργάνων, την επιδερμίδα του προσώπου κλπ. οδηγούν σε εγκαύματα, σπασμούς των βρόγχων και άλλες ανεπιθύμητες επιπτώσεις.

Επίσης, η υγροσκοπικότητα της νατρασβέστου, οδηγεί στη δημιουργία μιας συμπαγούς μάζας, η οποία δεν επιτρέπει τη ροή των αναισθητικών αερίων. Για το λόγο αυτό, κατά την παρασκευή των κοκκίων, συνδυάζονται τα δραστικά υδροξείδια, με αδρανή υλικά, όπως η γη διατόμων και τα πυριτικά άλατα.

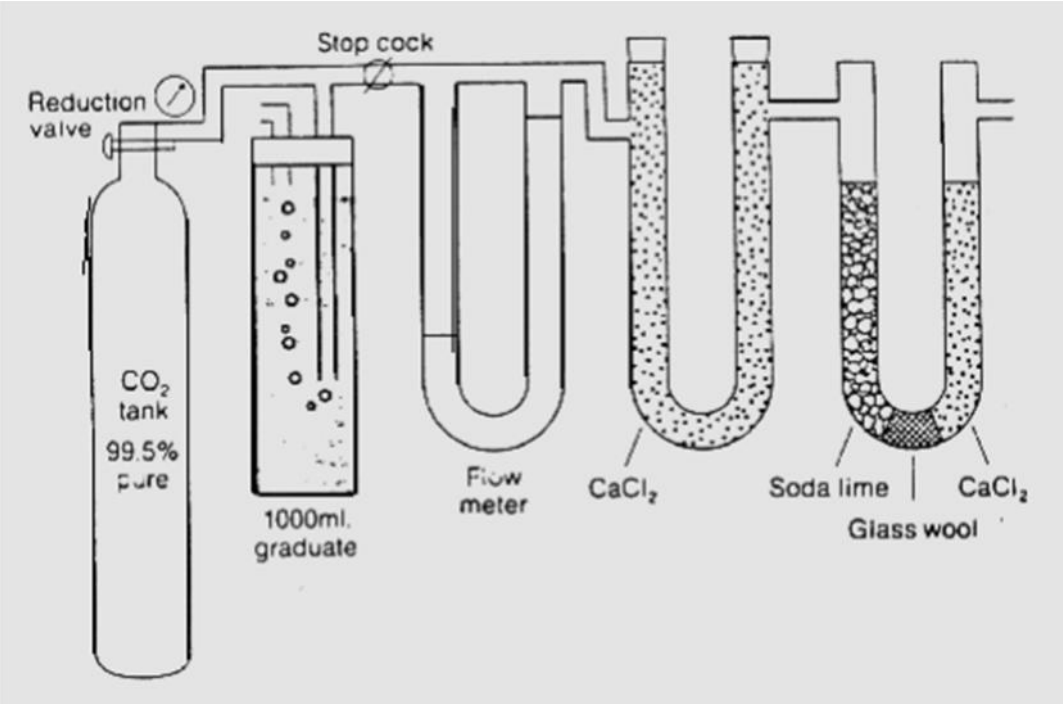
Μολονότι τα δοχεία της νατρασβέστου χρησιμοποιούνται σε περισσότερους ασθενείς, δεν υπάρχουν σοβαρές κλινικές μελέτες, οι οποίες να αποδεικνύουν πειστικά την ύπαρξη κινδύνων μετεγχειρητικών λοιμώξεων, οφειλομένων στην πρακτική αυτή. Αντίθετα, φαίνεται ότι και η χρήση αντιβακτηριακών φίλτρων στα σχετικά αναπνευστικά κυκλώματα είναι περιττή [16].

Ενώ, γενικά, οι ευρείας χρήσης αναισθητικοί παράγοντες (αλοθάνη, N - φλουοράνιο και ισοφλουοράνιο) δεν αντιδρούν με τα κοκκία, υπάρχει μικρής κλίμακας προσρόφησή τους, η οποία θεωρητικά, λόγω του αμφίδρομου της διαδικασίας, μπορεί να οδηγήσει σε μη ελεγχόμενο, περιορισμένο, όμως, εμπλουτισμό του μείγματος, στον ίδιο ή τον επόμενο ασθενή, κατά τη φάση της απελευθέρωσής τους [17].

Μια σειρά ελέγχων απαιτούνται για την εξακρίβωση της απόδοσης των συστημάτων απορρόφησης CO_2, όπως:

- Έλεγχος υγρασίας, μέσω ζύγισης πριν και μετά την ξήρανση δείγματος νατρασβέστου.
- Έλεγχος μεγέθους κοκκίων, μέσω φυγοκεντρικής διήθησής τους, (κοσκίνισμα) μέσω καταλλήλων διαμέτρων ηθμών. Ανεκτή είναι απόκλιση ± 7% από τη μέση περιοχή (4 - 6 mesh).
- Έλεγχος σκληρότητας, μέσω συνδυασμού άσκησης υδραυλικής πίεσης και εξαναγκασμένης διήθησης.

- Έλεγχος ικανότητας απορρόφησης CO_2, μέσω μέτρησης της αύξησης βάρους δείγματος νατρασβέστου, οφειλομένης στην προσρόφηση CO_2, από γνωστής παροχής ρεύμα CO_2, μέσω υοειδούς σωλήνα, ο οποίος περιέχει το δείγμα και παράλληλη απομάκρυνση της υγρασίας με $CaCl_2$.



Εικόνα 5.25 *Πειραματική διάταξη για τον προσδιορισμό της προσροφητικής ικανότητας της νατρασβέστου. Η υγρασία παγιδεύεται από το $CaCl_2$ και η αύξηση βάρους του υοειδούς σωλήνα δίνει το ποσοστό της γνωστής διερχομένης παροχής CO_2, το οποίο απορροφήθηκε. Το ελάχιστο ποσοστό απορρόφησης είναι 22% κατά βάρος [6].*

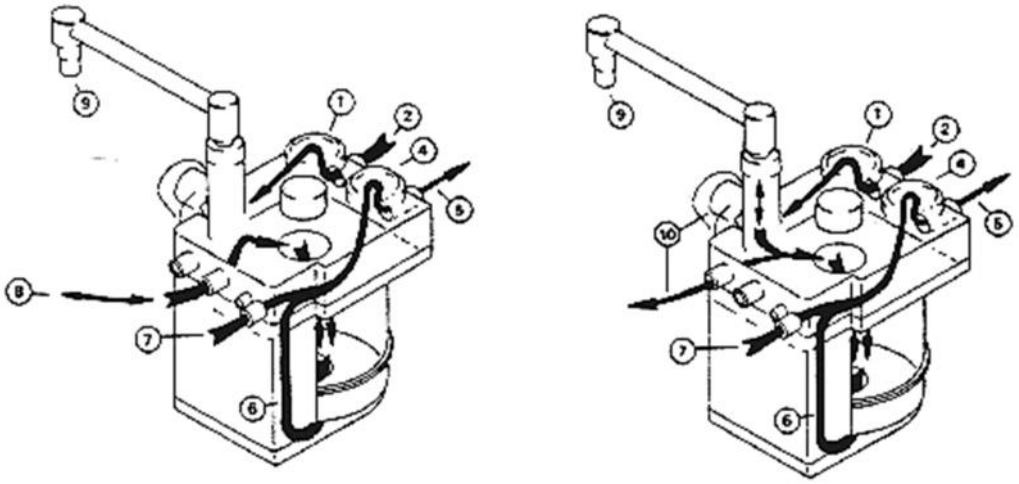
Στα κοκκία της νατρασβέστου ή των άλλων υδρξειδίων, προστίθενται χρωματικοί δείκτες, οι οποίοι μέσω της αλλαγής του χρώματός τους, σηματοδοτούν την έλλειψη απορροφητικής ικανότητας των κοκκίων.

Συνήθως χρησιμοποιείται ως δείκτης το κατιόν του άλατος ιώδες του αιθυλίου, το οποίο αναμειγνυόμενο με φρέσκα κοκκία, μετατρέπεται σε άχρωμη βάση δεσμεύοντας υδροξύλια. Καθώς το διοξείδιο του άνθρακα καταναλώνει την υπάρχουσα βάση, εμφανίζονται πάλι αδέσμευτα κατιόντα, χρωματίζοντας σταδιακά το υλικό.

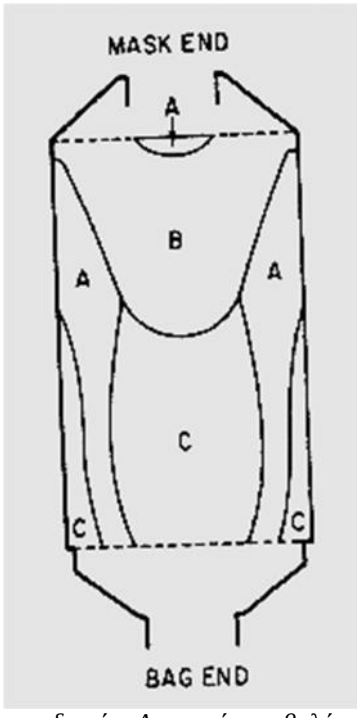
Στο δοχείο που περιέχει τα κοκκία, διαμορφώνονται συνήθως ζώνες διαφόρων αποχρώσεων του ιώδους, οι οποίες και καταδεικνύουν την κατανομή πυκνότητας της απορρόφησης του CO_2, μέσα στο δοχείο.

Το 15% των κοκκίων του επάνω μέρους του δοχείου (είσοδος αερίων εκπνοής) συγκρατεί περίπου το 90% του διοξειδίου του άνθρακα. Το δοχείο μπορεί να χρησιμοποιειθεί, προφανώς, άλλη μια φορά, αν αντιστραφεί.

Η χρήση των χρωματικών δεικτών δεν είναι απόλυτα ασφαλής και για το λόγο αυτό, θα πρέπει να ελέγχονται ταυτόχρονα και κλινικά συμπτώματα (π.χ. υπέρπνοια, υπέρταση) ή άλλα χαρακτηριστικά της αντίδρασης, όπως η ανάπτυξη θερμότητας στο δοχείο. Η τυπική απόδοση ενός συστήματος απορρόφησης CO_2 κυμαίνεται από 0.6 - 1.0 mol/100 g κοκκίων νατρασβέστου, ενώ για τα βαριούχα παρασκευάσματα είναι 0.4 - 0.8 mol/100 g κοκκίων. Αυτό σημαίνει, ότι ένα τυπικού όγκου δοχείο, που περιέχει περίπου 900 g κοκκίων, εξασφαλίζει για περίπου 8 h, συγκέντρωση εξόδου για το CO_2 μικρότερη από 1%. Καθώς η αντίδραση απορρόφησης προχωρά, ο κενός χώρος ανάμεσα στα κοκκία (τυπικά το 47% περίπου του συνόλου) γεμίζει βαθμιαία με νερό, μειώνοντας την απόδοση. Το πρόβλημα λύνεται με τη χρήση δύο δοχείων, ώστε να αντισταθμίζεται η σταδιακή μείωση του απαραίτητου κενού χώρου.



Εικόνα 5.26 *Διάγραμμα ροής στο δοχείο απορρόφησης CO_2 με χρήση αναπνευστήρα (αριστερά) και ασκού (δεξιά): 1 βαλβίδα εκπνοής, 2 αέρια εκπνοής, 4 βαλβίδα εισπνοής, 5 προς ασθενή, 6 αέρια εκπνοής μετά την συγκράτηση του CO2, 7 φρέσκο μείγμα αερίων από το αναισθησιολογικό μηχάνημα, 8 αναπνευστήρας, 9 ασκός, 10 ανακουφιστική βαλβίδα pop-off [7].*



Εικόνα 5.27 *Κατανομή προσρόφησης CO_2 στο δοχείο: Α μερική μεταβολή χρώματος, Β έντονο ιώδες χρώμα, C καμμία μεταβολή του δείκτη χρώματος, μετά από 10 h χρήσης [6].*

5.6. Αναπνευστικά Κυκλώματα Αναισθησίας

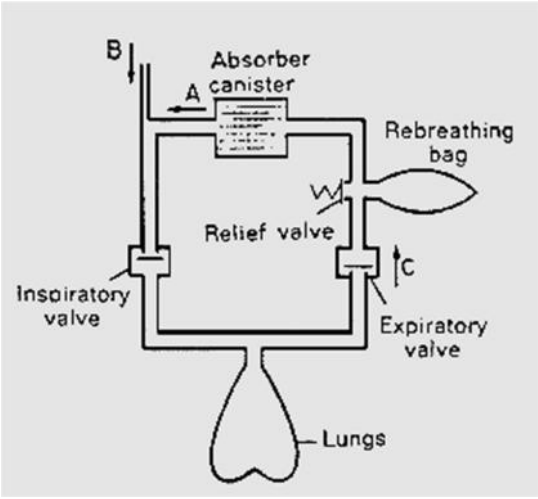
Ο ασθενής ο οποίος λαμβάνει αναισθησία, συνδέεται με μια συσκευή αναισθησίας μέσω κάποιας μορφής αναπνευστικού κυκλώματος, το οποίο μπορεί να επηρεάζει τη σύνθεση του αναπνεομένου μείγματος αερίων.

Ανάλογα με την περίπτωση, το αναπνευστικό κύκλωμα πρέπει να εξασφαλίζει ορισμένες προϋποθέσεις (σύνθεση αερίων, κατάλληλη προσαρμογή στον αναπνευστήρα κλπ.), για τη βέλτιστη πνευμονική ανταλλαγή αερίων.

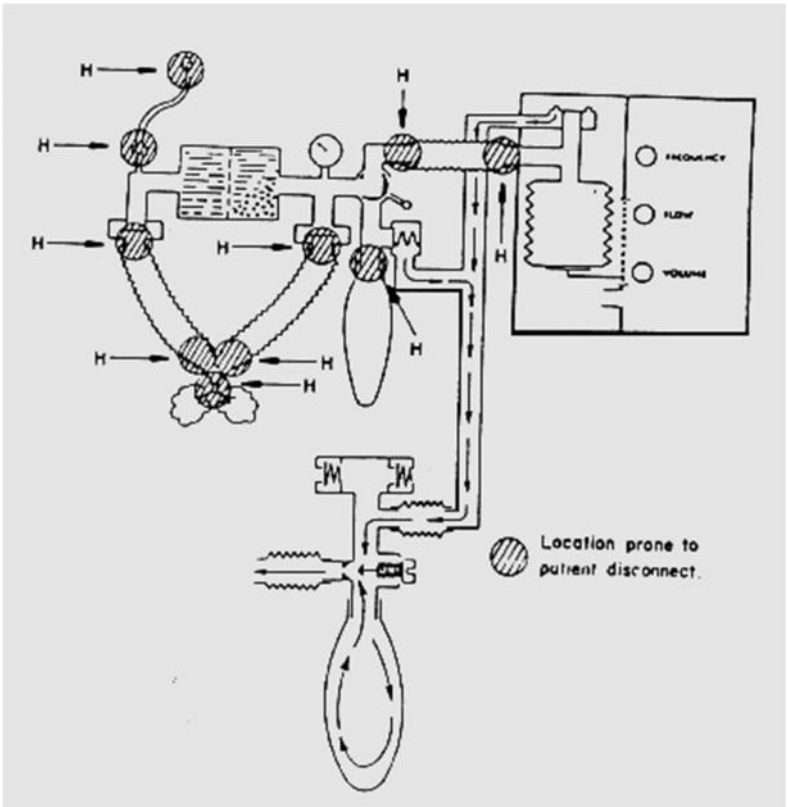
Πολλοί περιγραφικοί όροι συνδέονται με τον ορισμό των αναπνευστικών κυκλωμάτων (ανοικτό, κλειστό, ημιανοικτό, ημικλειστό κλπ.), οι οποίοι κατά κανόνα είναι αντιφατικοί, κατά τη χρήση τους, από διάφορους συγγραφείς.

Η πιο ορθολογική ταξινόμηση στηρίζεται στην ύπαρξη ή όχι, μέσων για την απορρόφηση του διοξειδίου του άνθρακα [18]. Η πρώτη κατηγορία κυκλωμάτων, συνδυάζεται συνήθως με τη χρήση αναπνευστήρων, ενώ στη δεύτερη κατηγορία υφίσταται μια διεθνώς αποδεκτή περαιτέρω ταξινόμηση [19].

Τα αναπνευστικά κυκλώματα αναισθησίας, τα οποία χρησιμοποιούνται συνήθως με αναπνευστήρες και λέγονται συχνά και κυκλικά συστήματα, περιλαμβάνουν ένα σύστημα απορρόφησης CO_2, μια βαλβίδα εισπνοής, μια βαλβίδα εκπνοής και μια ανακουφιστική βαλβίδα (APL, pop-off, relief valve), έναν ασκό, σωλήνες κυκλώματος και ένα σωλήνα εισόδου φρέσκου αερίου μείγματος.



Εικόνα 5.28 *Βασικές συνιστώσες ενός κυκλικού συστήματος. Το φρέσκο αέριο εισέρχεται στο κύκλωμα από το B και ρέει κατευθείαν μέσω της βαλβίδας εισπνοής στους πνεύμονες. Τα εκπνεόμενα αέρια μέσω της βαλβίδας εκπνοής στο C, είτε εισέρχονται στον ασκό, είτε εγκαταλείπουν το κύκλωμα στην ανακουφιστική βαλβίδα ή μένουν στο κύκλωμα και διέρχονται μέσω του δοχείου απορρόφησης CO_2 στο A [4].*

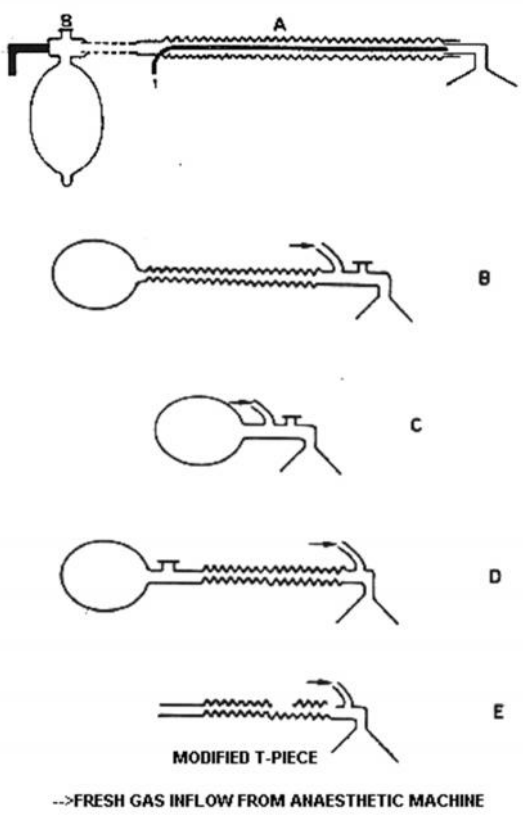


Εικόνα 5.29 *Σχηματικό διάγραμμα κυκλικού συστήματος με αναπνευστήρα και σύστημα εξουδετέρωσης των αερίων. Διακρίνονται σε διαγραμμισμένους κύκλους τα σημεία σύνδεσης, στα οποία μπορεί να υπσρξουν αποσυνδέσεις ή/και διαρροές [3].*

Η ανακουφιστική βαλβίδα συνδέεται σε ένα σύστημα εξουδετέρωσης των εξερχομένων αερίων και μία σωλήνα αναπνευστήρα αντικαθιστά τον ασκό, όταν υπάρχει αναπνευστήρας στο κύκλωμα.

Το κυκλικό σύστημα, το οποίο είναι ένα πλήρως κλειστό κύκλωμα, διαθέτει μιά σειρά πλεονεκτήματα, όπως [6]:

- Αυξημένη εφύγρανση.
- Μειωμένη ρύπανση στη χειρουργική αίθουσα.
- Μειωμένη απώλεια θερμότητας.
- Σαφέστερη πρόσληψη και διανομή αναισθητικών παραγόντων.
- Χαμηλή μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα στο αίμα.

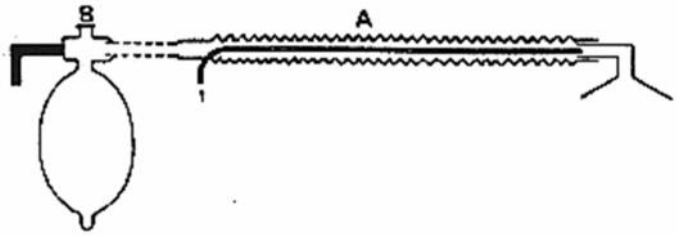


Εικόνα 5.30 *Ταξινόμηση των ημικλειστών συστημάτων κατά Mapleson ανάλογα με τη σχετική θέση της ανακουφιστικής βαλβίδας, της εισόδου φρέσκου μείγματος και τη θέση του ασκού [6].*

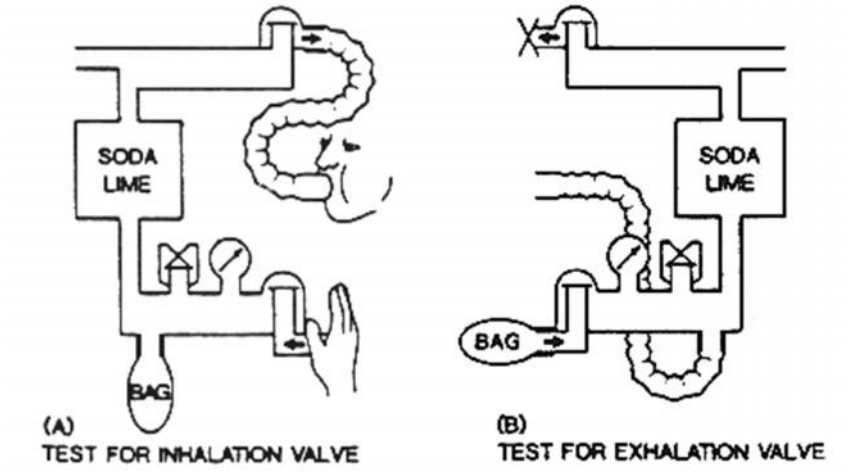
Βασικό μειονέκτημα αποτελεί η περιπλοκότητα του συστήματος, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αποσυνδέσεις σε διάφορα σημεία του κυκλώματος, τα οποία όμως μπορούν εύκολα να εντοπισθούν, από το ύψος ανόδου του φυσητήρα του αναπνευστήρα αναισθησίας, σε ένα προκαταρτικό έλεγχο, πριν τη χορήγηση αναισθησίας στον ασθενή.

Η δεύτερη κατηγορία κυκλωμάτων, τα οποία χαρακτηρίζονται συνήθως ως ημίκλειστα (με την ασάφεια που ήδη αναφέρθηκε προηγουμένως), περιλαμβάνει διάφορους τύπους κυκλωμάτων, οι οποίοι ταξινομούνται κατά Mapleson, ανάλογα με τη σχετική θέση της ανακουφιστικής βαλβίδας, της εισόδου φρέσκου μείγματος και τη θέση ή/και την ύπαρξη ασκού [19].

Η πιο ενδιαφέρουσα εφαρμογή είναι το κύκλωμα Bain, το οποίο αποτελεί τροποποιημένη μορφή του κυκλώματος Mapleson D. Το φρέσκο αέριο εισέρχεται στο διαφανή ρυτιδωμένο σωλήνα, μέσω ενός άλλου εσωτερικού, εγχρώμου, ομοαξονικού σωλήνα και τα αέρια εκπνοής εισέρχονται στο ενδιάδεσο των δύο σωλήνων, από τον ενδοτραχειακό σωλήνα ή τη μάσκα [20].



Εικόνα 5.31 *Κύκλωμα Bain: Ομοαξονικοί σωλήνες (A) ασκός και ανακουφιστική βαλβίδα (B) [20].*



Εικόνα 5.32 *Σχηματική διάταξη ελέγχου λειτουργίας της βαλβίδας εισπνοής (A) και της βαλβίδας εκπνοής (B) [21].*

Ενώ το κύκλωμα Bain απαιτεί μία μόνον ανακουφιστική βαλβίδα (APL ή pop-off valve), τα κυκλικά συστήματα απαιτούν επιπλέον και από μία βαλβίδα εκπνοής και μία βαλβίδα εισπνοής.

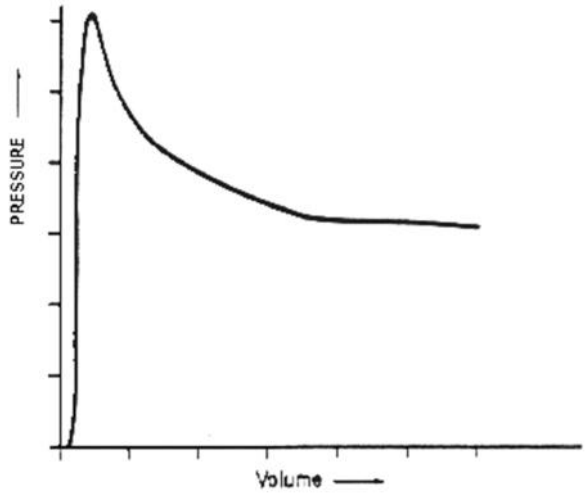
Οι βαλβίδες αυτές είναι δυνατόν να παρουσιάσουν δυσλειτουργίες, συχνά λόγω ύγρανσης από τους εκπνεόμενους υδρατμούς, μηχανικών παραμορφώσεων κλπ. και πρέπει να ελέγχονται συχνά, με απλά αλλά αποτελεσματικά tests.

Η εφύγρανση των αερίων στο αναισθητικό κύκλωμα, είναι ένα περίπλοκο πρόβλημα, το οποίο συνδέεται με προβλήματα μεταναισθητικών λοιμωξεων ή φλεγμονών των αναπνευστικών οδών, με την απώλεια θερμότητας από τον ασθενή κλπ.

Ένα κυκλικό σύστημα έχει μια υγρασία εξόδου της τάξης των 5 - 18 μg/l και επηρεάζεται από:

- Τη συμπύκνωση των υδρατμών στο σκέλος εκπνοής.
- Την παροχή φρέσκου αερίου.
- Τη θέση της ανακουφιστικής βαλβίδας.
- Τη συμπύκνωση των υδρατμών από τα αέρια που εξέρχονται από το σύστημα απορρόφησης διοξειδίου του άνθρακα [22].

Συνήθως, δεν χρειάζονται θερμαινόμενοι εφυγραντές σε κυκλικά αναισθησιολογικά κυκλώματα χαμηλής ροής [23]. Σε υψηλότερες ροές, εφ’ όσον εισάγεται ξεχωριστός υγραντήρας, απαιτείται προσοχή, λόγω της πρόσθετης περιπλοκότητας του κυκλώματος.



Εικόνα 5.33 *Τυπική καμπύλη πίεσης - όγκου για ένα λαστιχένιο ασκό [24].*

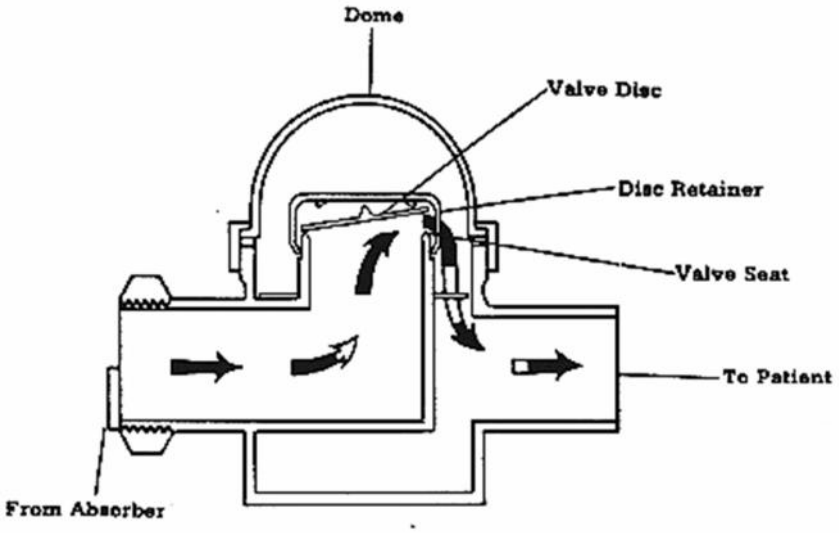
Τέλος, ένα άλλο στοιχείο, το οποίο είναι άξιο προσοχής, είναι ο ασκός, ο οποίος κρατάει έναν όγκο αερίου μείγματος και δρα ως ρυθμιστική διάταξη απορρόφησης πιέσεων. Ο ασκός κατασκευάζεται από ελαστομερές υλικό, ανθεκτικό στους ατμούς των αναισθητικών παραγόντων και αρκετά εύκαμπτος, ώστε να παραμένει ελαστικός, όταν πληρούται στην ονομαστική χωρητικότητά του.

Ένας ασκός με όγκο μεγαλύτερο ή ίσο των 1.5 l, δεν πρέπει να ξεπερνάει την πίεση των 35 cm H_2O, όταν ο όγκος του γίνεται διπλάσιος του ονομαστικού και τα 60 cm H_2O, όταν ο ονομαστικός του όγκος εξαπλασιάζεται.

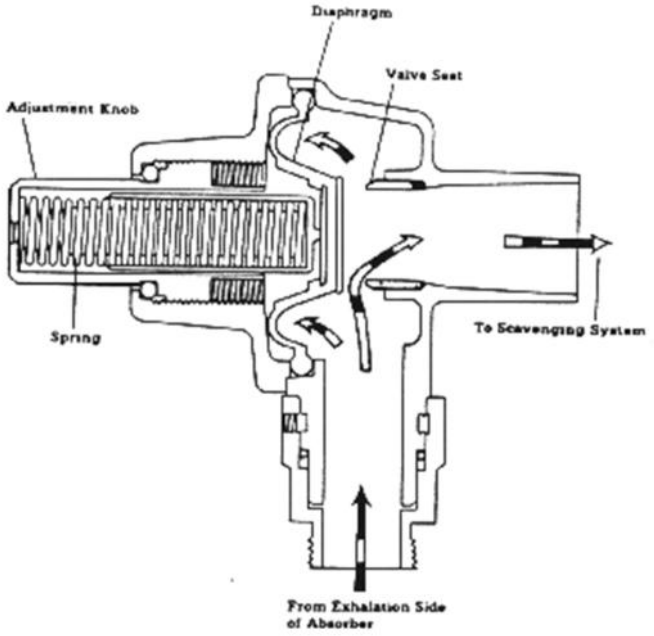
Ο τυπικός κύκλος όγκου πίεσης ενός ασκού, πρέπει να διακρίνεται από τρεις φάσεις [24]:

- Αμελητέα πίεση μέχρι την ονομαστική τιμή όγκου του.
- Ταχύτατη αύξηση μέχρι την μεγίστη πίεση (peak pressure).
- Μείωση της πίεσης, για περαιτέρω αύξηση του όγκου.

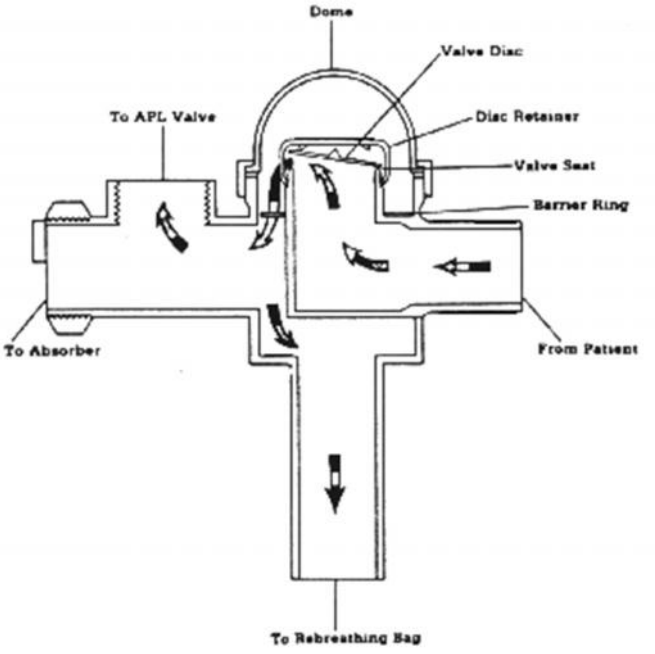
Με τον τρόπο αυτό, δρα ως περιοριστής πίεσης και προστατεύει τους πνεύμονες από ξαφνικές αυξήσεις της πίεσης.



Εικόνα 5.34 *Σχηματική παράσταση βαλβίδας εισπνοής [6].*



Εικόνα 5.35 *Σχηματική παράσταση βαλβίδας εκπνοής [6 Petty, 1987].*



Εικόνα 5.36 *Σχηματική παράσταση ανακουφιστικής βαλβίδας [6].*

5.7. Συστήματα επιτήρησης και συναγερμού

Ένα αναισθησιολογικό μηχάνημα περιλαμβάνει πολλά χαρακτηριστικά ασφαλείας, πολλά από τα οποία έχουν ήδη περιγραφεί, όπως τα ροόμετρα, τα διαφανή δοχεία της νατρασβέστου με τη χρωστική κυανού του αιθυλίου, τα interlocks των εξαερωτών, οι ανακουφιστικές βαλβίδες, συστήματα έλέγχου βαθμονόμησης των εξαερωτών κλπ.

Εδώ θα ασχοληθούμε με τα συστήματα ανίχνευσης και επιτήρησης ροής οξυγόνου, τα οποία αποτελούν και το ελάχιστο υποχρεωτικό χαρακτηριστικό ασφαλείας μιας συσκευής αναισθησίας.

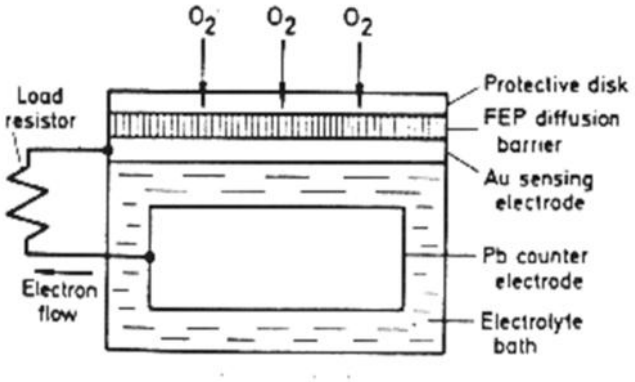
Οι αιτίες για την πρόκληση χαμηλών συγκεντρώσεων οξυγόνου είναι πολυάριθμες, αλλά τα αποτελέσματα μακράς διάρκειας υποξίας είναι πάντα τα ίδια. Οι ανιχνευτές οξυγόνου μπορούν, αν είναι

κατάλληλα συντηρημένοι και βαθμονομημένοι, να βοηθήσουν τον αναισθησιολόγο να αντιληφθεί έγκαιρα μια επικίνδυνη κατάσταση.

Ένας καλός ανιχνευτής οξυγόνου, πρέπει να έχει τυπική απόκλιση μικρότερη του ± 3%, να διατηρεί τη σταθερότητα των ενδείξεων, τουλάχιστον για 8 ώρες, μετά τη βαθμονόμηση και να ενεργοποιείται ο συναγερμός σε τιμές εντός του ± 2% των προκαθορισμένων τιμών κατωφλίου [25].

Οι πιο διαδεδομένοι ανιχνευτές οξυγόνου είναι τα γαλβανικά στοιχεία οξυγόνου και τα πολαρογραφικά ηλεκτρόδια.

Ένα γαλβανικό στοιχείο οξυγόνου αποτελείται από μια άνοδο μολύβδου και μια κάθοδο χρυσού, εμβαπτισμένες σε ένα διάλυμα KOH ή CsOH. Τα μόρια του οξυγόνου διαχέονται μέσω μιας μεμβράνης Teflon και ανάγονται στην άνοδο χρυσού σε υδροξύλια, τα οποία αντιδρούν με την κάθοδο, σχηματίζοντας οξείδιο του μολύβδου και απελευθερώνοντας ηλεκτρόνια. Το δυναμικό εξόδου, το οποίο παράγει το ρεύμα αυτό, διαρρέοντας μια εξωτερική αντίσταση, είναι ανάλογο της μερικής πίεσης οξυγόνου στη μεμβράνη από Teflon.



Εικόνα 5.37 *Γαλβανικό στοιχείο Οξυγόνου [4].*

Το γαλβανικό στοιχείο οξυγόνου, έχει χρόνο απόκρισης 15-20 s, εξαιρετική σταθερότητα με μέση ολίσθηση μικρότερη του 0.5% για 7-8 h και διάρκεια ζωής 180000 - 240000 ποσοστο - ώρες, δηλαδή, αν εκτίθεται σε συγκεντρώσεις οξυγόνου της τάξης του 100 % θα έχει διάρκεια ζωής 2 - 3 μήνες, ενώ, αν εκτίθεται σε συγκεντρώσεις 21 %, θα έχει διάρκεια ζωής 12 -15 μήνες.

Η θερμοκρασία εξισορροπείται μέσω ενσωματωμένου thermistor. Η τυχόν συμπυκνούμενη υγρασία, στη μεμβράνη Teflon, μπορεί να επηρεάσει την ένδειξη του στοιχείου και για το λόγο αυτόν θα πρέπει να τοποθετείται το τελευταίο, με τη μεμβράνη προς τα κάτω. Τέλος, η αλοθάνη και το υποξείδιο του αζώτου, δεν επηρεάζουν το γαλβανικό στοιχείο [26].

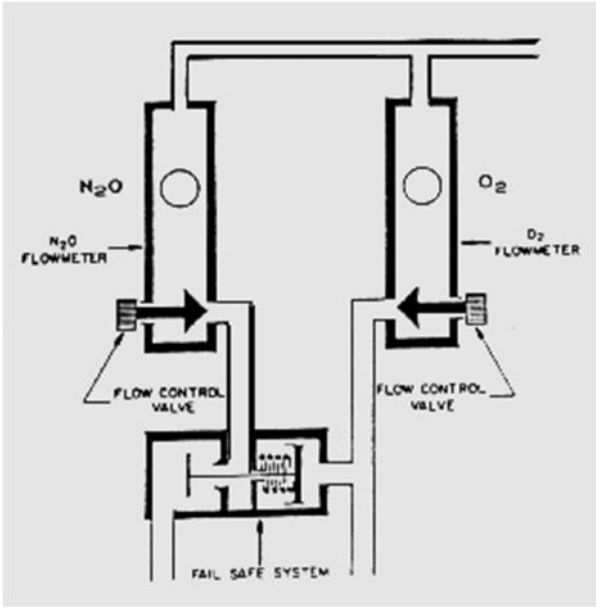
Τα πολαρογραφικά ηλεκτρόδια είναι παρόμοια με τα ηλεκτρόδιο Clark και βασίζεται στην αναγωγή του οξυγόνου, το οποίο διέρχεται από μία μεμβράνη Teflon, σε μια καθοδο λευκοχρύσου, εμβαπτισμένη σε διάλυμα KCl. Ένα ηλεκτρόδιο αναφοράς (άνοδος) Ag, παρέχει ένα σταθερό δυναμικό, η κάθοδος πολώνεται αρνητικά, από - 500 μεχρι - 800 mV, ως προς την άνοδο και η αναγωγή του διαλυομένου οξυγόνου παράγει ένα ρεύμα, ανάλογο της μερικής πίεσης οξυγόνου στο ηλεκτρολυτικό διάλυμα [6].

Οι πολαρογραφικοί ανιχνευτές οξυγόνου έχουν ταχεία απόκριση, η οποία καθορίζεται από την ταχύτητα διάχυσης του οξυγόνου, μέσω της μεμβράνης, μπορούν να ζήσουν μεγάλα χρονικά διαστήματα, εφ' όσον αντικαθίσταται η μεμβράνη και το διάλυμα ή το gel KCl, όμως, η χρήση τους δεν είναι διαδεδομένη, ακριβώς γιατί απαιτείται καθημερινός έλεγχος και εκτεταμένη συντήρηση. Διατίθενται και μιας χρήσης ανιχνευτές, με μέση διάρκεια ζωής έξι μηνών.

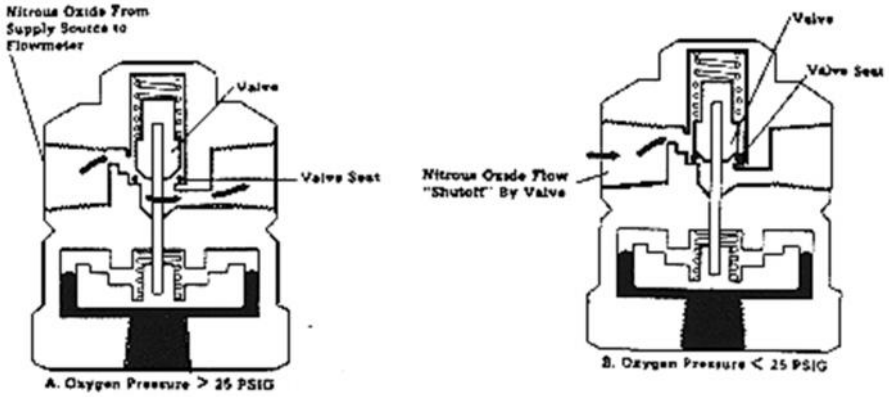
Με βάση τους ανιχνευτές οξυγόνου, είναι δυνατόν να σχεδιασθούν διάφοροι συναγερμοί, οι οποίοι θα δείχνουν τη μεταβολή της προκαθορισμένης μερικής πίεσης του οξυγόνου στο αναπνευστικό κύκλωμα. Μια σειρά βαλβίδες ελέγχου και συναγερμοί, συνδέονται με την επιτήρηση της ροής του οξυγόνου, όπως:

- Βαλβίδες αποσύνδεσης, πίεσης ή όγκου.
- Βαλβίδες διακοπής παροχής οξυγόνου με ταυτόχρονη διακοπή της παροχής του υποξειδίου του αζωτου.
- Βαλβίδες επιτήρησης αναλογίας μείγματος οξυγόνου και υποξειδίου του αζώτου.
- Βαλβίδες παροχής προσθέτου οξυγόνου (oxygen flush valve).

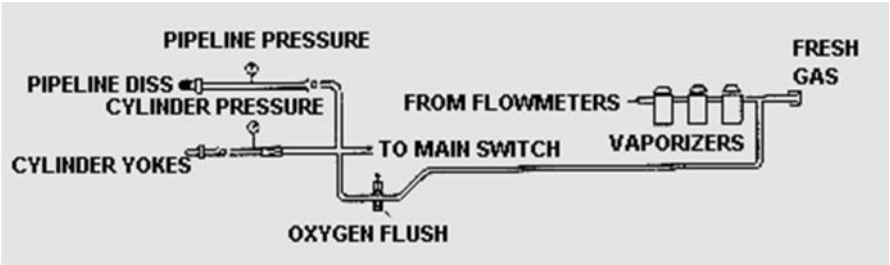
Κανένα σύστημα επιτήρησης και συναγερμού δεν είναι απολύτως ασφαλές και η χρήση κάποιων από αυτά δεν επιτρέπουν τη χαλάρωση της προσοχής του αναισθησιολόγου.



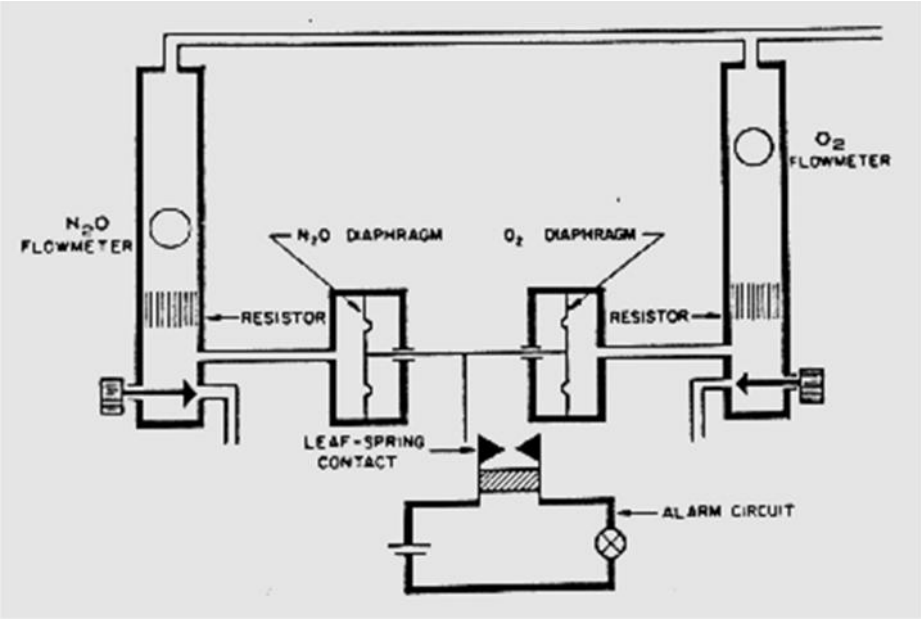
Εικόνα 5.38 *Σχηματική αναπαράσταση συστήματος διακοπής N_2O σε περίπτωση διακοπής O_2 [3].*



Εικόνα 5.39 *Βαλβίδες του συστήματος διακοπής N_2O σε περίπτωση διακοπής O_2 [3].*



Εικόνα 5.40 *Κύκλωμα oxygen flush valve κάτω [3].*



Εικόνα 5.41 *Σχηματική αναπαράσταση συστήματος επιτήρησης αναλογίας μείγματος O_2 και N_2O [3].*

5.8. Συστήματα εξουδετέρωσης

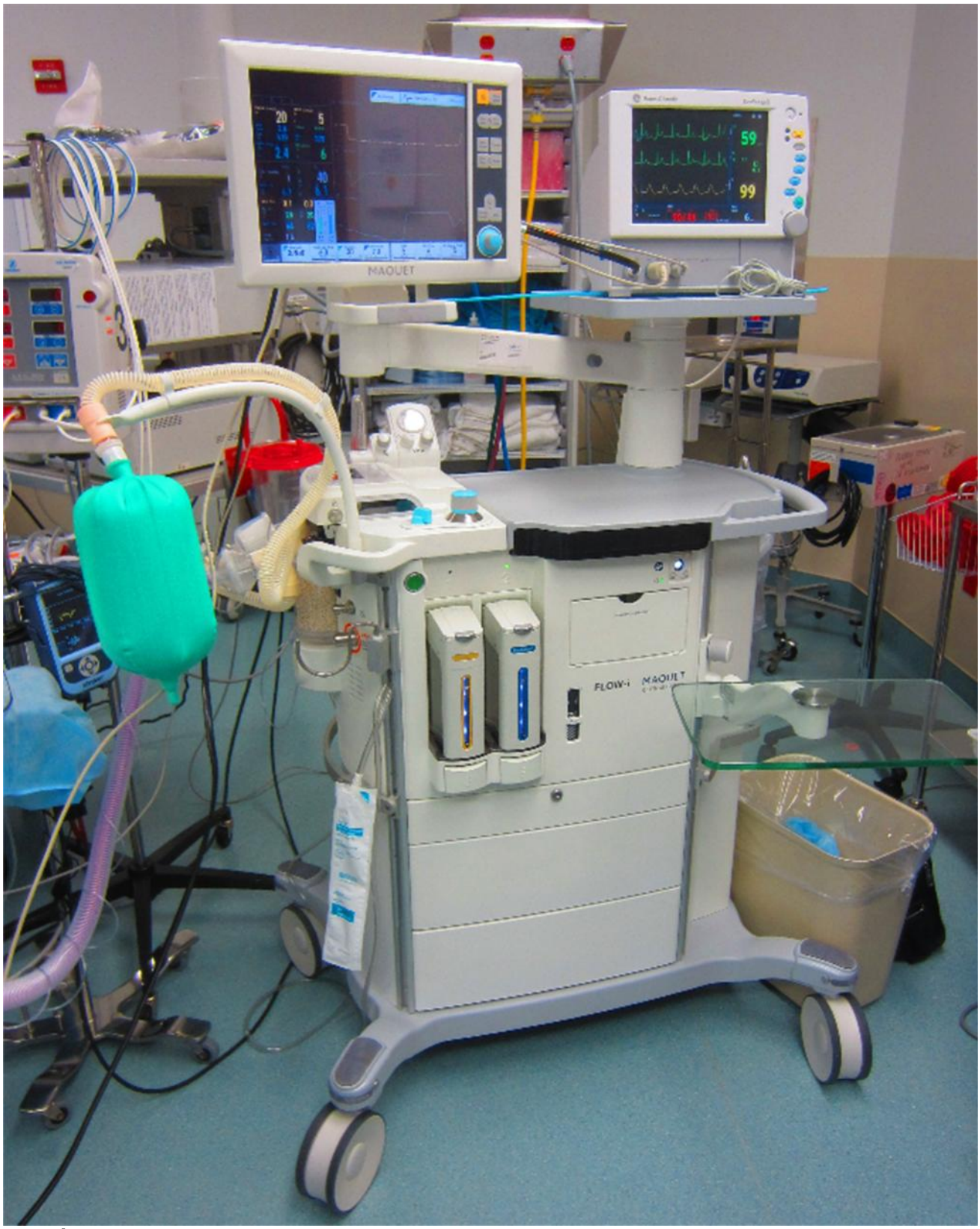
Τα αναισθητικά αέρια κατηγορούνται ότι μπορούν να προκαλέσουν μακροπρόθεσμα σοβαρές σωματικές βλάβες, αποβολές, τερατογεννέσεις, πολυνευροπάθεια, διαταραχές συμπεριφοράς κλπ.

Μολονότι δεν υπάρχουν διεθνώς αποδεκτές μέγιστες επιτρεπόμενες τιμές συγκέντρωσης των βασικών αναισθητικών παραγόντων, συνιστάται οι συγκεντρώσεις στις χειρουργικές αίθουσες να μην υπερβαίνουν τα 2 ppm για τους αλογονομένους παράγοντες και τα 25 ppm για το υποξείδιο του αζώτου [27].

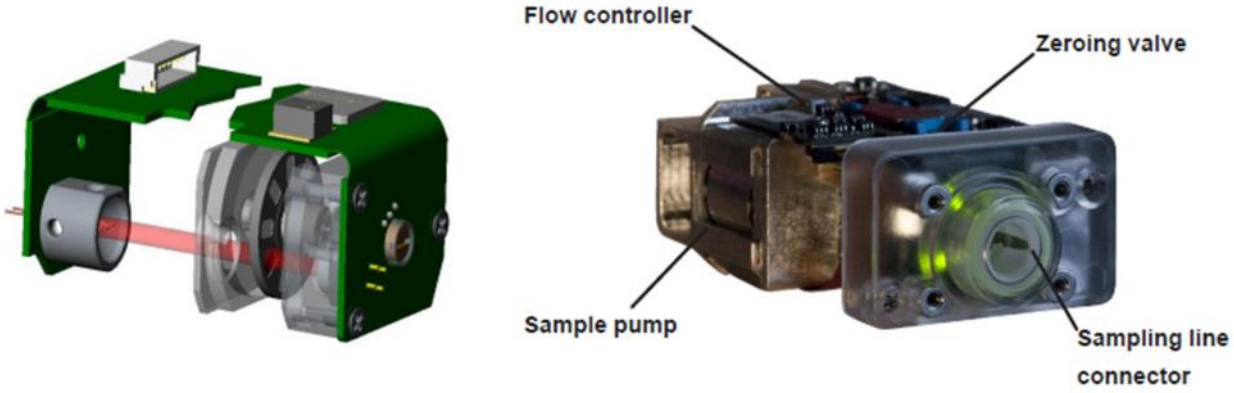
Για την απομάκρυνση και εξουδετέρωση των αναισθητικών παραγόντων, χρησιμοποιούνται διάφορες διατάξεις, οι οποίες συνήθως περιλαμβάνουν [25]:

- Σωλήνα συλλογής από την ανακουφιστική βαλβίδα ή τον αναπνευστήρα.
- Κάποια κατάλληλη βαλβίδα ελέγχου (interface valve).
- Σωλήνα διάθεσης αποβλήτων αερίων.
- Μηχανισμό απομάκρυνσης (π.χ. αντλία) από το χειρουργείο.

Σημαντικό ρόλο, τέλος, παίζει και το σύστημα αερισμού των χειρουργείων, το οποίο όταν είναι σωστά διαστασιολογημένο (15-20 αλλαγές του αερα ανά ώρα), υποβοηθά τη διατήρηση χαμηλών επιπέδων συγκεντρώσεις, στις χειρουργικές αίθουσες.



Εικόνα 5.42 *Σύγχρονο πλήρες σύστημα Αναισθησίας και Διεγχειρητικής Επιτήρησης του ασθενούς. Flow-I anesthesia machine, manufactured by Maquet, a division of Getinge Group, Getinge, Sweden,* *https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Maquet_Flow-I_anesthesia_machine.jpg*



Εικόνα 5.43 *Σύγχρονοι αναλυτές παρακαμπτηρίου ροής μείγματος αναισθητικών αερίων. Αριστερά: Micro-Optical Rotor με 9 φίλτρα (14 mm διάμετρος του περιστροφέα φίλτρων και βάρος 0.75 gr). Δεξιά: Αναλυτής Υπερύθρων (Infrared Sidestream Analyzer, ISA) με δυνατότητα ανίχνευσης 6 διαφορετικών αερίων [28].*

Supplier	PHASEIN		Philips Healthcare		GE Healthcare		Dräger medical		Datascope	
Model	ISA OR+		M1026B Anesthetic Gas Module		C(AI)O(V)(X)		Scio Four Gas Module		Gas Module 3	
IR Sensor	PHASEIN ISAAX+		Andros/LumaSense 4800		GE TPX		Dräger ILCA II		Artema AION	
Operating principles	NDIR, paramagnetic		DIR, paramagnetic		NDIR, paramagnetic		NDIR, paramagnetic		NDIR, paramagnetic	
Sampling flow	50 ml/min		150 ml/min		200 ml/min		200 ml/min		250 / 120 ml/min	
CO_2 range/rise time	0 - 15 vol%	250 msec	0 - 10 vol%	410 msec	0 - 15 vol%	400 msec	0 - 10 vol%	350 msec	0 - 10 vol%	250 msec
N_2O range/rise time	0 - 100 vol%	350 msec	0 - 85 vol%	510 msec	0 - 100 vol%	450 msec	0 - 100 vol%	500 msec	0 - 100 vol%	250 msec
O_2 range/rise time	0 - 100 vol%	450 msec	0 - 100 vol%	640 msec	0 - 100 vol%	400 msec	0 - 100 vol%	600 msec	0 - 100 vol%	500 msec
Hal range/rise time	0 - 8 vol%	350 msec	0 - 7.5 vol%	900 msec	0 - 6 vol%	400 msec	0 - 10 vol%	500 msec	0 - 5 vol%	300 msec
Enf range/rise time	0 - 8 vol%	350 msec	0 - 7.5 vol%	620 msec	0 - 6 vol%	400 msec	0 - 10 vol%	500 msec	0 - 5 vol%	350 msec
Enf range/rise time	0 - 8 vol%	350 msec	0 - 7.5 vol%	610 msec	0 - 6 vol%	400 msec	0 - 10 vol%	500 msec	0 - 5 vol%	300 msec
Des range/rise time	0 - 22 vol%	350 msec	0 - 20 vol%	540 msec	0 - 20 vol%	400 msec	0 - 24 vol%	500 msec	0 - 18 vol%	300 msec
Sev range/rise time	0 - 10 vol%	350 msec	0 - 9 vol%	570 msec	0 - 8 vol%	400 msec	0 - 10 vol%	500 msec	0 - 8 vol%	300 msec
CO_2 accuracy	±(0.2 vol% + 2% relative)		0-4 vol%: ±0.20 vol% 4-10 vol%: ±5% relative		±(0.2 vol% + 2% relative)		±(0.45 vol% + 8% relative)		0-1 vol%: ±0.15 vol% 1-5 vol%: ±0.20 vol% 5-7 vol%: ±0.30 vol% 7-10 vol%: ±0.50 vol%	
N_2O accuracy	±(2 vol% + 2% relative)		±(1.5 vol% + 5% relative)		±(2 vol% + 2% relative)		±(2 vol% + 8% relative)		0-20 vol%: ±2 vol% 20-100 vol%: ±3 vol%	
O_2 accuracy	±(1 vol% + 2% relative)		±3 vol%		±(1 vol% + 2% relative)		±3 vol%		0-25 vol%: ±1.0 vol% 25-80 vol%: ±2.0 vol% 80-100 vol%: ±3.0 vol%	
Agent accuracy	±(0.15 vol% + 5% relative)		±(0.10 vol% + 4% relative)		±(0.15 vol% + 5% relative)		±(0.2 vol% + 15% relative)		0-1 vol%: ±0.15 vol% 1-5 vol%: ±0.20 vol%	
Water trap volume	1.2 ml, auto water removal		> 20 ml, disposable		No spec, reusable		13 ml, reusable		10 / 5 ml, reusable	
Power	2 W		35 W		14.6 W		No spec.		10 W	
H x W x D	(4.9 x 9 x 10) cm (1.9 x 3.5 x 3.9)"		(9 x 37 x 46.7) cm (3.5 x 14.5 x 18.4)"		(11.2 x 7.5 x 22.8) cm (4.4 x 3 x 9)"		(11.5 x 19 x 27) cm (4.5 x 7.5 x 10.6)"		(7.6 x 30.2 x 26.4) cm (3 x 11.9 x 10.4)"	
Weight	0.4 kg / 0.9 lb		6.3 kg / 13.9 lb		1.6 kg / 3.5 lb		3.5 kg / 7.6 lb		2.8 kg / 6.1 lb	
Note	ISAAX+: 70 g / 0.15 lb									

Εικόνα 5.44 *Συγκριτικός πίνακας επιδόσεων των συστημάτων ανίχνευσης αερίων σε συστήματα Αναισθησίας βασικών κατασκευαστικών οίκων [28].*

Βιβλιογραφία/Αναφορές

1. Macintosh R., Mushin W.W., Epstein H.G., *Physics for the Anaesthesist*, Blackwell, Oxford 1963.
2. Friedman J., Lightstone P.J., "The effect of high altitude on flownmeter performance", *Anesthesiology*, 55, (1981), 117.
3. Πηγή: Draeger A.G.
4. Schreiber P., *Safety Guidelines - Anesthesia Systems*, North American Draeger, Telford PA, 1984.
5. White, D.C. "Vaporization and vaporizers". *Br J Anaesth*. 1985; 57: 658–671.
6. Petty C., *The Anesthesia Machine*, Churchill Livingstone, New York, 1987.

7. Πηγή: Ohmeda - BOC Group.
8. Πηγή: Siemens - Elema AB.
9. Riken., *Portable Anesthetic Gas Indicator*, A.M. Bickford, wales Center, New York, 1984.
10. Palayiwa E., Sanderson M.H., Hahn C.E.W., "Effects of carrier gas composition on the output of six vaporizers", *Brit.J.Anaesthesia*, 55, (1983), 1025.
11. Khandpur R.S., *Handbook of analytical instruments*, Tata McGraw-Hill, New Delhi, 1989.
12. Davis W.O.M., Spence A.A., "A modification of the MGA 200 mass spectrometer to enable measurement of anaesthetic gas mixtures", *Brit.J.Anaesthesia*, 51, (1979), 987.
13. Cooper J.B. et al., "Piezoelectric absorption anesthetic sensor", *IEEE Trans.Biomed.Eng*., 28, (1981), 459.
14. Lowe H.J., Hagler K., "Clinical and laboratory evaluation of an expired anesthetic gas monitor (Narko-test)", *Anesthesiology*, 34, (1971), 378.
15. Πηγή: Carl Zeiss Jena.
16. Mazze R.I., "Bacterial air filters", *Anesthesiology*, 54, (1981), 359.
17. Grodin W.K., Epstein M.A.F., Epstein R.A., "The mechanism of halothane absorption by dry soda lime", *Brit.J.Anaesthesia*, 54, (1982), 561.
18. Conway C.M., "Anaesthetic breathing systems", *Brit.J.Anaesthesia*, 57, (1985), 649.
19. Mapleson W.W., "Theoretical considerations of the effect of rebreathing in two semiclosed anaesthetic systems", *Brit.Med.Bull*., 14, (1958), 64.
20. Bain J.A., Spoerel W.E., "Flow requirements for a modified Mapleson D system during controlled ventilation", *Can.Anaesth.Soc.J*., 20, (1973), 629.
21. Kim J., Kovac A.L., Mathewson H.S., "A method for detection of incompetent unidirectional dome valves: a prevalent malfunction", *Anesth.Analg*. 64, (1985), 745.
22. Chalon et al., "Humidification of the circle absorber system", *Anesthesiology*, 48, (1978), 142.
23. Aldretti J.A., Cubillos P., Sherrill D., "Humidity and temperature changes during low flow and closed system anaesthesia", *Acta Anaesthesiol.Scand*., 25, (1981), 312.
24. Johnstone R.E., Smith T.C., "Rebreathing bags as pressure limiting devices", *Anesthesiology*, 38, (1973), 192.
25. American National Standard Institute (ANSI): "Requirements for Oxygen Analyszers for Monitoring Patient Breathing – Mixtures", *Z79.10*, ANSI, New York, 1979.
26. Westenskow D.R. et al., "Evaluation of oxygen monitors for use during anesthesia", *Anesth.Analg*., 50, (1981), 53.
27. NIOSH: *Criteria for a recommended standard - occupational exposure to waste anesthetic gases and vapors*, Publ. 77-140, US Dept. of Health, Education and Welfare, Cincinnati, 1977.
28. Anesthesia Gas Monitoring: *Evolution of a de facto Standard of Care*, PHASEIN AB, Sweden. Copyright © 2009, ProMed Strategies.

Κριτήρια αξιολόγησης

Κριτήριο αξιολόγησης 1

Αναφέρατε 3 βασικές Συνιστώσες μιας δομής μιας αναισθησιολογικής συσκευής.

Απάντηση/Λύση

Τα ροόμετρα, οι εξαερωτές και το σύστημα απορρόφησης CO_2 (Νατράσβεστος).

Κριτήριο αξιολόγησης 2

Αναφέρατε 3 τύπους εξαερωτών για 3 διαφορετικούς τύπους Αναισθητικών Παραγόντων.

Απάντηση/Λύση

Εξαερωτές Αλοθάνης, Σεβοφλουορανίου και Ισοφλουορανίου.

Κριτήριο αξιολόγησης 3

Πώς περιορίζεται το φαινόμενο άντλησης σε έναν Εξαερωτή;

Απάντηση/Λύση

Ο περιορισμός του φαινομένου άντλησης επιτυγχάνεται μέσω της προσθήκης ενός μεγάλου μήκους και μαιανδρικού σχήματος σωλήνα στην είσοδο του θαλάμου εξαέρωσης.

Κεφάλαιο 6: Χειρουργική Τεχνολογία και Διεγχειριτική Εξωσωματική Υποκατάσταση Καρδιοπνευμονικών Λειτουργιών

Σύνοψη

Στο παρόν κεφάλαιο θα καλυφθούν τα ακόλουθα θέματα:

- *Ιστορική Αναδρομή.*
- *Ο Σχεδιασμός των σύγχρονων Χειρουργείων.*
- *Ο Εξοπλισμός των Χειρουργείων.*
- *Ηλεκτροχειρουργική.*
- *Χειρουργικά LASERS.*
- *Κρυοχειρουργική.*
- *Χειρουργικά Μικροσκόπια.*
- *Ενδοσκοπική Χειρουργική.*
- *Ρομποτική Ενδοσκοπική και Λαπαροσκοπική Χειρουργική.*
- *Οιονεί Χειρουργικά Συστήματα (Λιθοθρυψία, Διεγχειρητική Ακτινοθεραπεία, Αυτόλογη Διεγχειριτική Μετάγγιση Εναιωρήματος Ερυθροκυττάρων κλπ.).*
- *Διεγχειρητική εξωσωματική υποκατάσταση Καρδιοπνευμονικών Λειτουργιών.*
- *Η Ασφάλεια των Ασθενών και του Προσωπικού στα Χειρουργεία, στις ΜΕΘ και στα ΤΕΠ.*

6.1. Ιστορική Αναδρομή

Στη χειρουργική συναντούμε συχνά καινοτομίες και επεμβάσεις που φαίνονται να επιβιώνουν απ' τα βάθη του απώτερου παρελθόντος, όπως η κρανιοανάτρηση, επέμβαση διαδεδομένη σε όλη την αρχαιότητα, με ρίζες που χάνονται στους προϊστορικούς χρόνους. Η τεχνική της ανάτρησης αναπτύχθηκε πολύ γρήγορα, με ταυτόχρονη τελειοποίηση των εργαλείων που χρειάζονταν για την εκτέλεσή της – και αν διαβάσει κανείς το έργο του Ιπποκράτη *Περί των κεφαλής τραυμάτων* θα εκπλαγεί βλέποντας ότι η τεχνική και ο εξοπλισμός σε εργαλεία έμειναν ουσιαστικά αμετάβλητα μέχρι τον 19^{ο} αιώνα. Ο Κέλσος περιγράφει τέλεια την τεχνική των σχετικών επεμβάσεων και τον πλούσιο εξοπλισμό σε εργαλεία, όπως π.χ. ο μηνιγγοφύλαξ, του οποίου δίνει ακριβέστατη περιγραφή.

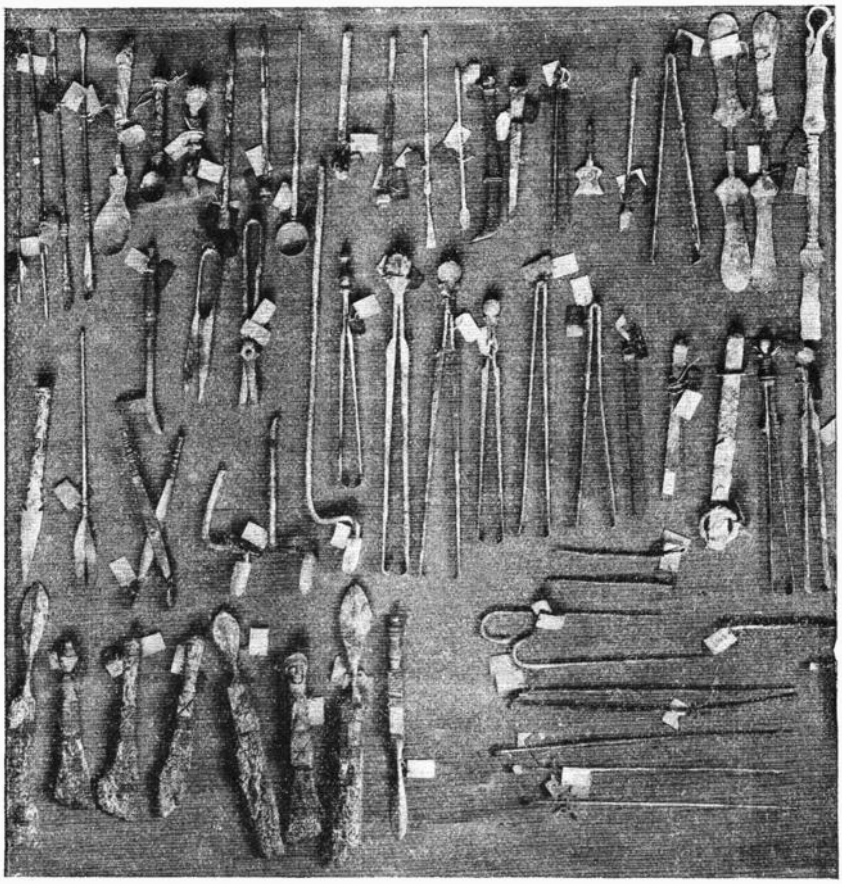
Οι Άραβες, που ακολουθούν χρονολογικά, με τη γενικότερη επιφύλαξή τους απέναντι σε κάθε αιματηρή επέμβαση, παραμέλησαν και την ανάτρηση του κρανίου, που εφαρμοζόταν από τους μεσαιωνικούς ιατρούς της Δύσης, αν και η στάση τους συνέπιπτε μάλλον προς τις απόψεις του Κέλσου [1].

Στην Αναγέννηση, η κρανιοανάτρηση αρχίζει ξανά να εκτελείται σε ευρεία κλίμακα, όπως φαίνεται στο έργο των χειρουργών του 16ου αιώνα. Μπορούμε να το γνωρίσουμε μέσα απ' τις εικόνες που κοσμούν τα συγγράμματά τους.

Στο βιβλίο του Μπερενγκάριο *Πραγματεία επί του κατάγματος του κρανίου* που δημοσιεύτηκε το 1518, περίπου 20 αιώνες μετά το ανάλογο έργο του Ιπποκράτη, βρίσκουμε την πρώτη άρτια περιγραφή και την πρώτη συστηματική εικονογράφηση των εργαλείων που χρησιμοποιούνταν στις κρανιοτομές, που συμπληρώνεται με τη *Χειρουργική* του Τζιοβάνι Αντρέα ντέλλα Κρότσε (Βενετία, 1573) και *Τα έργα της χειρουργικής* του Αμβρόσιου Παρέ [2].

Ο Ανδρέας Βεσάλιος (Andreas Vesalius ή Andries van Wesel, 31 Δεκεμβρίου 1514-15 Οκτωβρίου 1564) ήταν Φλαμανδός ανατόμος και αναμφισβήτητα ο μείζων πρωτοπόρος της σύγχρονης Ανατομίας και Χειρουργικής. Γεννήθηκε στις Βρυξέλλες όταν το Βέλγιο ήταν τμήμα ακόμη της Αγίας Ρωμαϊκής Αυτοκρατορίας. Σπούδασε ιατρική στη Λουβέν και στο Παρίσι, αργότερα έγινε αυτοκρατορικός γιατρός στην Ισπανία και καθηγητής στην Πάντοβα. Διάσημη είναι η πραγματεία του *De humani corporis fabrica libri septem* (Περί της κατασκευής του ανθρώπινου σώματος), που εικονογραφήθηκε από τον ζωγράφο Γιαν Βαν Κάλκαρ (1543). Ήταν η πρώτη περιγραφή του ανθρώπινου σώματος, η οποία διόρθωνε τα λάθη του Γαληνού. Πέθανε και ετάφη στη Ζάκυνθο στις 15 Οκτωβρίου 1564.

Ένας άλλος πρωτοπόρος, ο Παρέ, εισήγαγε σε ευρεία κλίμακα την απολίνωση, την περίδεση δηλαδή του αγγείου που αιμορραγούσε με λινό νήμα, κάτι που είχε υποδείξει ο Τζιοβάνι ντα Βίγκο (1450-1525) για τα μεγάλα αγγεία. Το 1575 κυκλοφόρησαν όλα τα έργα του Παρέ σε κοινή έκδοση, που την ακολούθησαν άλλες 4, η τελευταία των οποίων συμπίπτει με το θάνατό του (1590).



Εικόνα 6.1 *Αρχαία χειρουργικά εργαλεία, τα οποία παρουσιάζουν σοβαρές ομοιότητες με τα σημερινά. Élisée Reclus ,* *https://commons.wikimedia.org/wiki/File:D479-instruments_de_chirurgie_de_pomp%C3%A9i-Liv2-ch10.png*

6.2. Ο Σχεδιασμός των σύγχρονων Χειρουργείων

Στο συγκρότημα των χειρουργείων γίνονται χειρουργικές επεμβάσεις προγραμματισμένες και επείγουσες για εσωτερικούς και εξωτερικούς ασθενείς. Το τμήμα χειρουργικών επεμβάσεων αποτελεί ένα ανεξάρτητο λειτουργικό σύνολο χώρων μέσα στο όλο κτιριακό συγκρότημα του νοσοκομείου. Ο σχεδιασμός των χειρουργείων περιλαμβάνει τις ακόλουθες συνιστώσες:

- Λειτουργικές Παραδοχές.
- Κτιριολογικό Πρόγραμμα (Χώροι).
- Αρχιτεκτονική Λύση (Κάτοψη).
- Ιατρικά Αέρια.
- Η/Μ Εγκαταστάσεις.
- Δίκτυα.
- Κατασκευαστικές λεπτομέρειες κλπ.

Οι προδιαγραφές του εξοπλισμού των χειρουργείων καθορίζονται από τις ειδικότητες που υπηρετούν. Ο βασικός εξοπλισμός περιλαμβάνει:

- Χειρουργικά Τραπέζια.
- Σκιαλυτικές Λυχνίες.
- Συστήματα Αναισθησίας.
- Συστήματα επιτήρησης ασθενούς (Monitoring).
- Χειρουργικά Εργαλεία και Ειδικές Διατάξεις.
- Συστήματα Αποστείρωσης κλπ.

Τα χειρουργεία υποδιαιρούνται, στα ακόλουθα τμήματα, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι τα μεταξύ τους όρια είναι σαφώς καθορισμένα και αμετάβλητα:

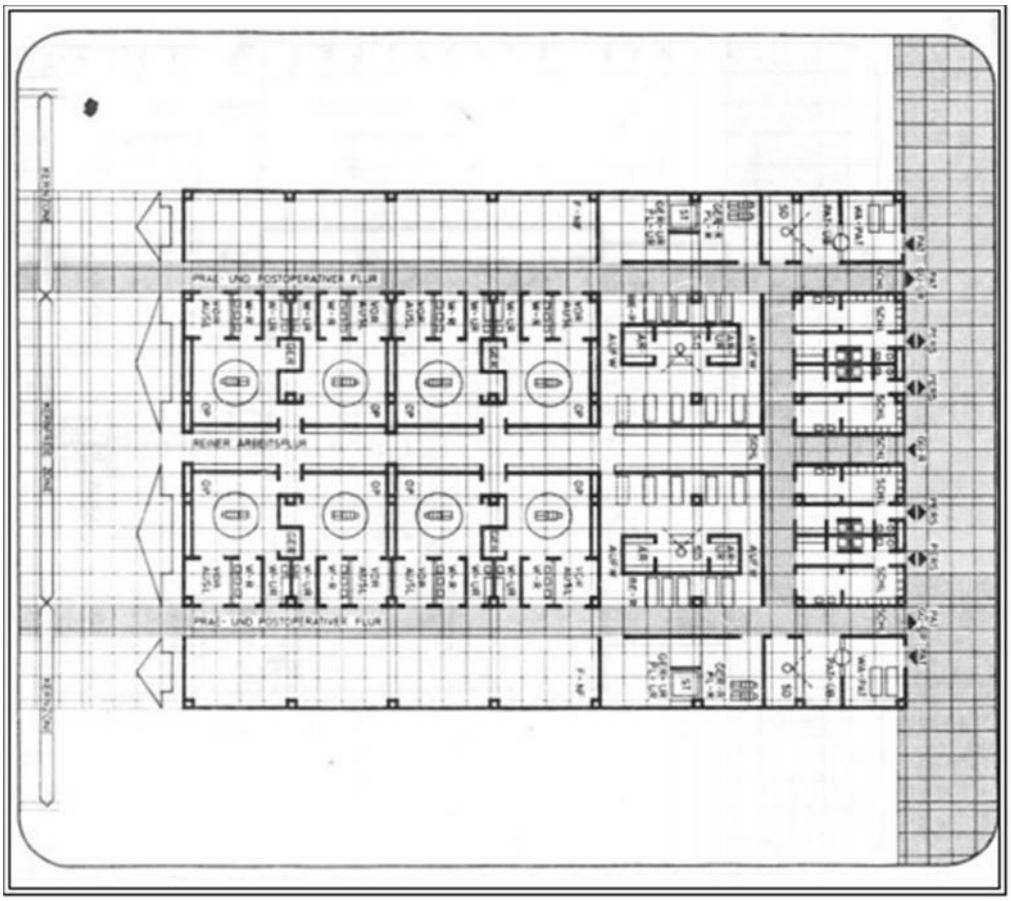
- Τμήμα άσηπτων χειρουργικών επεμβάσεων
- Τμήμα σηπτικών χειρουργικών επεμβάσεων
- Τμήμα ενδοσκοπήσεων.

Η Λειτουργία αυτών των Τμημάτων αναδεικνύει περίπλοκα προβλήματα που συνδέονται με:

- Τη Διαχείριση του φόρτου εργασίας.
- Τις Κινήσεις Προσωπικού, Ασθενών Υλικών κλπ.
- Τους Κινδύνους (βιολογικούς, χημικούς, ηλεκτρικής ασφάλειας, από ιοντίζουσες ακτινοβολίες) κλπ.

Η θέση του τμήματος θα πρέπει να είναι τέτοια ώστε να διασφαλίζονται:

- Η αποκλειστική χρήση των χώρων χωρίς παρεμβολή άλλων λειτουργιών.
- Η αποφυγή μολύνσεων από τυχόν επαφή του με άλλα τμήματα (π.χ. νοσηλευτικές μονάδες). Η εξασφάλιση αυτή μπορεί να επιτευχθεί με τη χωροθέτησή του σε ιδιαίτερο όροφο, κατάληξη πτέρυγας ή ανεξάρτητο κτίριο με εσωτερική διασύνδεση.
- Η μη όχληση του τμήματος από θορύβους τυχόν γειτονικών τμημάτων.



Εικόνα 6.2 *Τυπική κάτοψη τμήματος χειρουργείων με 8 χειρουργικές αίθουσες.*

Η σχέση του τμήματος με άλλα τμήματα διακρίνεται σε *<u>άμεση</u>*, δηλαδή επαφή ή γειτνίαση στον ίδιο όροφο των λειτουργικών τμημάτων και *<u>έμμεση</u>*, δηλαδή την εύκολη και απρόσκοπτη οριζόντια και κατακόρυφη επικοινωνία η οποία δεν διασταυρώνεται με χώρους μεγάλης κυκλοφορίας ατόμων και υλικών. Το χειρουργείο θα πρέπει να ευρίσκεται σε άμεση σχέση με:

- Τις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ).
- Το τμήμα Αποστείρωσης, εφόσον αυτό δεν εμπεριέχεται μέσα στο χειρουργικό τμήμα. Εφόσον βρίσκεται σε άλλον όροφο απ' αυτόν των χειρουργείων είναι αναγκαία η δυνατότητα άμεσης κατακόρυφης μεταφοράς του αποστειρωμένου υλικού με ιδιαίτερο ανελκυστήρα.

Το χειρουργείο θα πρέπει να ευρίσκεται σε έμμεση σχέση με:

- Τις αντίστοιχες χειρουργικές νοσηλευτικές μονάδες.

- Το Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ).
- Τα Διαγνωστικά Εργαστήρια.

Η δυναμικότητα του τμήματος πρέπει να είναι τουλάχιστον μία χειρουργική αίθουσα άσηπτου χειρουργείου ανά 30 κλίνες χειρουργικού τομέα. Εφόσον ο αριθμός των κλινών του χειρουργικού τομέα υπερβαίνει τα 20, τότε ο ελάχιστος αριθμός απαιτουμένων χειρουργικών αιθουσών ορίζεται σε 2. Εφόσον αντιμετωπίζονται ορθοπεδικά περιστατικά θα υπάρχει απαραίτητα και ορθοπεδικό χειρουργείο με πρόσθετους ειδικούς βοηθητικούς χώρους και εγκαταστάσεις. Ομοίως, εφόσον αντιμετωπίζονται και καρδιοχειρουργικά περιστατικά θα πρέπει να υπάρχει απαραίτητα και χειρουργείο με εξοπλισμό καρδιοχειρουργικής.

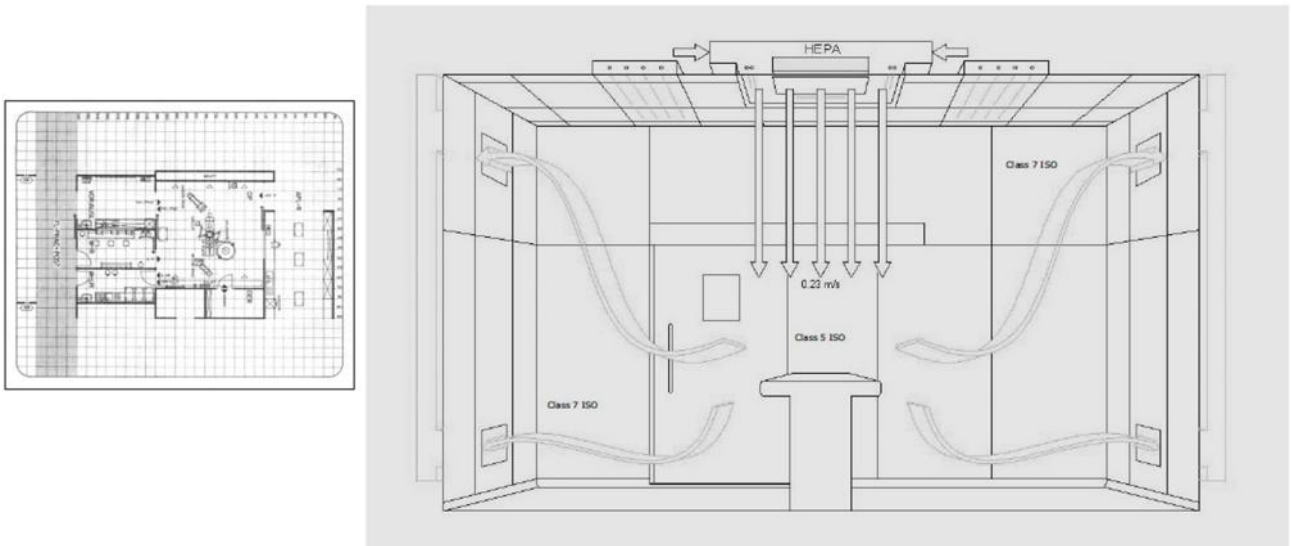
Ο ακριβής καθορισμός του αριθμού των χειρουργικών αιθουσών και η κατανομή τους ανά χειρουργική ειδικότητα εξαρτάται:

- Από τις εξυπηρετούμενες χειρουργικές ειδικότητες.
- Από την κατανομή κατά ειδικότητα των χειρουργικών κλινών.
- Από την τακτική λειτουργίας του Τμήματος.
- Από τον αριθμό του προσωπικού που θα το εξυπηρετεί και την κατανομή του κατά προβλεπόμενες βάρδιες.
- Από τον προβλεπόμενο εξοπλισμό του τμήματος.

Για την εξασφάλιση του αναγκαίου βαθμού ασηψίας είναι αναγκαία η τήρηση των παρακάτω προϋποθέσεων:

- Η καθαρή και η ακάθαρτη κυκλοφορία πρέπει να διαχωρίζονται μεταξύ τους.
- Το τμήμα των χειρουργείων πρέπει να είναι ανεξάρτητο από τη γενική κυκλοφορία αλλά και από την κίνηση του αέρα του υπολοίπου κτιριακού όγκου της κλινικής.
- Οι χώροι του τμήματος θα πρέπει να έχουν τέτοια διάταξη, ώστε να προκύπτει μία συνεχής πρόοδος των συνθηκών ασηψίας, κατά την πορεία από τις εισόδους του τμήματος μέχρι τις χειρουργικές αίθουσες.
- Τα ακάθαρτα υλικά θα πρέπει να μπορούν να απομακρύνονται με τρόπο που θα διασφαλίζει την πλήρη ασηψία των καθαρών χώρων εφόσον διέρχονται από αυτούς κατά την αποκομιδή τους (δηλαδή στην περίπτωση της μη ύπαρξης ακάθαρτου διαδρόμου).
- Η πρόσβαση ασθενών και προσωπικού στην άσηπτη ζώνη θα γίνεται μόνο μέσω του «φίλτρου» της προστατευτικής ζώνης.
- Το νοσηλευτικό και βοηθητικό προσωπικό του τμήματος θα πρέπει να εισέρχεται και να εξέρχεται στην καθαρή και άσηπτη ζώνη από ένα και μόνο σημείο.

Απαραίτητο ελάχιστο καθαρό πλάτος διαδρόμων του τμήματος είναι για μονόπλευρη διάταξη χειρουργικών αιθουσών 2.80 m και για αμφίπλευρη διάταξη 3.20 m. Το προσωπικό που εργάζεται στο τμήμα θα πρέπει να μπορεί να κινείται εντός της καθαρής ζώνης χωρίς να αναγκάζεται να διέρχεται από περιοχές που δεν ανήκουν σε αυτήν.



Εικόνα 6.3 *Αριστερά: Κάτοψη χειρουργικής αίθουσας και οι σχετικοί χώροι υποστήριξης. Δεξιά: Σχηματική απόδοση συστήματος Νηματικής Ροής [3].*

Εικόνα 6.4 *Τυπική χειρουργική αίθουσα (αίθουσα επεμβάσεων). Διακρίνεται το χειρουργικό τραπέζι, οι σκιαλυτικές λυχνίες σύστημα Αναισθησίας και άλλος εξοπλισμός [4].*

Οι κατευθύνσεις των κινήσεων του αέρα μέσα στο τμήμα θα πρέπει να είναι πάντοτε από τις καθαρότερες προς τις λιγότερο καθαρές περιοχές. Τα χειρουργεία υποδιαιρούνται σε πέντε διακεκριμμένες ζώνες ασηψίας:

- *Εξωτερική ζώνη ή σηπτική ζώνη***:** Στην ζώνη αυτή βρίσκεται η περιοχή εισόδων - εξόδων του τμήματος, χώροι υποδοχής, αναμονής, παραλαβή καθαρών υλικών, βοηθητικοί χώροι και γραφεία. Επίσης, μπορει να υπάρχουν το σηπτικό χειρουργείο και οι αίθουσες ενδοσκοπήσεων.
- *Προστατευτική ζώνη:* Είναι η ενδιάμεση ζώνη μεταξύ σηπτικής και καθαρής ζώνης που θα λειτουργεί σαν φίλτρο προστασίας της καθαρής ζώνης και περιλαμβάνει τους χώρους αλλαγής φορείου ασθενών και τα αποδυτήρια προσωπικού.
- *Καθαρή ζώνη:* Στη ζώνη αυτή θα βρίσκονται ο εσωτερικός καθαρός διάδρομος του τμήματος, χώροι επικουρικών εξυπηρετήσεων, γραφείο αναισθησιολόγου, αίθουσες νάρκωσης, αίθουσες εξόδου - αποσωλήνωσης, χώροι πλύσεις χειρών χειρούργων, η ανάνηψη, χώροι αποστειρωμένου υλικού χειρουργείων και πιθανά εργαστήρια χειρουργείων (π.χ. ταχείας βιοψίας), κινητό ακτινολογικό μηχάνημα και σκοτεινός θάλαμος, και γενικά όλοι οι χώροι προς τους οποίους έχουν πρόσβαση μόνο ασθενεις και προσωπικό, που έχουν ήδη περάσει από το «φίλτρο» της προστατευτικής ζώνης.
- *Άσηπτη ζώνη:* Ειναι μόνον οι αίθουσες επεμβάσεων.
- *Ακάθαρτη ζώνη:* Στην ζώνη αυτή ανήκουν οι χώροι συγκέντρωσης των ακαθάρτων και ο ακάθαρτος διάδρομος, αν υπάρχει.

Χώροι ανάνηψης
Ο κύριος χώρος ανάνηψης είναι η Αίθουσα Ανάνηψης, η οποία πρέπει να ευρίσκεται στην καθαρή ζώνη με έξοδο προς την εξωτερική ζώνη. Θα πρέπει επίσης να έχει άμεση επικοινωνία με τη μονάδα εντατικής θεραπείας και τα γραφεία των αναισθησιολόγων. Ελάχιστος αριθμός κλινών του χώρου αυτού, είναι οι 3 κλίνες με 7 m^2 ανά κλίνη. Αλλοι απαραίτητοι χώροι είναι:

- Στάση αδελφής - εποπτεία - καθαρά (Λινοθήκη) εμβαδό χώρου 10 m2 .
- Χώρος ακαθάρτων ανάνηψης 4 m2 ,με έξοδο στην σηπτική ζώνη.

Άσηπτη ζώνη
Στην ζώνη αυτή ανήκουν μόνο οι χειρουργικές αίθουσες. Κάθε αίθουσα επεμβάσεων διαθέτει μόνο μια χειρουργική τράπεζα. Οι γενικές χειρουργικές αίθουσες έχουν εμβαδό 35 m^2 με ελάχιστη διάσταση 5.5 m. Η κάτοψη της χειρουργικής αίθουσας πρέπει να εξασφαλίζει τη σωστή λειτουργία και τις κατάλληλες συνθήκες αποστείρωσης, υγιεινής και φωτισμού του χώρου. Το ελεύθερο καθαρό ύψος χώρου είναι 3.0 m τουλάχιστον. Το μέγεθος καρδιοχειρουργικής αίθουσας είναι 50 m^2. Η Οφθαλμολογική, Ω.Ρ.Λ. και η Μικροχειρουργική μπορούν να έχουν εμβαδόν 25 m^2. Η Ορθοπεδική χειρουργική αίθουσα δεν πρέπει να είναι μικρότερη των 40 m^2 με ελάχιστη διάσταση τα 5.5 m.

Ακάθαρτη ζώνη
Η ζώνη αυτή έχει προσπέλαση από την εξωτερική ή σηπτική ζώνη. Τα ακάθαρτα των χειρουργικών αιθουσών συγκεντρώνονται σε ιδιαίτερο χώρο προ της τελικής απομάκρυνσής τους. Ο χώρος συγκέντρωσης ακαθάρτων μπορεί να είναι ενιαίος για όλες τις χειρουργικές αίθουσες ή ξεχωριστός, με εμβαδόν 1.5 m^2 για κάθε αίθουσα. Όταν προβλέπεται ακάθαρτος διάδρομος, θα πρέπει να έχει ελάχιστο πλάτος 0.90 m για διέλευση τρόλεϋ. Είναι πολύ σημαντικός ο σχεδιασμός των χώρων αυτών, καθώς και ο τρόπος διαλογής και απομάκρυνσης των ακαθάρτων των χειρουργικών αιθουσών, διότι έτσι εξασφαλίζονται οι αντίστοιχοι βαθμοί ασηψίας των αιθουσών και της καθαρής ζώνης.

Σηπτικά Χειρουργεία
Σε κάθε Χειρουργικό Τμήμα γίνονται και σηπτικές επεμβάσεις προγραμματισμένες και επείγουσες, για εσωτερικούς και εξωτερικούς ασθενείς. Τα Σηπτικά Χειρουργεία αποτελουν ανεξάρτητο λειτουργικό σύνολο χώρων μέσα στο κτιριακό συγκρότημα του νοσοκομείου. Εφ' όσον υπάρχει τμήμα Ενδοσκοπήσεων, το Σηπτικό Χειρουργείο μπορεί να βρίσκεται στην στην ίδια λειτουργική ενότητα με αυτό και οπωσδήποτε στην εξωτερική ζώνη για την αποφυγή μολύνσεων. Το Σηπτικό Χειρουργείο εχει άμεση σχέση:

- Με το τμήμα των ενδοσκοπήσεων.
- Με το συγκρότημα των Ασήπτων Χειρουργικών Επεμβάσεων.

Έμμεση σχέση υπάρχει με:

- Το Τμήμα Ιατρικής Απεικόνισης.
- Την Αποστείρωση.
- Τα Διαγνωστικά Εργαστήρια.

Σε κάθε Χειρουργικό Τμήμα θα πρέπει επίσης να υπάρχει πρόβλεψη για τους παρακάτω χώρους:

- Χώρος εμφανιστηρίου εμβαδού 6 m^2 ή εμφανιστήριο day-light ή σύστημα PACs.
- Αποθήκη αποστειρωμένου υλικού με εμβαδόν 6 m^2 .
- Αποθήκη αναισθησιολογικού υλικού με εμβαδόν 6 m^2.
- Μικρό εργαστήριο ταχείας βιοψίας κλπ. εμβαδού 8 m^2 .

6.3. Ο Εξοπλισμός των Χειρουργείων

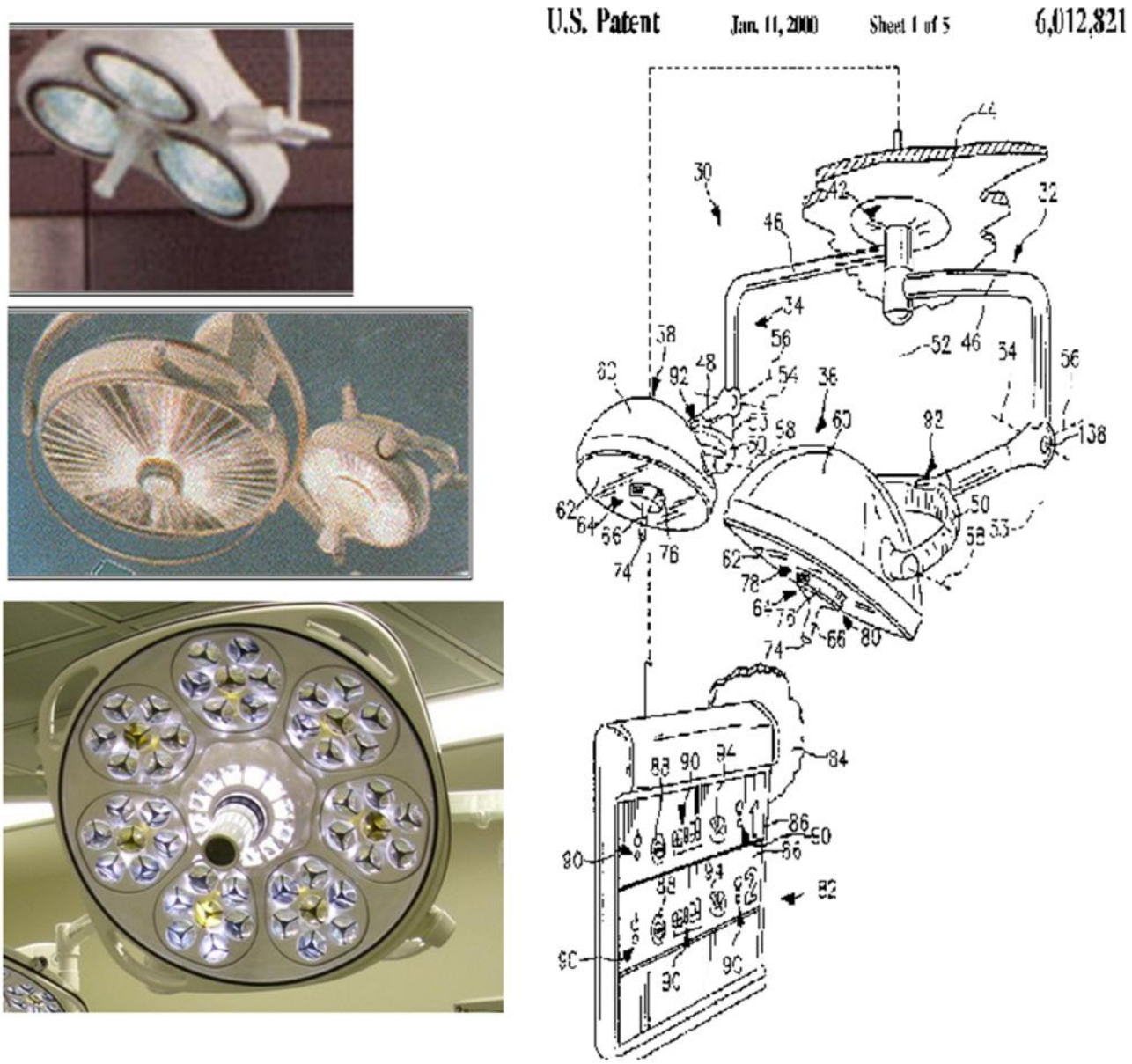
Η μελέτη εξοπλισμού για τα Χειρουργεία ενός νέου ή ανακαινιζομένου νοσοκομείου πρέπει να ξεκινήσει από τα πρώτα βήματα του συνολικού σχεδιασμού. Η ποιότητα, η σύνθεση και το κόστος του εξοπλισμού εξαρτάται:

- Από τις βασικές παραδοχές λειτουργικού σχεδιασμού τών χειρουργείων (αποστολή, συντελεστές χρήσης, αριθμός, εμβαδον και περίγραυμα αιθουσών κλπ.).
- Τον τρόπο προσβασης προς άλλα λειτουργικά συνδεδεμένα τμήματα του νοσοκομείου (αποστείρωση , εντατικές κλπ.).

- Τη λύση που θα δοθεί στην εσωτερική και εξωτερική κυκλοφορία ασθενών, προσωπικού και υλικών.
- Τέλος, επηρεάζεται από την οριστική αρχιτεκτονική λύση που θα δοθεί, τις κατασκευαστικές λεπτομέρειες και την ηλεκτρομηχανολογική υποδομή του τμήματος και γενικότερα του νοσοκομείου [7]-[10].

Σκιαλυτικές Λυχνίες

Ανάλογα με την αποστολή της αίθουσας θα πρέπει να προδιαγραφεί η απαραίτητη ένταση φωτός (100.000-140.000 Lx), ο τρόπος επίτευξής της (αριθμός και τύπος δορυφόρων, ενιαίου ή πολλαπλών ανακλαστών κλπ.), να εξασφαλισθεί η κατάλληλη χρωματική θερμοκρασία (> 4000°K) και η απουσία σκιάς.

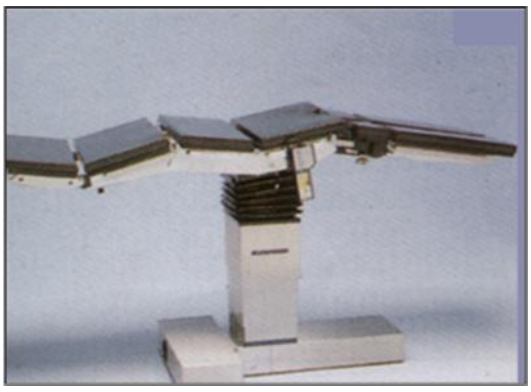


Εικόνα 6.5 *Τυπικές σκιαλυτικές Λυχνίες. Άνω: Παραδοσιακές με μεγάλη εκπομπή θερμότητας. Κάτω: Λυχνίες LEDs με ελάχιστη κατανάλωση και θερμική εκπομπή [5]. Επίσης, ο τρόπος ανάρτησης σύμφωνα με το Δίπλωμα Ευρεσιτεχίας US6012821 [6].*

Σημαντικό ρόλο παίζει ο τρόπος ανάρτησης από την οροφή και οι βαθμοί ελευθερίας κίνησης που εξασφαλίζονται σε σχέση με την ψευδοροφή και τα γειτονικά εξαρτημένα συστήματα. Ανάλογα με τις ανάγκες υπάρχει δυνατότητα ενσωμάτωσης τηλεοπτικής camera είτε στη θέση ενός ανακλαστήρα, είτε μέσω

βοηθητικού βραχίονα. Αναγκαία είναι η σύνδεση με ιδιαίτερο δίκτυο αδιαλείπτου λειτουργίας με χρόνο απόκρισης της τάξης των 0.5 sec [11]-[13].

Χειρουργικές Τράπεζες
Ανάλογα με την αποστολή της χειρουργικής αίθουσας, προδιαγράφεται η κατάλληλη τράπεζα, με τις ανάλογες κινήσεις και εξαρτήματα. Σημαντική πλευρά είναι η μεγιστοποίηση της ασφάλειας του αοθενούς [14].



Εικόνα 6.6 *Ηλεκτροϋδραυλική Τράπεζα γενικής Χειρουργικής.*

Με την ανάπτυξη κινητών ηλεκτρικών-υδραυλικών τραπεζών με συσσωρευτές, διευκολύνεται η αντικατάσταση των απλών μηχανικών-υδραυλικών τραπεζών, όπου αυτό χρειάζεται, χωρίς την ανάγκη περίπλοκης εγκατάστασης ηλεκτρικών παροχών. Σημαντικό ρόλο παίζει η θέση και ο προσανατολισμός της τράπεζας, τόσο για τη διευκόλυνση της κυκλοφορίας, όσο και για την καλύτερη αξιοποίηση του δημιουργούμενου πεδίου ροής, από το απαραίτητο σύστημα ανανέωσης φιλτραρισμένου και ελεύθερου σωματιδίων αέρα. Απαιτείται τέλος να προδιαγραφούν και βοηθητικά τραπεζίδια (Mayo κλπ.).

Αναισθησιολογικός Εξοπλισμός
Ο αναισθησιολογικός εξοπλισμός αποτελεί σημαντικό μέρος του εξοπλισμού των χειρουργείων. Ανάλογα με το πρόγραμμα χώρων, που επιλέγεται, περιλαμβάνει τον εξοπλισμό στην κυρίως χειρουργική αίθουσα, στους χώρους προετοιμασίας και αποσωλήνωσης, εφ’ όσον υπάρχουν ή εναλλακτικά στον κοινό χώρο προεγχειρητικής παραμονής και τέλος εν μέρει (εξοπλισμός υποστήριξης αναπνευστικών λειτουργιών) στο χώρο ανάνηψης.

Εικόνα 6.7 *Τυπική Διάταξη Αναισθησίας.*

Βασικά προβλήματα που ανακύπτουν είναι:

- Επιλογή κατάλληλων κατά περίπτωση αναπνευστικών συστημάτων (McGill, Lacu, Mapleson, B-F κλπ.) και συνδυασμών τους [15], [16].
- Επιλογή των εξαερωτών με τα καλύτερα δυνατά χαρακτηριστικά (έλεγχος θερμοκρασίας, διατήρηση επιπέδου συγκέντρωσης, φαινόμενο άντλησης, ευαισθησία ροής κλπ.). Επιλογή τέτοιας σύνθεσης που να επιτρέπει και τη χρήση σύγχρονων αναισθητικών παραγόντων με απλή αλλαγή των εξαερωτών [17], [18].
- Επιλογή του κατάλληλου συστήματος απαγωγής και καθαρισμού αερίων εκπνοής [15].
- Προδιαγραφή επαρκών και καταλλήλων συστημάτων παρακολούθησης ροής και συναγερμού, στα διάφορα σημεία του κυκλώματος. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τα μεγάλα νοσοκομεία παρουσιάζει κεντρικό σύστημα με Φασματογράφο Μάζας [14].
- Κατάλληλη επιλογή προτύπων για το σχεδιασμό του κεντρικού συστήματος ιατρικών αερίων [19].
- Στην ομάδα του αναισθησιολογικού εξοπλισμού μπορούμε να εντάξουμε και μια σειρά βοηθητικές συσκευές (αναρρόφηση, χρονόμετρο, σύστημα ελέγχου μυοχάλασης, σύστημα ελέγχου βάθους αναισθησίας κλπ.), καθώς και το σύνολο των συστημάτων υποστήριξης αναπνοής, τόσο στο χειρουργείο, όσο και στους χώρους της μετεγχειρητικής ανάνηψης.

Συστήματα Παρακολούθησης ασθενούς και Ηλεκτροχειρουργικής

Τα συστήματα αυτά, μαζί με τις σκιαλυτικές λυχνίες και ένα μέρος των παροχών ιατρικών αερίων, συνιστούν τον αναρτημένο από την οροφή ενσωματωμένο βασικό εξοπλισμό και ανάλογα με το μέγεθος, το σχήμα και την αποστολή των χειρουργείων, τοποθετούνται στην πιο λειτουργική για τα μέλη της χειρουργικής ομάδας θέση. Προβλήματα που πρέπει να αυτιμετωπισθούν είναι:

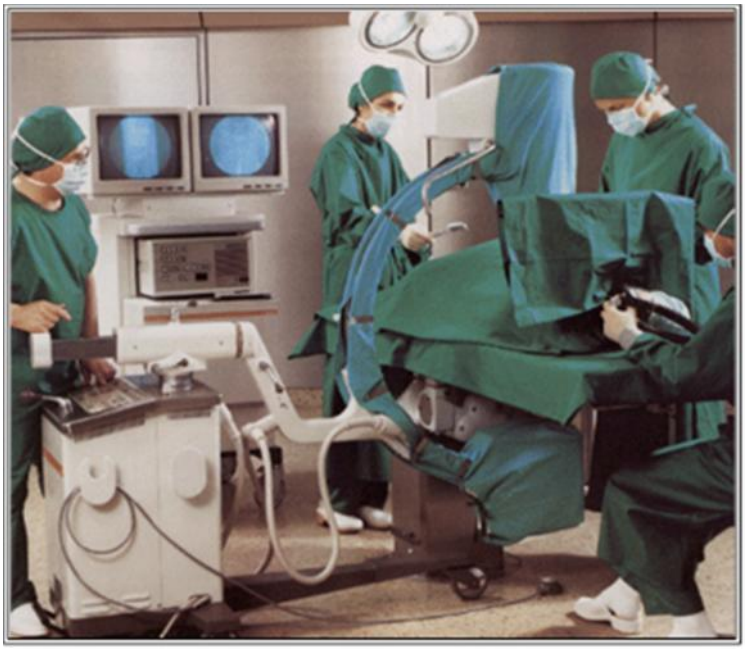
- Η κατάλληλη επιλογή των παραμέτρων του ασθενούς που θα παρακολουθούνται (π.χ. ECG, P, T, P_{O2}, P_{CO2} κλπ).
- Η ηλεκτρική προστασία του ασθενούς (σημαντική η ηλεκτρική απομόνωση του ασθενούς από τη συσκευή με μετάδοση του σήματος οπτικά ή με επαγωγική ζεύξη, σωστές γειώσεις, αντιστατικά δάπεδα κατάλληλης αγωγιμοτητας κλπ).
- Η κατάλληλη επιλογή ισχύος στα συστήματα ηλεκτροχειρουργικής.
- Η ηλεκτρομαγνητική θωράκιση των Monitors, από τα υψίσυχνα ρεύματα της ηλεκτρο-χειρουργικής [20], [21].

Εικόνα 6.8 *Τυπικό monitor Χειρουργείου.*

Ακτινολογικός εξοπλισμός Χειρουργείων

Τα προβλήματα που αντιμετωπίζονται στο σχεδιασμό είναι ανάμεσα στα άλλα:

- Αριθμός μονάδων και αναλογία κινητών και εξαρτημένων απο την οροφή ακτινολογικών συστημάτων χειρουργείου τύπου C-arm. Ενδείκνυται μια κινητή μονάδα ανά 4 αίθουσες και τουλάχιστον μία ακίνητη για φόρτο άνω των 5000 εγχειρήσεων κατ' έτος.
- Τρόπος εξάρτησης και τροφοδότησης.
- Θέση εμφανιστηρίου (εντός ή εκτός των χειρουργείων) και τύπος εμφανιστηρίου (π.χ. Day-light ή όχι), ανάλογα με την αρχιτεκτονική λύση.
- Επιλογή συστήματος αποθήκευσης είκονας κλπ. [22], [23].



Εικόνα 6.9 *Τυπικό Ακτινολογικό Χειρουργείου με αποστειρωμένα καλύματα.*

Χειρουργικά Εργαλεία

Ανάλογα με το μέγεθος και τους συντελεστές χρήσης, τα προβλήματα που παρουσιάζονται είναι:

- Ο αριθμός των χειρουργικών sets.
- Το σύστημα διαχείρισης και μεταφοράς.
- Η επιλογή κατάλληλης ποιότητας οργάνων (π.χ. επιφανειακή κάλυψη με καρβίδια του βολφραμίου ή του χρυσού, αντιεκθαμβωτική ή όχι επεξεργασία κατά περίπτωση κλπ.).

Εικόνα 6.10 *Σύγχρονα χειρουργικά εργαλεία μετά την αποστείρωσή τους δίπλα στο χειρουργικό τραπέζι [2].*

Αποστείρωση

Στη Χειρουργική η προστασία των ασθενών από τις λοιμώξεις που μπορούν να συμβούν στο χειρουργικό τραύμα είναι επιτακτική. Γι' αυτό το σκοπό λαμβάνονται μία σειρά από ειδικά μέτρα και προφυλάξεις, όπως:

- Η αποστείρωση των εργαλείων και του εξοπλισμού που θα χρησιμοποιηθεί κατά την επέμβαση και οτιδήποτε μπορεί να έρθει σε επαφή με το χειρουργικό τραύμα.
- Ο καλός καθαρισμός του δέρματος του ασθενούς με ξύρισμα και ισχυρά αντισηπτικά.
- Το σώμα του ασθενούς καλύπτεται με αποστειρωμένα οθόνια (σεντόνια).
- Η προετοιμασία της χειρουργικής ομάδας (πλύσιμο των χεριών των χειρουργών, ειδική στολή και αποστειρωμένα γάντια, προστατευτικά των μαλλιών, καπελάκια και μάσκες).
- Ενδοφλέβια διεγχειρητική χορήγηση αντιβιοτικών αν απαιτείται.
- Χρήση ειδικών υποδημάτων για τους αποστειρωμένους χώρους του χειρουργείου.
- Επιμελής καθαρισμός μετά από κάθε επέμβαση της χειρουργικής κλίνης του χώρου γύρω απ' αυτήν, των τοίχων κλπ. και αποστείρωση του χρησιμοποιημένου ιματισμού.
- Σε επιρρεπείς σε λοιμώξεις ασθενείς χρειάζεται ειδική προετοιμασία και προσοχή.
- Αν ο ασθενής είναι φορέας HIV, Ηπατίτιδας Β ή C κλπ. λαμβάνονται ειδικά μέτρα προστασίας του προσωπικού, το οποίο για αυτό το σκοπό φορά διπλά γάντια, γυαλιά.κλπ. και οι ασθενείς αυτοί χειρουργούνται συνήθως τελευταίοι.

Οι πρόσφοροι μέθοδοι αποστείρωσης στο νοσοκομείο περιλαμβάνουν:

- Αποστείρωση σε κλιβάνους ατμού 132 ^{o}C.
- Αποστείρωση σε κλιβάνους αερίων (φορμαλδεϋδη ή οξείδιο του αιθυλενίου).
- Αποστείρωση σε κλιβάνους θερμού αέρα 250-300 ^{o}C.
- Αποστείρωση σε ατμό ή πλάσμα H_2O_2.

Εικόνα 6.11 *Τυπικός Κλίβανος Αποστείρωσης Ατμού.*

Σημαντικά πρακτικά θέματα αποτελούν ο συνδυασμός διαφόρων μεθοδων αποστείρωσης, π.χ. για συνθετικά υλικά, η επιλογή κατάλληλου συστήματος συσκευασίας, μεταφοράς και αποθήκευσης εργαλείων, οργάνων και ιματισμού χειρουργείου, όπως Containers από ανοξείδωτο χάλυβα, συρμάτινα καλάθια, συσκευασία με χαρτί ή ύφασμα κλπ. [24], [25], [26], [27].

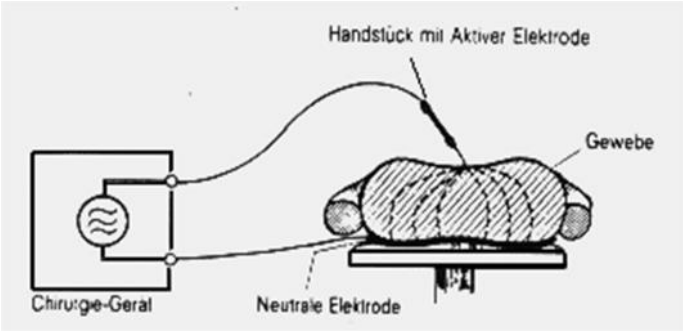
Εργαστηριακή υποστήριξη

Ενδείκνυται η ύπαρξη ειδικού περιφερειακού εργαστηρίου μέσα ή κοντά στα Χειρουργεία με πρόγραμμα που να καλύπτει τουλάχιστον τις παρακάτω απαιτήσεις:

- Ιστοπαθολογία: εξοπλισμός κατάλληλος για ταχεία βιοψία.
- Κλινική Χημεία: κάλυψη για ηλεκτρολύτες, μεταβολίτες, ένζυμα και αέρια αίματος.
- Αιματολογία: αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης, έμμορφα, πηκτικότητα, ABO [28].

6.4. Ηλεκτροχειρουργική

Από την αρχαιότητα, το πυρωμένο σίδερο χρησιμοποιήθηκε ως χειρουργικό εργαλείο, για καυτηριασμό τραυμάτων, για αιμόσταση κλπ. Από τον περασμένο αιώνα, άρχισαν να χρησιμοποιούνται σύρματα διαρρεόμενα από συνεχή ρεύματα 10 - 20 A και στις αρχές του αιώνα, στοιχειώδεις γεννήτριες, βασιζόμενες σε ένα κύκλωμα LC και μία δίοδο λυχνία σπινθηρισμών (spark gap generator), οι οποίες παρείχαν ρεύματα συχνότητας από 3-70 kHz [29]. Μετά το 1945, επικράτησαν συντονισμένα κυκλώματα με τριόδους [30], τετρόδους ή πεντοδους ηλεκτρονικές λυχνίες και αργότερα, με κρυσταλλοτριόδους και άλλους ενισχυτές ισχύος στερεάς κατάστασης. Μια σύγχρονη συσκευή ηλεκτροχειρουργικής παρέχει υψίσυχνο ρεύμα (300 - 3000 kHz), το οποίο ακολουθεί την κατανομή των δυναμικών γραμμών του ηλεκτρικού πεδίου.



Εικόνα 6.12 *Μονοπολική Τεχνική Εφαρμογής. Το κύκλωμα κλείνει μέσω του ηλεκτροδίου (πλάκας) ασθενούς. Η θερμότητα συγκεντρώνεται στην επαφή του ενεργού ηλεκτροδίου, λόγω της μεγίστης συγκέντρωσης δυναμικών γραμμών (μεγίστη πυκνότητα ρεύματος) [30].*

Η παραγόμενη ενέργεια dQ ανά στοιχειώδη όγκο dV είναι:

$$d \quad = \rho\, j^2\, d \quad \Rightarrow\Rightarrow Q = v \int \rho\; j^2 d \quad \sim \rho\, J^2 V$$

όπου:
ρ: η ειδική αντίσταση του ιστού (Ω.m),
j, J: η τοπική και η μέση πυκνότητα του ρεύματος (A/m²),
V: ο όγκος του ιστού.

Μέσω της επίδρασης της εκλυομένης θερμότητας, πήζουν τα λευκώματα των κυττάρων (Πήξη) ή προκαλείται βρασμός του ενδοκυτταρικού υγρού, με αποτέλεσμα την καταστροφή των κυττάρων, γύρω από το ενεργό ηλεκτρόδιο (Τομή). Η έκταση της επίδρασης εξαρτάται από:

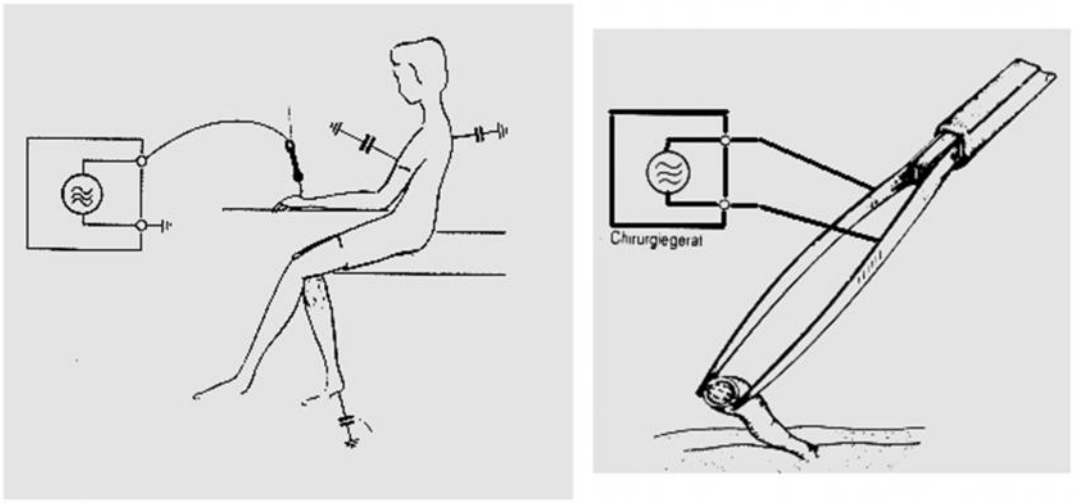
- Την πυκνότητα του ρεύματος, συνήθως 1 - 6 A/m².
- Τη διάρκεια της έφαρμογής.
- Τη μορφή των ηλεκτροδίων.
- Την κυματομορφή του ρεύματος.
- Την κατάσταση (θερμική και ηλεκτρική αγωγιμότητα) του ιστού.

Κατά την εφαρμογή υψισύχνων ρευμάτων (RF), για χειρουργικούς σκοπούς, οι ιστοί συμπεριφέρονται ως ωμική αντίσταση. Η ειδική αντίσταση των διαφόρων ιστών, για συχνότητες 0.3 - 1.0 MHz, έχει περίπου τις ακόλουθες τιμές, σε Ω.cm [31]:

Ιστός	**Ειδική αντίσταση (Ω.cm)**
Αίμα	160
Μυς, Νεφροί, Μυοκάρδιο	200
Ηπαρ, Σπλην	300
Εγκέφαλος	700
Πνεύμονες	1000
Λίπος	3300

Πίνακας 6.1 *Τιμές ειδικής αντίστασης σημαντικών ιστών.*

Η ενεργός αντίσταση τελικά εξαρτάται από την μορφή του ενεργού ηλεκτροδίου και το βαθμό καταστροφής του ιστού. Τυπικές αντιστάσεις κατά την τομή Μυός είναι 150 - 300 Ω, ενώ κατά την τομή Λιπώδους Ιστού 500 - 1000 Ω. Η εμφάνιση χωρητικών ρευμάτων, που οδηγούν σε απώλειες ισχύος, λόγω εκπομπής και σε κινδύνους εγκαυμάτων, θέτουν ένα άνω όριο συχνότητας, γύρω στα 2 MHz. Το κάτω όριο συχνότητας είναι τα 100 kHz, λόγω της εμφάνισης διέγερσης των νεύρων και τετανικών φαινομένων. Λόγω της ανορθωτικής δράσης της επαφής ενεργό ηλεκτρόδιο - ιστός, εμφανίζονται και φαραδικά (ηλεκτρολυτικά) ερεθίσματα, τα οποία είναι δυνατόν να αποφευχθούν, με την προσθήκη στο κύκλωμα του ασθενούς ενός πυκνωτή (φίλτρου), χαμηλής χωρητικότητας της τάξης των 2.5 nF. Παρ' όλα αυτά, κατά τις εφαρμογές εμφανίζονται κάποιες παρενέργειες, όπως π.χ. ήπιοι μυϊκοί σπασμοί κλπ.



Εικόνα 6.13 *Αριστερά: Μονοπολική εφαρμογή, χωρίς ουδέτερο ηλεκτρόδιο. Το κύκλωμα κλείνει, μέσω της σύνθετης αντίστασης του σώματος, Δεξιά:Διπολικός εφαρμογέας- Λαβίδα. Τα δύο σκέλη της λαβίδας, είναι μονωμένα μεταξύ τους και ενώνονται με την έξοδο της γεννήτριας RF [31].*

Η διαδικασία εφαρμογής

Η πιο συχνή διαδικασία εφαρμογής είναι η μονοπολική, κατά την οποία ο ένας πόλος μιας γεννήτριας RF, συνδέεται μέσω ενός επιπέδου, μεγάλης επιφανείας ηλεκτροδίου (Ουδέτερο ηλεκτρόδιο), με τον ασθενή, συνήθως με την παρεμβολή αγώγιμης αλοιφής (gel ηλεκτρολυτών). Ο άλλος πόλος (Ενεργό Ηλεκτρόδιο) είναι το χειρουργικό εργαλείο.

Όταν έχουμε μικρά ρεύματα (π.χ. μικροκαυτηριασμοί στην Οδοντιατρική, Δερματολογία, ΩΡΛ κλπ.), είναι δυνατόν να παραληφθεί το ουδέτερο ηλεκτρόδιο και το κύκλωμα τότε κλείνει, μέσω της χωρητικότητας του σώματος και της γης.

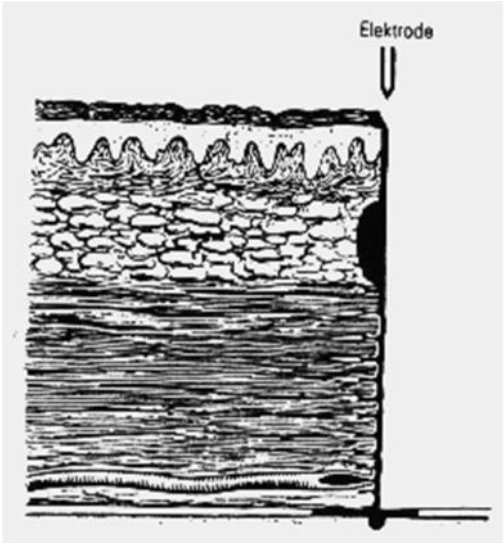
Κατά τη διπολική διαδικασία εφαρμογής, το υψίσυχνο ρεύμα, ρέει ανάμεσα σε δύο ηλεκτρόδια εφαρμογής, τα οποία έχουν διαμορφωθεί κατάλληλα σε χειρουργικό εργαλείο.

Με τον τρόπο αυτό, αποφεύγονται βλάβες στους γειτονικούς ιστούς, δεν απαιτείται μεγάλη ισχύς και περιορίζονται οι ηλεκτρομαγνητικές επιδράσεις, στις άλλες συσκευές του χειρουργείου (π.χ. monitor). Η διπολική εφαρμογή περιορίζεται κυρίως στην πήξη σε μεγάλα αγγεία.

Η εκλυομένη θερμότητα dQ είναι αντιστρόφως ανάλογη της τετάρτης δύναμης της απόστασης x, από το ενεργό ηλεκτρόδιο:

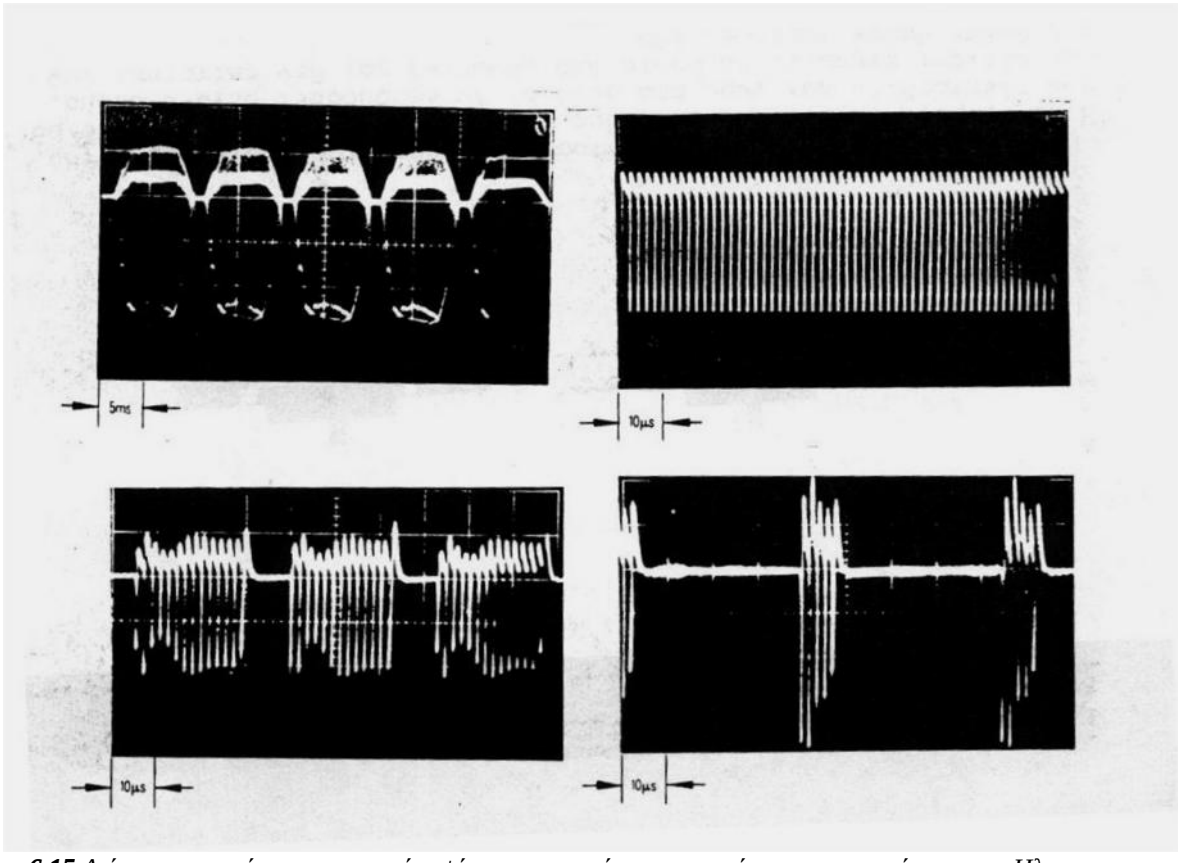
$$d \sim 1/x^4$$

Η εκλυομένη πυκνότητα θερμικής ισχύος είναι συνήθως της τάξης των 8 - 10 kW/cm² και προκαλεί τομή, στης οποίας τα χείλη, πήζουν τα κυτταρικά λευκώματα και δεν προκαλείται αιμορραγία. Μέσω διαμόρφωσης της υψηλής συχνότητας, και αντίστοιχης διαμόρφωσης της κατανομής της πυκνότητας θερμικής ισχύος περί την τομή, επιτυγχάνεται πήξη, εφελκίδωση στα χείλη της τομής κλπ., πέραν της τυπικής λείας τομής.

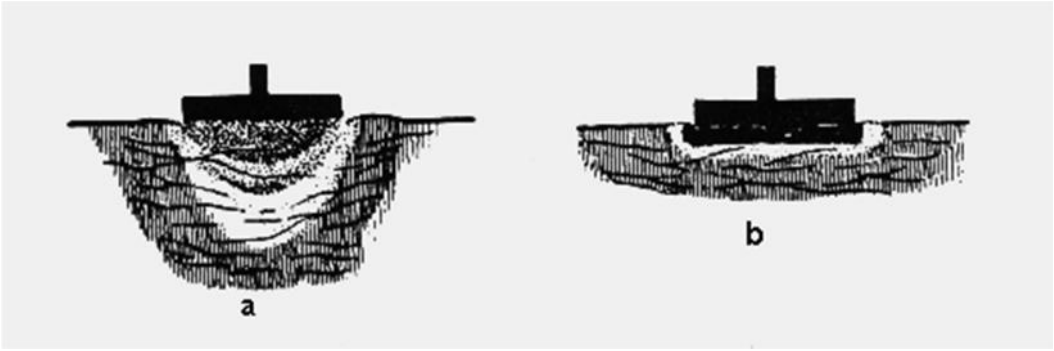


Εικόνα 6.14 *Σχηματική παράσταση μιας τομής, μέσω μαλακών ιστών. Διακρίνεται η διαφορετικής έκτασης καταστροφή των διαφόρων στρωμάτων, ανάλογα με την ηλεκτρική τους αντίσταση [31].*

Κατά την πήξη σε βάθος, καταστρέφεται μέσω βρασμού, σχετικά μεγάλη επιφάνεια ιστού, με σφαιρικά, επίπεδα ή κυλινδρικά ηλεκτρόδια και με μεγάλες πυκνότητες ρευμάτων. Η ένταση και η διάρκεια των ρευμάτων, επηρεάζουν το βάθος. Κατά την αιμόσταση, εφαρμόζονται διαμορφωμένα ρεύματα, με λαβίδες και τσιμπίδες, οι οποίες πιέζουν το στόμιο ενός αγγείου, φράζοντάς το, με την επίδραση του υψίσυχνου ρεύματος.

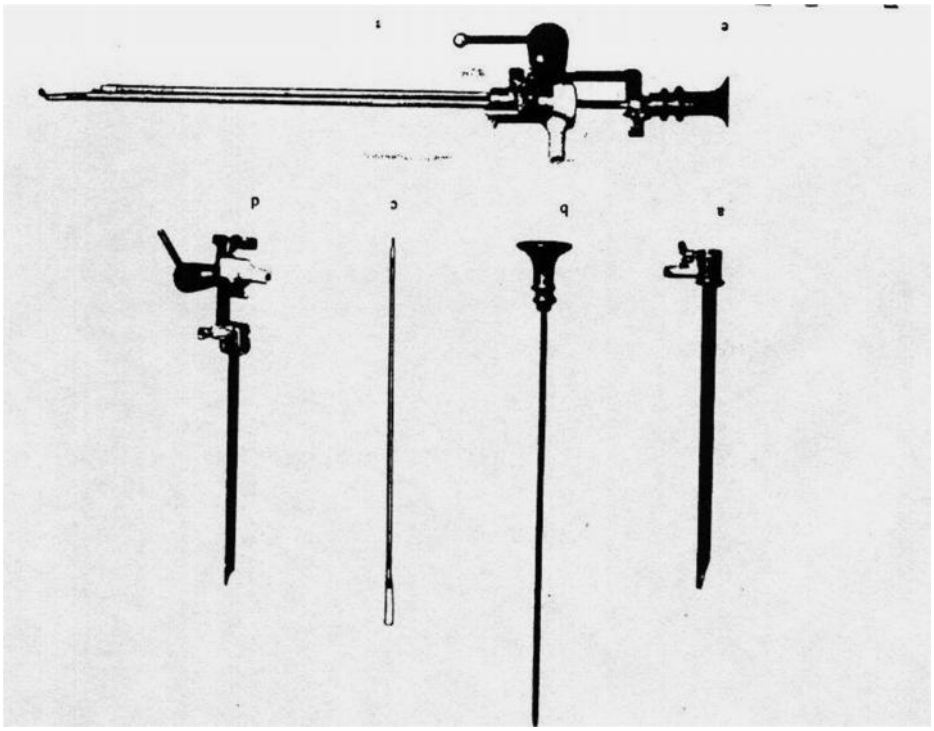


Εικόνα 6.15 *Διάφορες τυπικές κυματομορφές υψίσυχνων ρευμάτων, τα οποία χρησιμοποιούνται στην Ηλεκτροχειρουργική: Ανω αριστερά: Υψίσυχνο ρεύμα 500 kHz διαμορφωμένο από περιβάλλουσα 100 Hz. Ανω δεξιά: Κυματομορφή 500 kHz, χωρίς διαμόρφωση, κατάλληλη για λεία τομή, αιμόσταση σε λαβίδα και πήξη σε βάθος. Κάτω αριστερά: Κυματομορφή 500 kHz, διαμορφωμένη από περιβάλλουσα 30 kHz, κατάλληλη για εφελκιδωμένη τομή και αιμόσταση. Λόγος σάρωσης: 5:7. Κάτω δεξιά: Κυματομορφή 500 kHz, διαμορφωμένη από περιβάλλουσα 100 kHz, κατάλληλη για επιφανειακή πήξη ή κάτω από νερό. Λόγος σάρωσης: 1:5 [31].*



Εικόνα 6.16 *a) Σχηματική παράσταση ηλεκτροπηξίας ομογενούς ιστού. Η καταστροφή εκτείνεται σε βάθος λίγο μεγαλύτερο από τη διάμετρο του ηλεκτροδίου και γύρω από αυτό b) Αν εφαρμοσθεί μεγάλο ρεύμα, προκαλείται έγκαυμα, το οποίο δρα μονωτικά και δεν επιτρέπει την εις βάθος δράση [31].*

Η ηλεκτροχειρουργική, γνωστή και ως Χειρουργική Διαθερμία, χρησιμοποιείται στη Γενική Χειρουργική, την Ουρολογία, την Νευροχειρουργική, ΩΡΛ κλπ. είτε σε ανοιχτό χειρουργικό πεδίο, είτε ενδοσκοπικά.



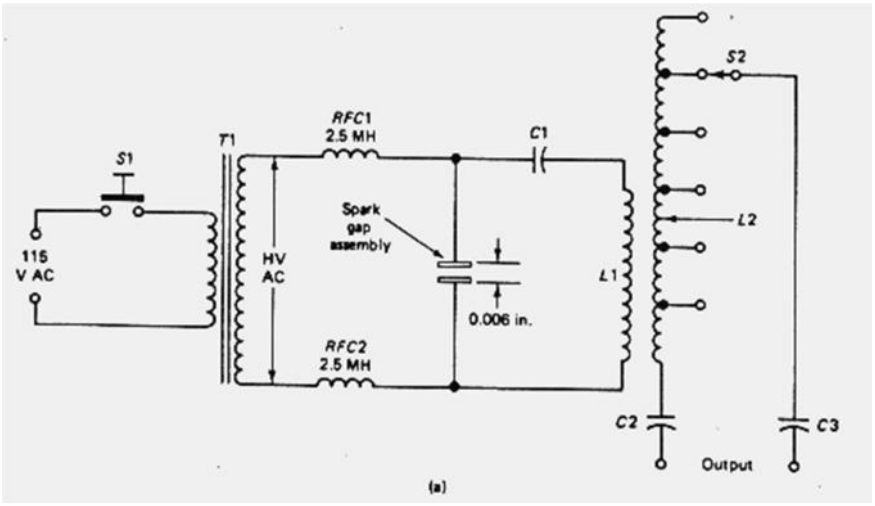
Εικόνα 6.17 *Τυπικό άκαμπτο ενδοσκόπιο για διουρηθρικές επεμβάσεις, με χρήση Ηλεκτροχειρουργικού εφαρμογέα. a) Στέλεχος με προσαγωγή ύδατος, b) Οπτικό σύστημα, c) Εφαρμογέας με βρόγχο, d) Φωτεινή πηγή με σχισμή, e) Ενδοσκόπιο χωρίς το στέλεχος [32].*

Γεννήτριες RF για την Ηλεκτροχειρουργική

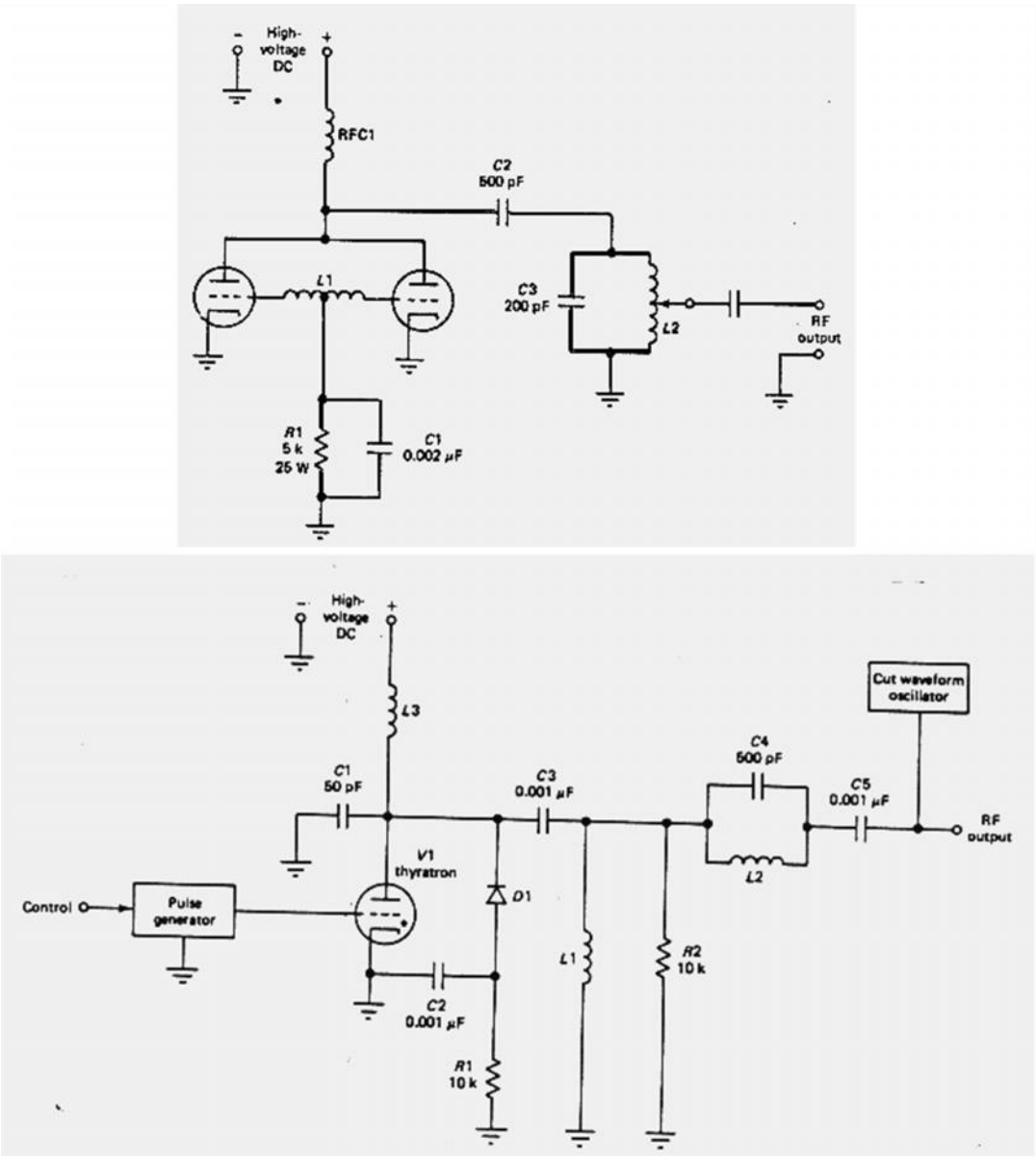
Οι πρώτες διατάξεις για την παραγωγή RF, ήδη προπολεμικά, ήταν οι διατάξεις με δίοδο λυχνία σπινθηρισμών (spark - gap), με απόσταση ανάμεσα στα ηλεκτρόδια της τάξης των 0.15 mm και διαφορά δυναμικού 2 - 3 kV AC. Τυπική ισχύς εξόδου 25 - 500 Watts και συχνότητα 500 kHz, με πολλές όμως αρμονικές, λόγω του χαμηλού Q του κυκλώματος, από 50 kHz μέχρι την περιοχή των VHF.

Η υψηλή συχνότητα στις διατάξεις με ηλεκτρονικές λυχνίες, οι οποίες χρησιμοποιούνται ακόμα και σήμερα, παράγεται με ένα κλασικό συντονισμένο κύκλωμα, LC ή κρυστάλλου, συχνά σε διάταξη push-pull.

Βάση του κυκλώματος διαμόρφωσης, είναι, συνήθως, μια θύρατρον αερίου. Αυτή δεν επιτρέπει τη δίοδο ρεύματος, μέχρις ότου η τιμή της τάσης του πλέγματος φθάσει μια τιμή κατωφλίου, οπότε το αέριο στη λυχνία ιονίζεται και η λυχνία άγει, παρουσιάζοντας πολύ χαμηλή σύνθετη αντίσταση (πύλη) και προκαλεί μια αποσβεννυμένη ταλάντωση στο κύκλωμα L_1/C_3.



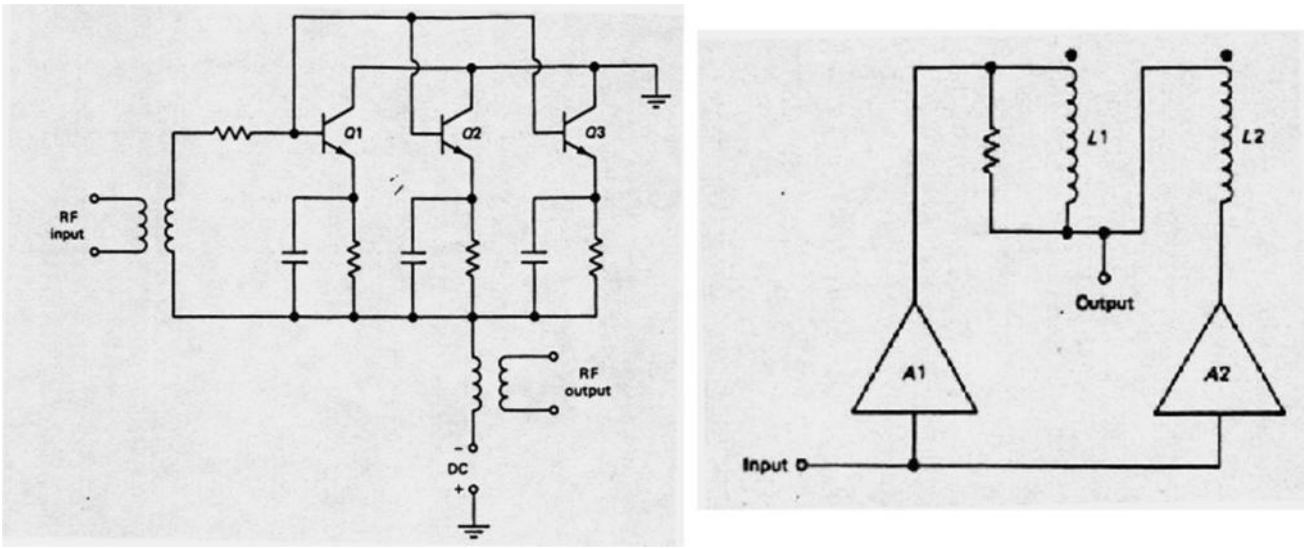
Εικόνα 6.18 *Τυπικό κύκλωμα γεννήτριας παραγωγής υψηλής συχνότητας (RF) μέσω διόδου σπινθηρισμών (spark gap generator) [29].*



Εικόνα 6.19 *Άνω: Κύκλωμα ταλαντωτή RF διδύμων τριόδων. Κάτω: Κύκλωμα διαμόρφωσης RF για καυτηριασμούς ή ηλεκτροπηξία με λυχνία θύρατρον [33].*

Ένα άλλο κύκλωμα L_2/C_4 παγιδεύει την υψηλή συχνότητά, ώστε να μην αλληλεπιδράσει με το κύκλωμα διαμόρφωσης. Η τάση του πλέγματος δίδεται από μία γεννήτρια παλμών, η συχνότητα της οποίας καθορίζει τη συχνότητα της περιβάλλουσας.

Από τη δεκαετία του ΄70, άρχισαν να κατασκευάζονται κυκλώματα με ενισχυτές κρυσταλλοτριόδων. Επειδή η παραγωγή μεγάλης ισχύος ραδιοσυχνοτήτων με transistors είναι δύσκολη, συνήθως συνδεσμολογούνται αυτά εν σειρά ή συνδυάζονται οι έξοδοι δύο ενισχυτών ισχύος, μέσω ευρείας ζώνης υβριδικού μετασχηματιστού εξόδου.



Εικόνα 6.20 *Ενισχυτής RF με τρία transistors ισχύος σε παράλληλη σύνδεση και συνδυασμός δύο ενισχυτών ισχύος, σε κοινό φορτίο, μέσω υβριδικού μετασχηματιστή [33].*

Διατάξεις Μέτρησης Ισχύος RF

Η παρεχομένη ισχύς εξόδου είναι συνάρτηση της εφαρμοζομένης κυματομορφής και είναι κλάσμα της αντίστοιχης αδιαμόρφωτης, της οποίας η ισχύς P δίδεται από τη σχέση:

$$P = (V_r \quad)^2/Z_0$$

όπου:

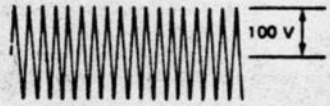
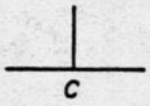
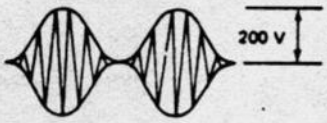
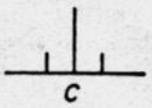
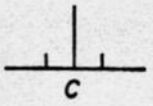
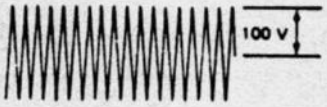
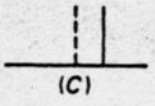
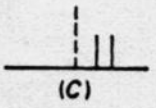
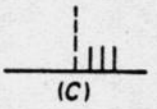
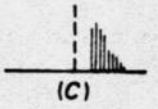
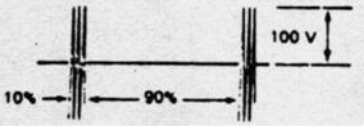
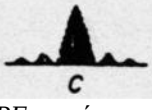
V_{rms}: η RMS τάση (V).

Z_0: η σύνθετη αντίσταση φόρτου (Ω).

Είναι εύκολο να μετρηθεί η ισχύς μη διαμορφωμένων κυματομορφών, μέσω της μέτρησης της τάσης ή του ρεύματος (RMS ή peak to peak) παρουσία σταθερού φόρτου [34].

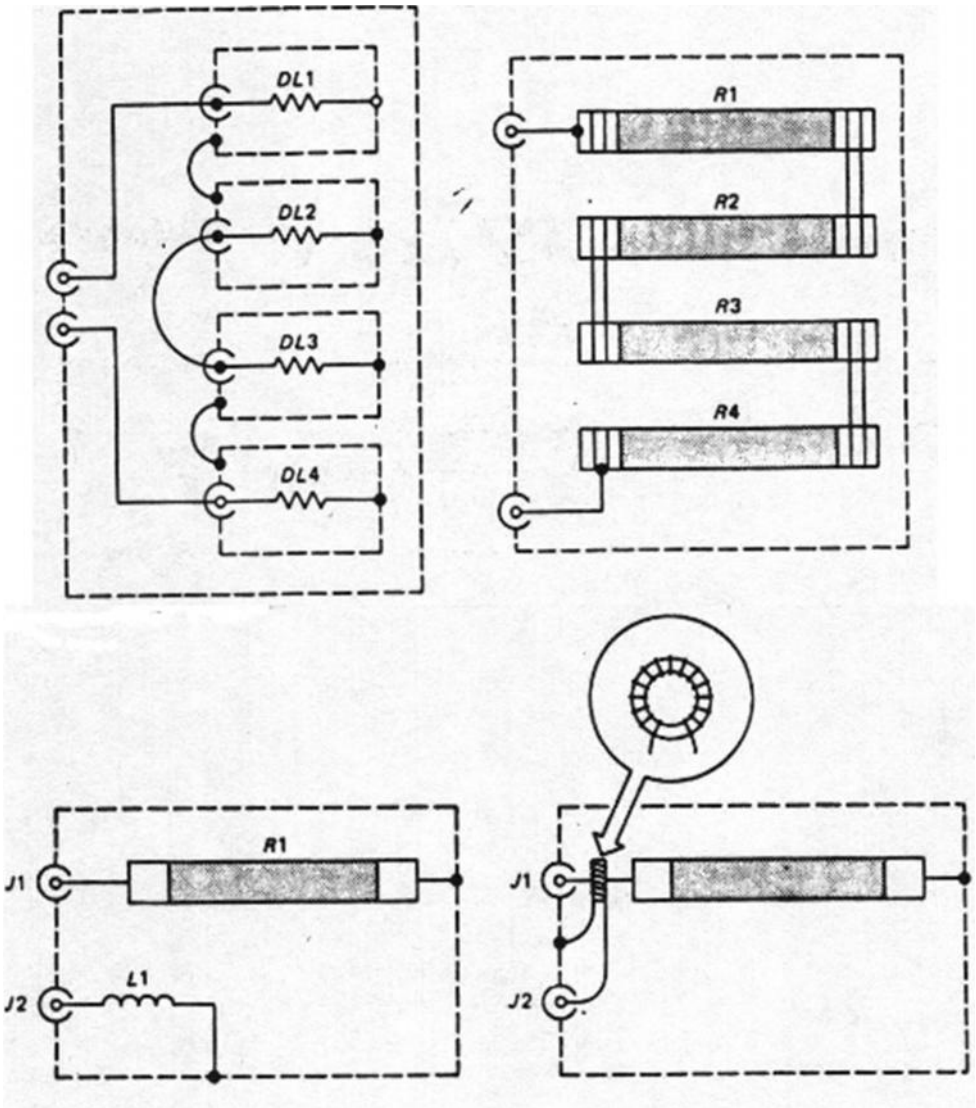
Ο έλεγχος των συστημάτων ηλεκτροχειρουργικής γίνονται πάνω σε ένα «βωβό» φορτίο, δηλαδή, ένα φορτίο μίας αντίστασης - κεραίας, η οποία όμως δεν εκπέμπει. Αυτό συνήθως επιτυγχάνεται μέσω μιας θωρακισμένης αντίστασης, συνήθως 200 - 300 Ω (4-6 x 50 Ω/300W εν σειρά), η οποία απορροφά τη ραδιοσυχνότητα (RF) από μία συσκευή ηλεκτροχειρουργικής.

Μετράται η διαχεομένη θερμότητα, πάνω σε ένα «βωβό» φόρτο, μέσω ενός θερμοζεύγους (RF ammeter) ή ένα κλάσμα της RF τάσης, μέσω διαιρέτη και ανορθωτή (μέτρηση πλάτους τάσης, peak voltage).

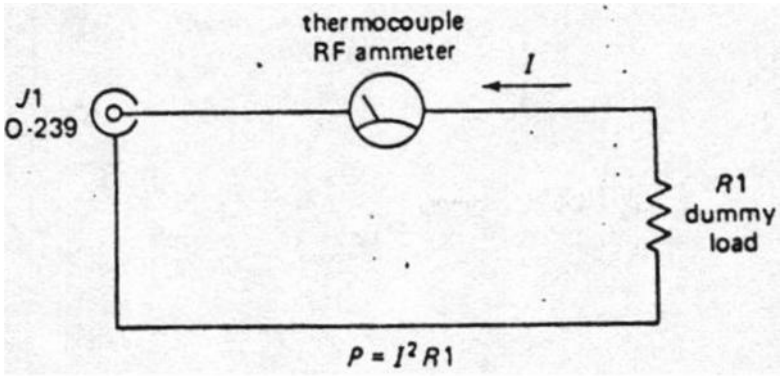
Transmission type and scope pattern	Frequency spectrum (C = carrier)	PEV_{rms} (arbitrary)	$PEP = PEV^2_{rms}/Z_o$	Average (heating) power	peak mode	CW mode
Table *A* CW 		$\frac{100}{\sqrt{2}}$ V	100 W	100 W	100 W	100 W
Table *B* AM 100% mod. 		$\frac{200}{\sqrt{2}}$ V	400 W	150 W	400 W	100 W
Table *C* AM 73% mod.		$\frac{173}{\sqrt{2}}$ V	300 W	127 W	300 W	100 W
Table *D* SSB 1 tone 		$\frac{100}{\sqrt{2}}$ V	100 W	100 W	100 W	100 W
Table *E* SSB 2 tone		$\frac{100}{\sqrt{2}}$ V	100 W	50 W	100 W	40.5 W
Table *F* SSB 3 tone		$\frac{100}{\sqrt{2}}$ V	100 W	33.3 W	100 W	–
Table *G* SSB Voice		$\frac{100}{\sqrt{2}}$ V	100 W	–	100 W	–
Table *H* Pulse 		$\frac{100}{\sqrt{2}}$ V	100 W	10 W	100 W	–

Εικόνα 6.21 *Κυματομορφές RF τα φάσματα συχνοτήτων τα πλάτη και η ισχύς τους [35].*

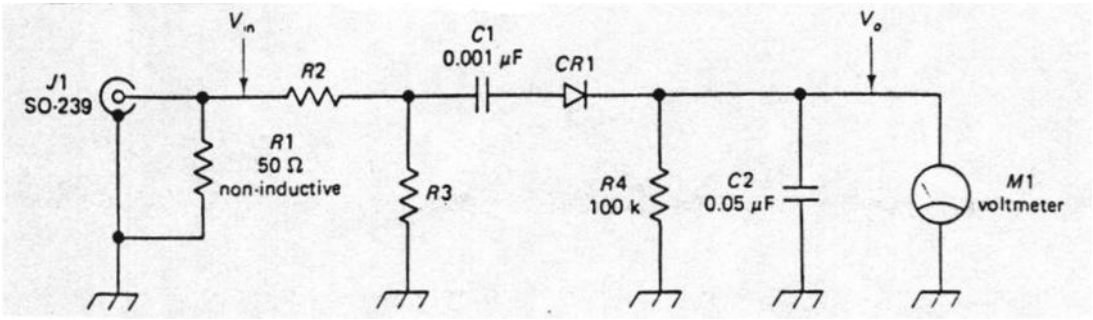
Οι μετρήσεις αυτές δίδουν αποτέλεσμα μόνον για μη διαμορφωμένες ημιτονοειδείς κυματομορφές. Η διαμόρφωση της κυματομορφής, καθορίζει, κατ' αναλογίαν, την αντίστοιχη ισχύ τους. Οι κυματομορφές μπορούν να παρουσιασθούν στην οθόνη ενός παλμογράφου, μέσω επαγωγικής ζεύξης της εισόδου του, με ένα «βωβό» φόρτο.



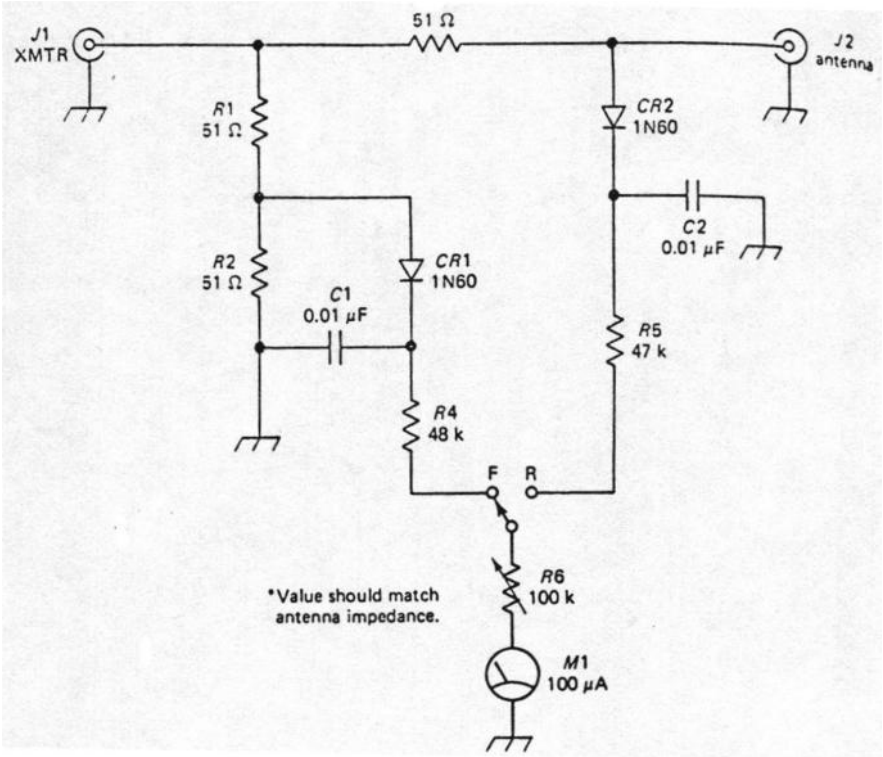
Εικόνα 6.22 *Ένα τυπικό «βωβό» φορτίο (άνω) και δύο χαρακτηριστικοί τρόποι ζεύξης του (κάτω), στην είσοδο ενός παλμογράφου [33].*



Εικόνα 6.23 *Μέτρηση της διαχεομένης θερμότητας, μέσω ενός θερμοζεύγους [33].*



Εικόνα 6.24 *Μέτρηση της διαχεομένης θερμότητας, μέσω διαιρέτη και ανορθωτή [33].*



Εικόνα 6.25 *Μέτρηση της διαχεομένης θερμότητας μέσω διαιρέτη, ανορθωτή, γέφυρας [33].*

Ασφάλεια Ασθενών

Κατά τη διάρκεια της εφαρμογής των μονοπολικών συστημάτων Ηλεκτροχειρουργικής, είναι δυνατόν να προκληθούν σοβαρά εγκαύματα στον ασθενή ή ακόμα και αναφλέξεις, αν υπάρχουν πτητικοί και εύφλεκτοι (π.χ. αλκοολούχοι) απολυμαντικοί παράγοντες. Θα πρέπει, λοιπόν, να εφαρμόζονται μια σειρά μέτρα ασφαλείας μέσα στο χειρουργείο [36]:

- Ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετείται στο χειρουργικό τραπέζι, πάνω σε στεγνό ύφασμα, πλαστικό κάλυμμα κλπ. τα οποία θα εξασφαλίζουν ηλεκτρική απομόνωση.
- Τα καλώδια των ηλεκτροδίων θα πρέπει να έχουν όσο το δυνατόν μικρότερο μήκος.
- Η ισχύς της ραδιοσυχνότητας θα πρέπει να κρατιέται στο χαμηλότερο δυνατό επίπεδο.
- Το ουδέτερο ηλεκτρόδιο θα πρέπει να τοποθετείται όσο το δυνατόν πλησιέστερα στο χειρουργικό πεδίο.
- Αν δεν χρησιμοποιούνται μιας χρήσης ουδέτερα ηλεκτρόδια, θα πρέπει να επαλείφονται με αγώγιμο υλικό.
- Κακώς αιματούμενοι ιστοί θα πρέπει να μαλάσσονται.
- Ανάμεσα στα άκρα, στους μαστούς ή άλλες πτυχές του δέρματος, θα πρέπει να τοποθετούνται στεγνά τεμάχια υφάσματος ή μαλακού χαρτιού.
- Τυχόν ουδέτερα ηλεκτρόδια συσκευών παρακολούθησης (monitor), θα πρέπει να συνδέονται με το ουδέτερο ηλεκτρόδιο της συσκευής της ηλεκτροχειρουργικής.

- Τυχόν ηλεκτρόδια απαγωγής Βιοσημάτων, θα πρέπει να απέχουν τουλάχιστον 15 cm από το χειρουργικό πεδίο.
- Τα καλώδια τυχόν συσκευής περιεγχειρητικής επιτήρησης ΗΚΓ, θα πρέπει να διαθέτουν προστατευτικές αντιστάσεις.
- Θα πρέπει να ελέγχονται οι οδοί επιστροφής της RF, για την αποφυγή κινδύνων από τυχόν διακοπή συνδέσεων, καλωδίων κλπ. κατά προτίμηση μέσω συστήματος επιτήρησης γείωσης.

Οι συσκευές ηλεκτροχειρουργικής θα πρέπει να εκπληρώνουν τις απαιτήσεις ηλεκτρικής ασφαλείας των IEC 60.601, IEC 601.1 και 601.4 και συναφών Κανονισμών [36]-[41].

6.5. Χειρουργικά LASERS

Ιστορική αναδρομή

Το 1924 ο Einstein έλαβε μια εργασία [Planck's Law and the Hypothesis of Light Quanta, 1924] από τον Ινδό Φυσικό S. N. Bose που περιέγραφε το φως ως αέριο που αποτελείται από φωτόνια. Στην ημι-κλασική στατιστική, δύο διακριτά σωμάτια, π.χ. οι κόκκινες και μπλε σφαίρες, μπορούν να καταλάβουν τρεις καταστάσεις με εννέα διαφορετικούς τρόπους, και υπάρχουν 3 πιθανότητες στις 9 να βρεθούν τα σωμάτια στην ίδια κατάσταση.

Εάν αυτά τα σωμάτια ήταν μη διακριτά, όπως τα φωτόνια, θα υπήρχαν λιγότερες δυνατότητες, και αυτό ενισχύει την πιθανότητα σε 3 πιθανότητες σε 6 της εύρεσης των φωτονίων στην ίδια κατάσταση.

Δεν υπάρχει καμία Ε/Μ δύναμη ή έλξη που περιλαμβάνεται σε αυτό το φαινόμενο, αυτό είναι απλώς μια στατιστική κατανομή (στατιστική Bose-Einstein), η οποία αναγκάζει τα φωτόνια να προτιμούν «να ταξιδεύουν μαζί». Ο Dirac εισήγαγε αργότερα τον όρο «μποζόνια» για τα σωμάτια που «υπακούουν» σε αυτές τις στατιστικές. Αυτή η «ιδιότητα» των φωτονίων, που εκφράστηκε μαθηματικά από τους Bose και Einstein, έθεσε τα θεωρητικά θεμέλια για την ανάπτυξη του LASER, σαράντα τρία χρόνια αργότερα!

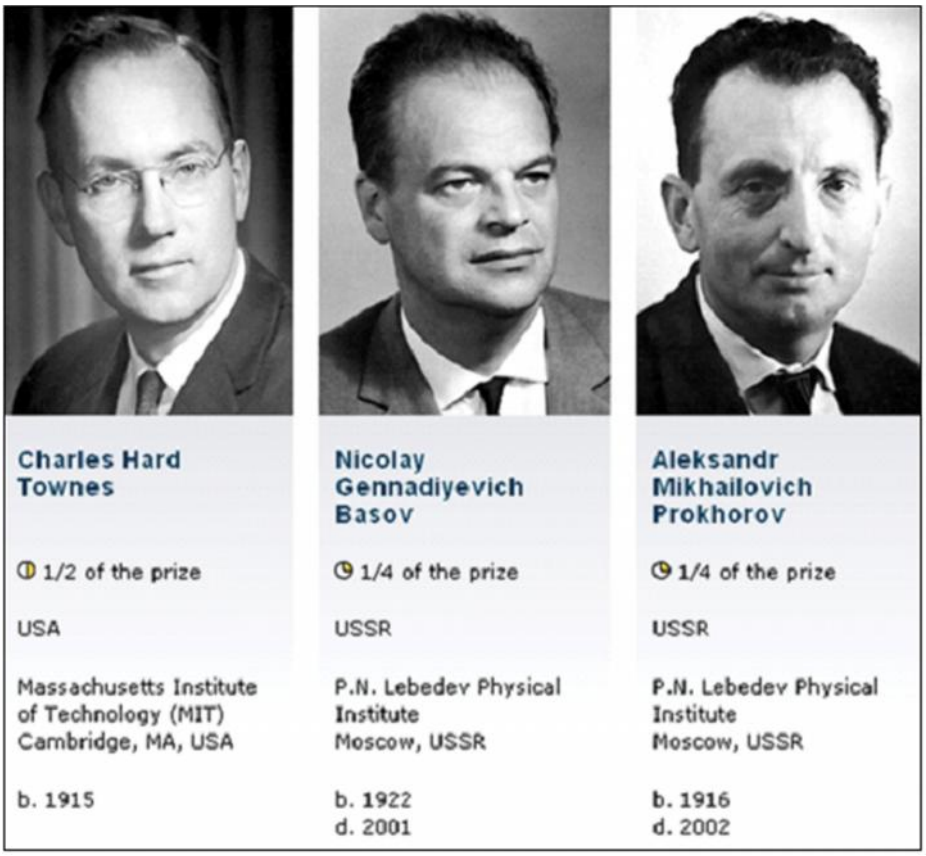
Ο Einstein είχε προβλέψει το φαινόμενο της υποκινημένης εκπομπής [Zur Quantentheorie der Strahlung, (1916), Physikalische Gesellschaft Zürich, Mitteilungen 18, Seite 47-62] με το οποίο, ένα φωτόνιο αλληλεπιδρά με ένα διεγερμένο μόριο ή άτομο και προκαλεί την εκπομπή ενός δεύτερου φωτονίου που έχει την ίδια συχνότητα, φάση, πόλωση και κατεύθυνση. Στις αρχές της δεκαετίας του ΄50, ο Charles Townes και οι συνεργάτες του στο Columbia, και οι Basov και Prokhorov στην ΕΣΣΔ, εφηύραν το MASER (Microwave Amplification by Stimulated Emission of Radiation).

Τα MASERs ήταν οι πρώτες συσκευές που χρησιμοποίησαν την υποκινημένη εκπομπή, για να ενισχύσουν τα φωτόνια, σε αυτήν την περίπτωση μικροκύματα. Αυτά τα πρώτα MASERs, αποτελούνταν από τα αεριώδη συστήματα με τέσσερα επίπεδα ενέργειας που χρησιμοποιούν την αμμωνία ως ενεργό μέσο, και μπορούσαν συνεχώς να διατηρούν μια αντιστροφή πληθυσμών και ταλάντωση.

Προς το τέλος της δεκαετίας του ΄50, ο Charles Townes (Bell Telephone Laboratories, NJ) έστρεψε την προσοχή του στην πρόκληση της χρησιμοποίησης της υποκινημένης εκπομπής, για την ενίσχυση των μικρότερου μήκους κύματος ορατών φωτονίων.

Αυτός και ο Arthur Schawlow έγραψαν ένα μεγάλο θεωρητικό paper στο *Physical Review* το 1958 περιγράφοντας με μεγάλη λεπτομέρεια τις αρχές του LASER, που ο Townes μεταγλώττισε σε «Οπτικό MASER», και υπέβαλαν την ίδια χρονιά μια αίτηση διπλώματος ευρεσιτεχνίας που ίδιο έτος. Η εργασία των Townes και Schawlow προκάλεσε ιδιαίτερο επιστημονικό ενδιαφέρον και ανταγωνισμό για την κατασκευή του πρώτου LASER.

Στις 16 Μαΐου 1960, εργαζόμενος στα Hughes Research Laboratories in Malibu, California, ο Theodore Maiman και οι συνάδελφοί του C. K. Asawa και I. J. D'Haenens έθεσαν σε λειτουργία μια πρωτότυπη συσκευή, ελπίζοντας για το καλύτερο. Η συσκευή ήταν επαναστατική, απλή και κομψή: ένας ισχυρός κουλουριασμένος λαμπτήρας flash που περιβάλλει μια συνθετική, μονοκρυσταλλική ράβδο ρουμπινιού. Ο λαμπρός παλλόμενος λαμπτήρας διέγειρε τα ιόντα χρωμίου στο ρουμπίνι, το οποίο εξέπεμπε έπειτα έναν φωτεινό παλμό φθορισμού κόκκινου φωτός. Κοιτώντας προσεκτικότερα, έγινε αντιληπτή μια αποκαλυπτική αναλαμπή σύμφωνης ακτινοβολίας επικαθήμενη της κανονικής ακτινοβολίας φθορισμού. Η ομάδα είχε μόλις δημιουργήσει το πρώτο LASER που λειτουργούσε.



Εικόνα 6.26 *Το βραβείο Nobel Φυσικής 1964 δόθηκε για τη θεωρία και το σχεδιασμό MASER-LASER στους Charles Townes, Nicolay Basov και Aleksandr Prokhorov [53].*

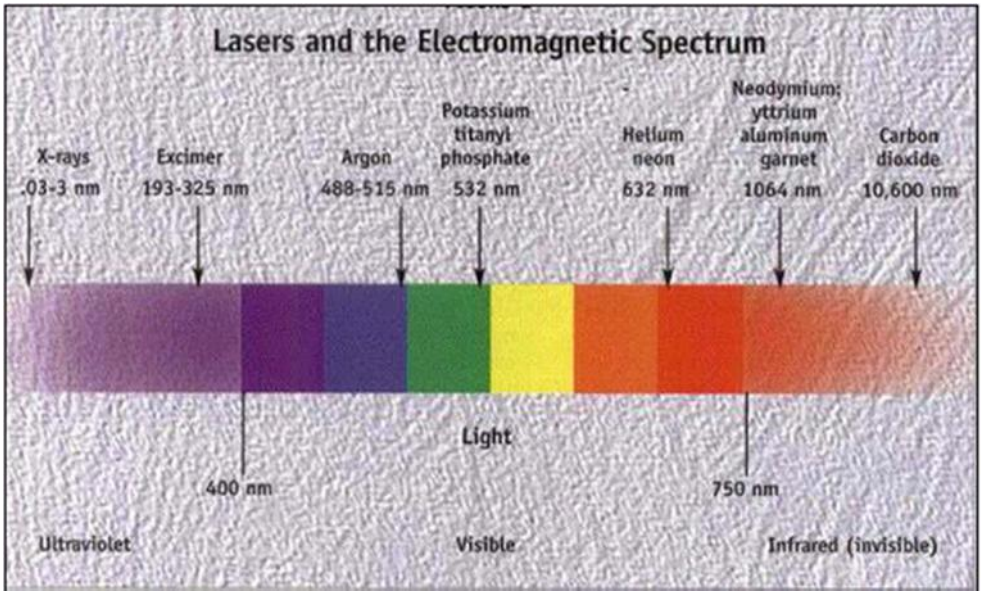
Η ομάδα του Maiman κέρδισε τον «αγώνα δρόμου» και έγραψε στη συνέχεια μια σύντομη εργασία περιγράφοντας το πρώτο LASER, που υποβλήθηκε και απορρίφθηκε (!) από ένα εξέχον περιοδικό Φυσικής. Εντούτοις, μια πιο σύντομη εκδοχή έγινε αποδεκτή και δημοσιεύθηκε στις 6 Αυγούστου 1960 στο *Nature*. Η επιτυχία του Maiman πέρασε αρχικά σχεδόν απαρατήρητη μεταξύ του ευρέως κοινού, και δεν έτυχε αναγνώρισης ακόμη και εντός της επιστημονικής κοινότητας. Τις πρώτες ημέρες, το LASER χαρακτηρίστηκε ως «λύση σε αναζήτηση ενός προβλήματος», επειδή κανένας δεν είχε καταδείξει κάποιες χρήσιμες εφαρμογές, έξω από την επιστημονική έρευνα.

Το 1964 ο Kumar Patel εφηύρε το CO2 LASER στα Bell Laboratories. Το LASER CO_2 (9.4 και 10.6 μm) ήταν ένα από τα πρώτα LASER αερίου που αναπτύχθηκαν και είναι ακόμα ένα από το πιο χρήσιμα και χρησιμοποιούν ένα μίγμα Διοξειδίου του Άνθρακα, Αζώτου, και Ηλίου. Είναι LASERs «συνεχών κυμάτων» (CW) υψηλής ισχύος, και η απόδοση ισχύος εξόδου φθάνει το 20%.

Την ίδια χρονιά, ο J.E. Geusic εφηύρε το Nd3+:YAG (Yttrium Aluminum Garnet) LASER. Αυτά εκπέμπουν τυπικά σε μήκος κύματος 1064 nm, στο Υπέρυθρο, αλλά υπάρχουν και μεταβάσεις και στα 940, 1120, 1320, and 1440 nm. Τα Nd:YAG LASERs λειτουργούν και ως παλμικά και ως συνεχή.

Το 1970 η ομάδα του Nikolai Basov στο Ινστιτούτο Lebedev στη Μόσχα εφηύρε το Excimer LASER, χρησιμοποιώντας ένα διμερές (Xe_2) διεγειρόμενο από μια δέσμη ηλεκτρονίων για να δώσει εκπομπή στα 172 nm. Μια βελτίωση (NRL, Northrop RTC, Avco Everett RL, & Sandia Lab.) το 1975 υπήρξε η χρήση αλογονομένων ευγενών αερίων (αρχικά XeBr). Το UV φως από ένα excimer LASER απορροφάται καλώς από τα βιολογικά υλικά και τις οργανικές ενώσεις.

Το excimer LASER προσθέτει αρκετή ενέργεια για να διασπάσει τους μοριακούς δεσμούς του επιφανειακού ιστού, που αποσυντίθεται αποτελεσματικά στον αέρα, με έναν στενά ελεγχόμενο τρόπο, μέσω βαθμιαίας αφαίρεσής του. Κατά συνέπεια τα excimer LASERs έχουν τη χρήσιμη ιδιότητα ότι μπορούν να αφαιρέσουν εξαιρετικά τα λεπτά στρώματα του υλικού επιφάνειας, με σχεδόν καμία θέρμανση ή αλλαγή στο υπόλοιπο του υλικού, που αφήνεται άθικτο. Αυτές οι ιδιότητες καθιστούν τα excimer LASERs κατάλληλες διατάξεις επεξεργασίας οργανικών υλικών (πολυμερών και πλαστικών) και διεξαγωγής λεπτών χειρουργικών επεμβάσεων, όπως η χειρουργική επέμβαση LASIK ματιών.



Εικόνα 6.27 *Τα LASER που χρησιμοποιούνται πιο συχνά στην Ιατρική [53].*

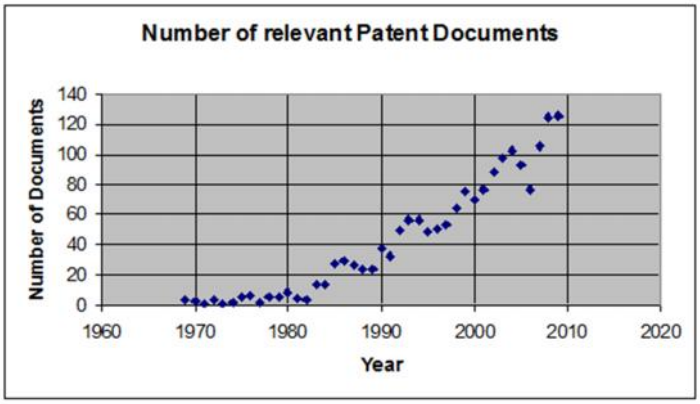
Χειρουργικές Εφαρμογές των LASERs

Περισσότερα από 1700 έγγραφα Βιομηχανικής Ιδιοκτησίας σχετικά με τη Χειρουργική με LASER, άλλες σχετικές βοηθητικές συσκευές και υποστηρικτικό εξοπλισμό, έχουν υποβληθεί τα τελευταία 50 έτη. Αυτή η παράγραφος στοχεύει να ανασκοπήσει και αυτά τα συχνά παραλειπόμενα έγγραφα Διπλωμάτων Ευρεσιτεχνίας, προκειμένου να ανασυγκροτηθεί το σημαντικό «μονοπάτι ευρεσιτεχνίας», προς τη σήμερα διαθέσιμη χειρουργική τεχνολογία LASER. Αυτό το «μονοπάτι ευρεσιτεχνίας», οδηγεί στα σύγχρονα Χειρουργεία, Εξωτερικά Ιατρεία, ΤΕΠ κλπ. επιτρέποντας τις πολυάριθμες βασισμένες σε LASER, ελάχιστα επεμβατικές εν λειτουργία τεχνικές.

Δεν υπάρχει καμιά αμφιβολία ότι η Οφθαλμολογία ήταν η πρώτη Ιατρική Ειδικότητα που χρησιμοποίησε τα LASER. Για έναν περισσότερο από μισό αιώνα, οι Οφθαλμίατροι έχουν στηριχθεί στο φως για να θεραπεύσουν την Αμφιβληστροειδοπάθεια.

Ο Meyer-Schwickerath, μετά από τα πειράματα των πρωτοπόρων Czerny (1867) και Deutschmann (1882) στον αμφιβληστροειδή κουνελιών, ερεύνησε τη χρήση του φυσικού φωτός του ήλιου για να θεραπεύσει την Αμφιβληστροειδοπάθεια επιτυχώς, χρησιμοποιώντας την τεχνική το 1949, για να εκτελεσθεί μια Αμφιβληστροειδική Πήξη [G. Meyer-Schwickerath, Light coagulation. St. Louis: CV Mosby, 1960]. Ο Meyer-Schwickerath ανέπτυξε έπειτα έναν λαμπτήρα βολταϊκού τόξου άνθρακα, και αργότερα στη δεκαετία του ‘50, η Carl Zeiss Laboratories παρήγαγε, σύμφωνα με τις οδηγίες του, τον λαμπτήρα τόξου Xenon, ο οποίος βρήκε γρήγορα διαδεδομένη χρήση από τους Οφθαλμιάτρους, για την Αμφιβληστροειδική Φωτοπηξία. Αν και αυτή η μορφή ήταν πιο αποτελεσματική, ήταν δύσκολο να στραφεί η ακτίνα ακριβώς σε ένα μικρό σημείο. Οι θεραπείες απαίτησαν επίσης τη σχετικά μακροχρόνια διάρκεια έκθεσης, ήταν επίπονες για τον ασθενή, και εμφανίστηκαν πολλές επιπλοκές.

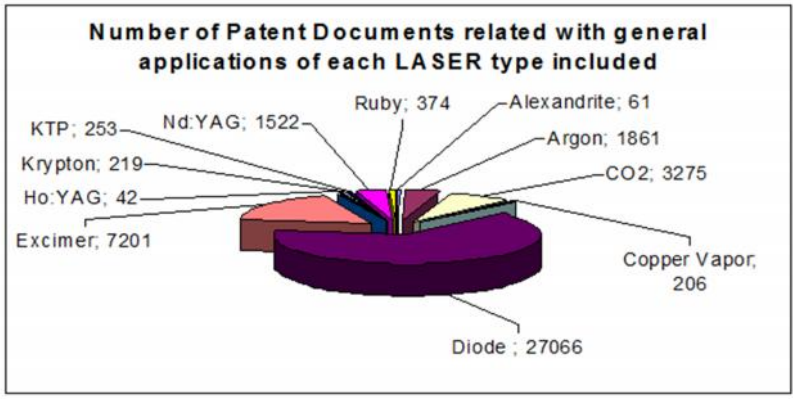
Η πρώτη ιατρική χρήση ενός arc-lamp Ruby LASER στην Ιατρική πραγματοποιήθηκε το Δεκέμβριο του 1961. Ο Charles Campbell στο Institute of Ophthalmology, Columbia- Presbyterian Medical Center και ο Charles Koester της American Optical Corporation χρησιμοποιούν ένα Ruby LASER Photo-coagulator για να καταστρέψουν τον Αμφιβληστροειδικό όγκο ενός ασθενούς. Έναντι του Λαμπτήρα Τόξου Ξένον, το Ruby LASER Photocoagulator χαρακτηριζόταν από μια πιο ελεγχόμενη εκπομπή της ενέργειας, που μείωνε τον κίνδυνο ζημίας, στους περιβάλλοντες ιστούς. Η ανάπτυξη του LASER Αργού και των επόμενων πηγών LASER αργότερα, επέτρεψε στους οφθαλμιάτρους την ευελιξία της θεραπείας των ασθενών στο Λαμπτήρα Σχισμής, στο Έμμεσο Οφθαλμοσκόπιο ή στο Χειρουργικό Μικροσκόπιο.



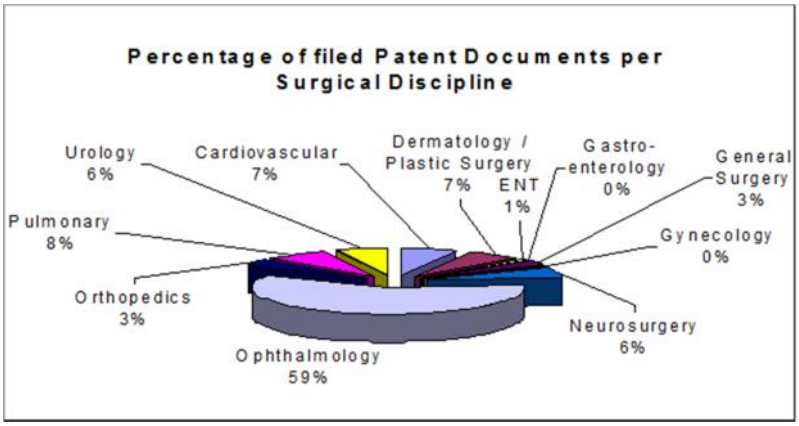
Εικόνα 6.28 *Αριθμός Αιτήσεων Διπλωμάτων Ευρεσιτεχνίας σχετικών με το «Χειρουργικό LASER» ανά έτος δημοσίευσης (1970-2010).*

Τύπος LASER	**CO_2 10.6 μm**	**Ar / KPT 488-515/532 nm**	**YAG (NIR) Ανέπαφο**	**YAG (NIR) Επαφής**
Water	yes	no	no	no
Blood	yes	yes	no	no
Dark tissue	yes	yes	yes	yes
Light tissue	yes	no	no	yes
Coagulation	no	yes	yes	yes
Ablation	yes	no	no	yes

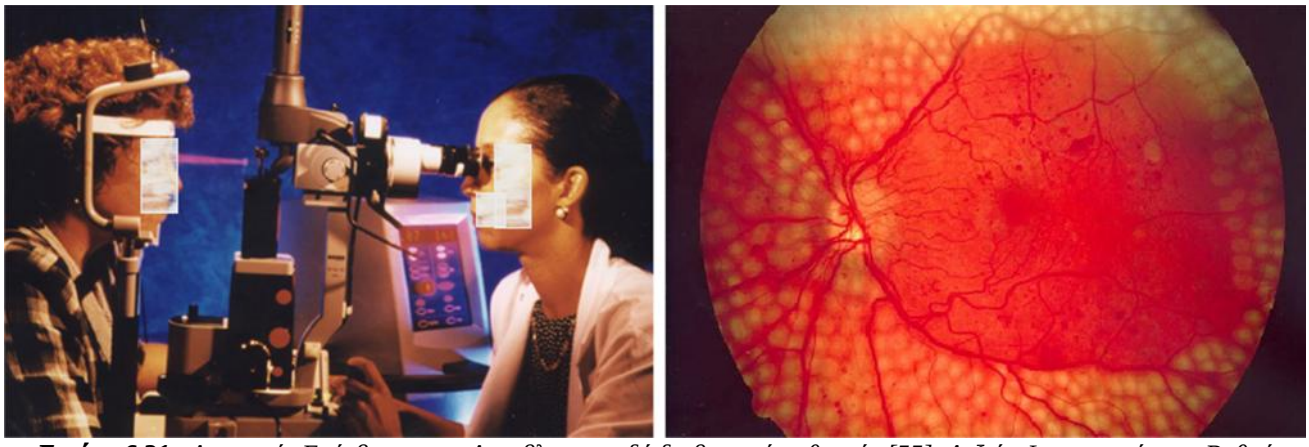
Πίνακας 6.2 *Απορρόφηση των ιστών έναντι των διάφορων μηκών κύματος LASER στην Οφθαλμολογία.*



Εικόνα 6.29 *Αριθμός Διπλωμάτων Ευρεσιτεχνίας για όλες τις εφαρμογές ανά τύπο LASER για τα έτη 1960-2010. Τα LASER Διόδων υπερτερούν συντριπτικά.*



Εικόνα 6.30 *. Ποσοστό των Εγγράφων Διπλωμάτων Ευρεσιτεχνίας LASER ανά Χειρουργική Ειδικότητα για τα έτη 1960-2010. Στην Οφθαλμολογία αφορά το 59% των Αιτήσεων ΔΕ.*



Εικόνα 6.31 *. Αριστερά: Επέμβαση στον Αμφιβληστροειδή διαβητικού ασθενούς [55]. Δεξιά: Φωτογραφία του Βυθού διαβητικού αθενούς [56].*

Ιατρική Ειδικότητα	**LASER types**
Καρδιαγγειακά	Excimer, Nd:YAG, Argon, Ho:YAG, CO2
Δερματολογία/Πλαστική Χειρουργική	CO2, CV, PLDL, Ruby, Alexandrite
ΩΡΛ	Sharplan CO2
Γαστρεντερολογία	Nd:YAG
Γενική Χειρουργική	Nd:YAG, CO2, KTP
Γυναικολογία	Nd:YAG, CO2, KTP

Πίνακας 6.3 *Τύποι Χειρουργικών LASER ανά Ειδικότητα.*

Εικόνα 6.32 *Αριστερά: Επέμβαση με CO2 LASER [57]. Δεξιά: Στο Univ. of CA, Riverside, αναπτύχθηκε ένα νέο εμφύτευμα από διαφανές υλικό (Yttria-Stabilized Zirconia, YSZ) στο κρανίο που επιτρέπει οπτική επαφή στον εγκέφαλο.* *http://www.kurzweilai.net/transparent-window-to-the-brain-allows-for-laser-treatments-without-repeated-surgery*

6.6. Κρυοχειρουργική

Κρυοχειρουργική ή κρυοθεραπεία ονομάζεται η εφαρμογή πολύ χαμηλών θερμοκρασιών, με σκοπό την καταστροφή καλοήθων ή κακοήθων ανεπιθύμητων ιστών. Αποτελεί εδώ και πολλά χρόνια μια καθιερωμένη θεραπευτική μέθοδο, που συνεχώς κερδίζει έδαφος στην αντιμετώπιση καλοηθών και κακοηθών μορφωμάτων, ως αξιόπιστη εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση.

Ιστορικά, η πρώτη γραπτή αναφορά στη θεραπευτική εφαρμογή του ψύχους, με τη χρήση κρύων επιθεμάτων, για την αντιμετώπιση κρανιακών καταγμάτων και μολυσμένων ανοιχτών πληγών, συναντάται στην Αρχαία Αίγυπτο, περίπου το 2500 π.Χ. Στην αρχαία Ελλάδα ο Ιπποκράτης χρησιμοποίησε το ψύχος για τον έλεγχο Αιμορραγιών, Φλεγμονών, και Πόνων, των μαλακών μορίων και των αρθρώσεων.

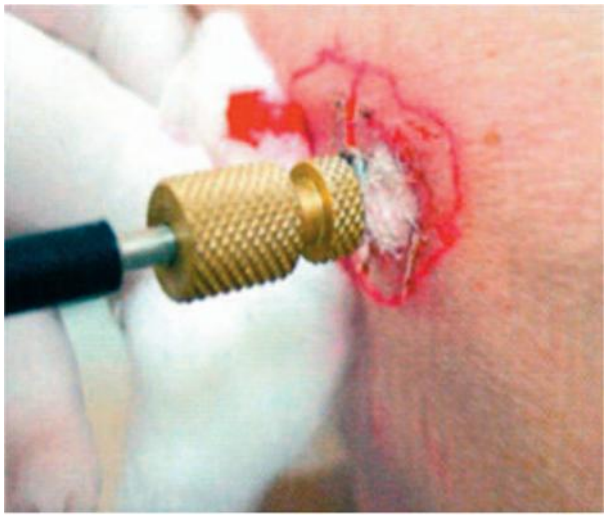
Η Κρυοχειρουργική άρχισε να αναπτύσσεται στις αρχές του 20ου αιώνα, όταν υγροποιήθηκαν διάφορα αέρια όπως ο αέρας (μηχανή του Linde), το CO_2, το N_2O το N_2 κλπ. Το πρώτο μισό του 20ου αιώνα το στερεό CO_2, ήταν το βασικό κρυογόνο, ενώ το υγρό N_2O και N_2 χρησιμοποιήθηκαν και επεκράτησαν από το 1950 και μετά.

Η κρυοχειρουργική βασίζεται στην επαφή ενός κρυογόνου με τον ανεπιθύμητο και η άμεση επίδραση των πολύ χαμηλών θερμοκρασιών (κάτω των - 62 ^oC), καταστρέφουν τα κύτταρα, λόγω στερεοποίησης του ενδοκυττάριου και του εξωκυττάριου υγρού, την αύξηση του όγκου του υδαρούς κυτταροπλάσματος, λόγω της ανωμαλίας πήξης του ύδατος και κατά συνέπεια τη μηχανική καταστοφή των κυττάρων του υπό αγωγή ιστού. Παράλληλα, η διαταραχή των συγκεντρώσεων των ηλεκτρολυτών στο κύτταρο, επηρεάζουν το pH κυττάρου, προκαλούν κυτταρική αφυδάτωση, συρρίκνωση του κυττάρου και καταστροφή των κυτταρικών λιποπρωτεινών.

Η εφαρμογή του ψύχους πάνω στον ιστό γίνεται κυρίως με την εφαρμογή:

- Υγρού Αζώτου θερμοκρασίας -196 ^oC.
- Στερεού Διοξειδίου του Άνθρακα θερμοκρασίας -44 ^oC.
- Υγρού Πρωτοξειδίου του Αζώτου θερμοκρασίας -89 ^oC.

Εικόνα 6.33 *Επέμβαση Κρυοχειρουργικής με τη μέθοδο του ανιχτού ψεκασμού (αριστερά) και εξ επαφής με Κρυόδιο (δεξιά) [58].*



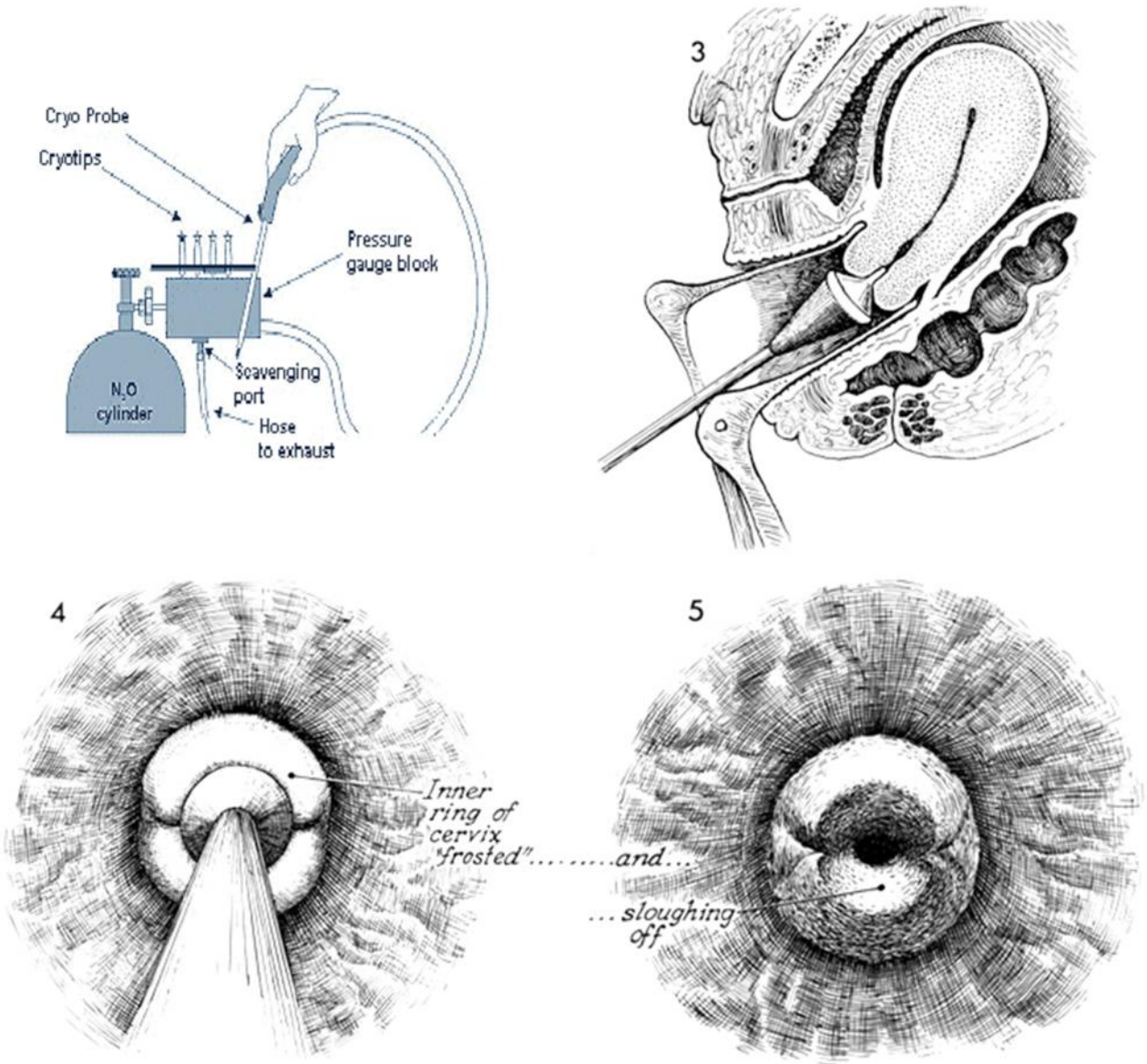
Εικόνα 6.34 *Δομή τυπικού επιφανειακού εφαρμογέα (Κρυοδίου) Κρυοχειρουργικής την στιγμή της εφαρμογής του σε ασθενή [58].*

Το υγρό άζωτο ψεκάζεται απευθείας πάνω στον όγκο ή εφαρμόζεται πάνω στον όγκο με ένα μεταλλικό εφαρμογέα (κρυόδιο κατά το «ηλεκτρόδιο»). Το πρωτοξείδιο του αζώτου και διάφορα “ Freons” (συνήθως εύκολα υγροποιήσιμοι Αλογονομένοι Υδρογονάνθρακες), που αποθηκεύονται ευκολότερα, αλλά δεν επιτυγχάνουν τόσο χαμηλές θερμοκρασίες.Το υγρό άζωτο μπορεί να εφαρμοστεί κατά τρεις διαφορετικούς μεθόδους:

- Ο πρώτος είναι να εμβαπτιστεί ένας βαμβακοφόρος στυλεός (μπατονέτα) στο δοχείο με το υγρό Άζωτο και στη συνέχεια να εφαρμοστεί πάνω στον ιστό που θέλουμε να καταστρέψουμε.
- Ο δεύτερος τρόπος είναι να ψεκαστεί η βλάβη με το κρυογόνο μέσω διάταξης παραγωγής σταγονιδίων/ατμών υγρού Αζώτου.
- Τέλος, ο τρίτος τρόπος συνίσταται στη διοχέτευση του κρυογόνου μέσω συσκευής, που καταλήγει σε μια μεταλλική μύλη ή κοίλη βελόνα, που εφαρμόζεται με πίεση στον ιστό και διατηρεί χαμηλή τη θερμοκρασία, λόγω της συνεχούς ροής του κρυογόνου.

Συνήθως απαιτούνται αρκετοί κύκλοι ψύξης ώστε να ολοκληρωθεί η αγωγή επιτυχώς και ο χρόνος αποθεραπείας εξαρτάται από τις περιόδους ψύξης–απόψυξης και το είδος της βλάβης του ιστού (4-6 εβδομάδες).

Στη Δερματολογία η Κρυοχειρουργική εφαρμόζεται σε ιδιαίτερα μεγάλο αριθμό καλοήθων νεοπλασιών όπως θηλώματα, κονδυλώματα, σπίλους, σε αιμαγγειώματα, χηλοειδή κλπ., καθώς και σε προκαρκινικές καταστάσεις, όπως η ακτινική υπερκεράτωση και βέβαια για την αντιμετώπιση νεοπλασιών του δέρματος, όπως το βασικοκυτταρικό και ακανθοκυτταρικό του επιθηλίου.



Εικόνα 6.35 *Αριστερά: Τεχνικές λεπτομέρειες συστημάτων Κρυοχειρουργικής: Διακρίνονται οι φιάλες CO_2 η N_2O, ο εφαρμογέας, οι αιχμές των Κρυοδίων και το σύστημα απομάκρυνσης των ατμών CO_2 η N_2O που παράγονται στη διάρκεια της επέμβασης. Δεξιά: Εφαρμογή της μεθόδου στην θεραπεία μορφωμάτων του τραχήλου της μήτρας [59], [60].*

Σχετικά με τις παρενέργειες της κρυοχειρουργικής, η αντίδραση του ψυχθέντος ιστού είναι προβλέψιμη. Εμφανίζεται ερύθημα, οίδημα, εκροή ορώδους υγρού από την τραυματισμένη επιφάνεια. Μετά το εξιδρωματικό στάδιο ακολουθεί η ανάπτυξη ξηράς εφελκίδας και τελικά το τραύμα επουλώνεται μετά από μερικές εβδομάδες. Συνήθως δεν αφήνει ουλή ή αυτή είναι πολύ περιορισμένη.

Η εφαρμογή στο ιατρείο είναι εύκολη χωρίς να απαιτούνται ιδιαίτερες εξετάσεις και η τοπική αναισθησία, επιτυγχάνεται τις περισσότερες φορές με αναισθητική κρέμα, ενώ σε πολλές περιπτώσεις δεν χρειάζεται καν.

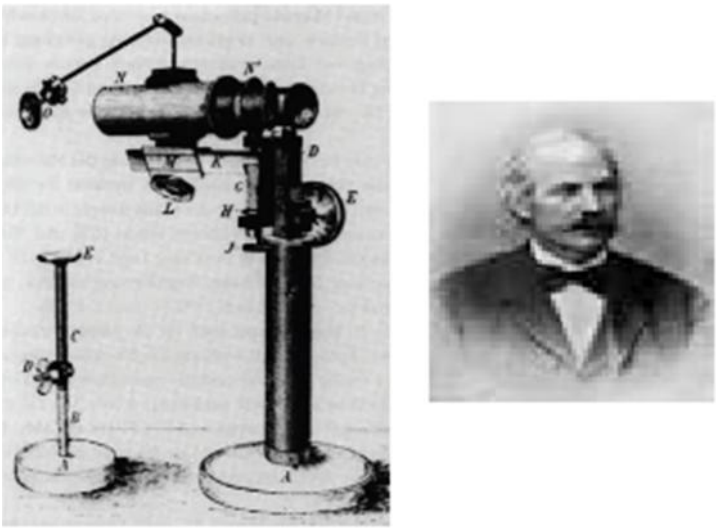
Εικόνα 6.36 *Τυπικές εμπορικά διαθέσιμες διατάξεις Κρυοχειρουργικής του Οίκου Brymill με τη χρήση υγρού Αζώτου [60].*

Οι ανεπιθύμητες παρενενέργειες, που παρουσιάζονται στις κρυοχειρουργικές επεμβάσεις είναι λίγες και οι περισσότερες υποχωρούν. Οι κυριότερες από αυτές είναι ο έντονος πόνος και το οίδημα, που εμφανίζονται άμεσα μετά την εφαρμογή του υγρού αζώτου, όπως και το ενδεχόμενο επιμόλυνσης, αν δεν φροντίζεται σωστά η πληγή. Μετά την επούλωση μπορεί να καταλειφθεί μελάγχρωση ή υποχρωμία, αλωπεκία και ατροφικές ουλές [61].

6.7. Χειρουργικά Μικροσκόπια

Το 1886 δημιουργήθηκε ο πρώτος διόφθαλμος φακός παρατήρησης του Κερατοειδούς, με ένα φακό για πλευρικό εστιακό φωτισμό (Spaltlampenmikroskop), στην Οφθαλμολογική Κλινική του Rostock Universitaet στη Γερμανία, από τον πρωτοπόρο Καθηγητή Carl Wilhelm von Zehender. Η εμφάνιση της Μικροχειρουργικής πριν από 90 χρόνια μετέβαλε δραστικά την χειρουργική πρακτική σε επεμβάσεις:

- Ωτορινολαρυγγολογικές.
- Γυναικολογικές.
- Νευροχειρουργικές.
- Αποκατάστασης.
- Επανεμφύτευσης.
- Αγγειολογικές.
- Ουρολογικές.
- Οφθαλμολογικές



Εικόνα 6.37 *Το πρώτο Χειρουργικό–Οφθαλμολογικό Μικροσκόπιο του Carl Wilhelm von Zehender (1819-1916) και ο εφευρέτης του [62].*

Βασικό κίνητρο για την εξέλιξη της Μικροχειρουργικής Μικροσκοπίας αποτέλεσε η ανάγκη για συνεχώς μεγαλύτερες μεγεθύνσεις των μικρών χειρουργικών πεδίων εστίασης και η μεγαλύτερη ευκρίνεια των πεδίων. Αποτέλεσμα της εξέλιξης αυτής ήταν να δημιουργηθούν ευρύτατες δυνατότητες χειρουργικών πρακτικών, σε όλους τους τομείς της Χειρουργικής.

	1920	1930	1940	1950	1960	1970	1980	1990
Middle ear	O							
Colposcopy	O							
Ophthalmology			O					
Facial Nerve				O				
Microlaryncology				O				
Sinus					O			
Micro vascular					O			
Neurosurgery					O			
Gynecology					O			
Lateral skull base						O		
Cochlear implants						O		
Restorative						O		
Urology						O		

Εικόνα 6.38 *Η χρονική εξέλιξη της εφαρμογής μικροχειρουργικών πρακτικών στους επιμέρους τομείς της Χειρουργικής.*

Η Οφθαλμολογία και η ΩΡΛ ήταν οι πρώτες ειδικότητες που υιοθέτησαν τεχνικές Μικροχειρουργικής. Ακολούθησαν η Αγγειοχειρουργική και η Νευροχειρουργική και ο συνδυασμός τους οδήγησαν στην εφαρμογή της Μικροχειρουργικής στην Ορθοπαιδική και τη Χειρουργική Χεριού - Άνω άκρων για την αντιμετώπιση των Παθήσεων και των Συγγενών Ανωμαλιών του Χεριού.

Αναφορικά με την Νευρολογία, έχουμε εφαρμογές στα Σύνδρομα Εγκλωβισμού και στις Τραυματικές Κακώσεις μέχρι και την αποφυγή των Ακρωτηριασμών σε περιπτώσεις Κακώσεων των Άκρων, με άμεσες επεμβάσεις για τη διάσωση του μέλους και μεταγενέστερες επεμβάσεις για την αποκατάσταση της λειτουργικότητας. Στις επεμβάσεις αποκατάστασης του χεριού και των άκρων με τη χρήση της Μικροχειρουργικής, επιτυγχάνεται συχνά:

- Η επαναιμάτωση δακτύλων με αποκατάσταση δακτυλικών αρτηριών.
- Η ανασυγκόλληση ακρωτηριασμένων δακτύλων και μελών.
- Η κάλυψη ιστικών ελλειμμάτων με κρημνούς δερματικούς ή μυϊκούς.
- Η αποκατάσταση οστικών ελλειμμάτων (μετά από τραυματισμό ή λοιμώξεις) με αγγειούμενα οστικά μοσχεύματα (περόνης ή λαγονίου), απλά ή σε συνδυασμό με τμήμα μυός ή δέρματος.
- Η μεταφορά δακτύλων του ποδιού για την αποκατάσταση απώλειας του αντίχειρα ή δακτύλων του χεριού.
- Η μεταφορά άρθρωσης δακτύλου του ποδιού για την αποκατάσταση της κινητικότητας δακτύλου του χεριού
- Η επιλυση προβλημάτων στα νεύρα και στο βραχιόνιο πλέγμα, νευρομεταφορές κλπ. σε συγγενείς ανωμαλίες, στην Ογκολογία και σε περιπτώσεις Οστεονέκρωσης.

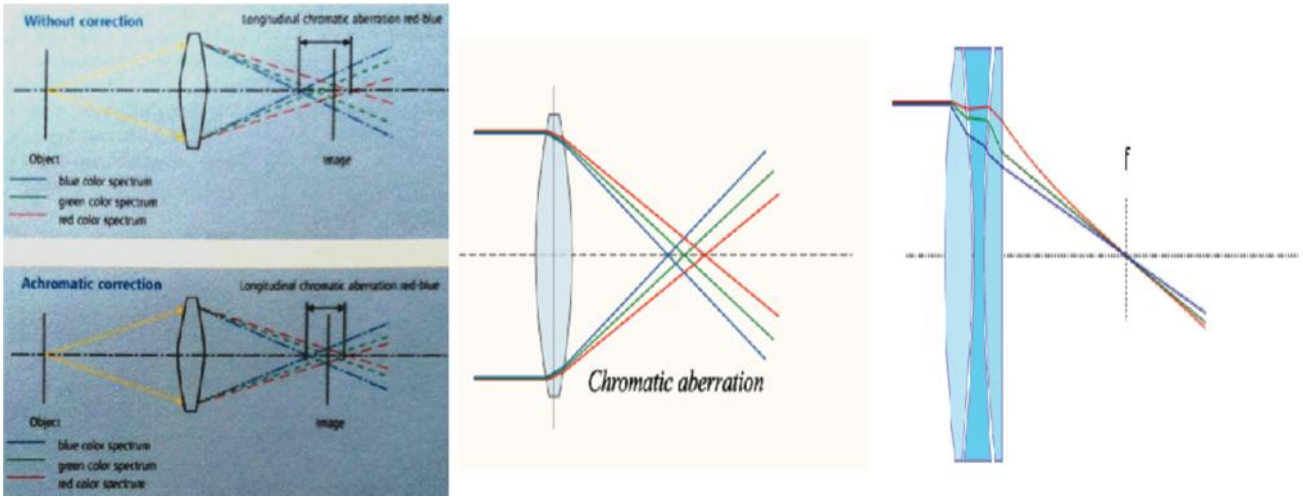
Εικόνα 6.39 *Τυπικό σύγχρονο μικροσκόπιο σχεδιασμέο για Μικροχειρουργική στο περιβάλλον του χειρουργείου σε οφθαλμολογική επέμβαση [64].*

Το 1921 δημιουργείται το πρώτο μικροσκόπιο σχεδιασμένο για Μικροχειρουργική, από τον Carl Olaf Nylen στη Στοκχόλμη και βελτιώθηκε τον επόμενο χρόνο προσθήκη μίας πηγής φωτός κι ενός φορέα της συσκευής (stand). Το 1953 η Zeiss παρουσιάζει το πρωτοποριακό ENT OPMI 1, που διέθετε επιλεγόμενη απόσταση εργασίας από τον χειρουργό, ομοαξονικό φωτισμό, περιστρεφόμενο τύμπανο μεγεθύνσεων, προσοφθάλμιους σωλήνες με διάφορες γωνίες ανάκλισης, για χειρούργηση του ασθενή σε ύπτια ή καθιστή θέση, κατανομέα φωτός με συμπαρατήρηση και δυνατότητα τοποθέτησης φωτογραφικού εξοπλισμού. Το 1965 παρουσιάζεται το Zeiss OPMI 2, το οποίο διέθετε ηλεκτροκίνητη εστίαση, μεγέθυνση και βάση. Η εξέλιξη τη δεκαετία του ’70 περιλαμβάνει διόρθωση των αποκλίσεων των ειδώλων, επιλογή μεγέθυνσης 1:4 ή 1:6 και εισαγωγή ηλεκτροϋδραυλικής/ηλεκτρομηχανική βάση οροφής μικροσκοπίου με σύστημα ανάρτησης.

Στη δεκαετία του ’80 εισάγεται ο φωτισμός της σχισμοειδούς λυχνίας και η Retro illumination, παρουσιάζεται η πρώτη ενσωματωμένη συγχειρούργηση, εμφανίζεται ο ψυχρός φωτισμός μέσω οπτικής και τοποθετείται ο πρώτος φωτισμός από λυχνία Xenon. Τη δεκαετία του ’90 εισάγεται το Multi-coordinate Manipulator (MKM), που προέρχεται από τις ανάγκες ασφαλούς εμφύτευσης γονιμοποιημένων ωαρίων ποντικών σε παρένθετες μητέρες για τη παραγωγή διαγονιδικών ποντικών. Έτσι, δημιουργείται η εφαρμογή της νευροχειρουργικής πλοήγησης σε εγχειρήσεις εγκεφάλου και ανοίγει βαθμιαία ο δρόμος για την «ρομποτική» χειρουργική.

Την επόμενη δεκαετία, εισάγεται το σύστημα προβολής στο προσοφθάλμιο σύστημα σημαντικών πληροφοριών της επέμβασης (MultiVision), εμπνευσμένο από τα συστήματα στόχευσης μαχητικών αεροσκαφών και η ενσωματωμένη ενδοεγχειρητικά καθοδηγούμενη εκτομή όγκου με τη χρήση φθοριόχρωμα (BLUE 400 nm) και η video Αγγειογραφία με φθοριόχρωμα (INFRARED 800 nm). Επίσης εισάγονται συστήματα οπτικών με φακούς μεταβλητού εστιακού μήκους/απόστασης εργασίας.

Στην «αχρωματική διόρθωση» το οπτικό σύστημα διορθώνεται κατά τρόπο όπου δύο μήκη κύματος του ορατού φάσματος διαθλώνται ιδανικά και συναντώνται στο ίδιο επίπεδο εικόνας. Τα υπόλοιπα όμως μήκη κύματος δεν εστιάζονται. Τα σύγχρονης τεχνολογίας μικροσκόπια διαθέτουν «αποχρωματική διόρθωση», με την οποία το οπτικό σύστημα διορθώνει επιπλέον κι ένα τρίτο μήκος κύματος του ορατού φάσματος στο ίδιο επίπεδο εικόνας, απαλείφοντας τις χρωματικές εκτροπές.



Εικόνα 6.40 *Η «αποχρωματική διόρθωση» του χρωματικού σφάλματος των φακών του μικροσκόπιο Μικροχειρουργικής ανάλογα με το μήκος κύματος (RGB) [63].*

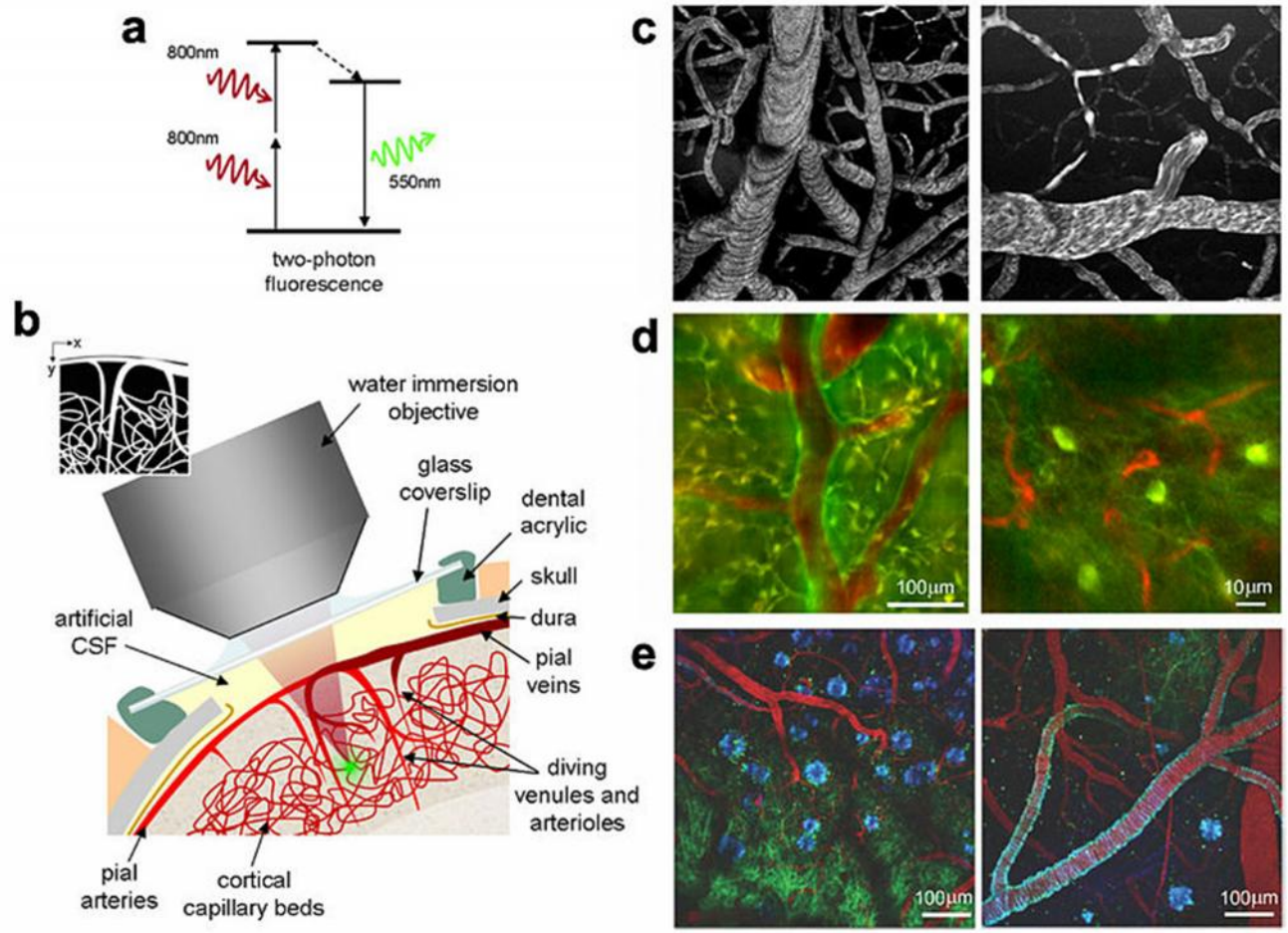
Η συνολική μεγέθυνση M ενός χειρουργικού μικροσκοπίου είναι αποτέλεσμα της σύνθεσης των κάτωθι παραγόντων:

- Του αντικειμενικού φακού $f_{objective\ lens}$
- Του προσοφθάλμιου σωλήνα f_{tube} μαζί με τους προσοφθάλμιους φακούς $M_{eyepiecies}$
- Του τύμπανου μεγέθυνσης ή του συστήματος zoom Y.

$$M_{\Sigma} = \frac{f_t}{f_o \qquad \iota\iota} \; Y \, M_e$$

Η διάμετρος του οπτικού πεδίου είναι αλληλένδετη με την μεγέθυνση. Ο υπολογισμός της ακολουθεί τον τύπο:

$$\Delta_o \qquad \acute{\upsilon}\,\pi \quad \acute{\iota}o = O \qquad \acute{o}\,\pi \quad \acute{\iota}o\,\pi \qquad \acute{\alpha}\lambda \qquad \frac{M \quad \acute{\varepsilon}\theta \qquad \pi \qquad \acute{\alpha}\lambda}{\Sigma \qquad \acute{\eta}\,\mu \quad \acute{\varepsilon}\theta}$$



Εικόνα 6.41 *Η μέθοδος των δύο φωτονίων για την in vivo διεγχειρητική εκτίμηση της λειτουργία του εγκεφάλου [65].*

Μια πολύ χρήσιμη εφαρμογή των χειρουργικών μικροσκοπίων, είναι η μέθοδος των δύο φωτονίων, για την in vivo διεγχειρητική εκτίμηση της λειτουργίας του εγκεφάλου, που παρουσιάζεται στην Εικόνα 6.41.

(A) Βασικός μηχανισμός δύο φωτονίων φθορισμού. (B) Σχηματική χειρουργική προετοιμασία των εκτιθέμενων φλοιού, με σφραγισμένο γυάλινο παράθυρο και τοποθέτηση του καταδυτικού αντικειμενικού φακού του μικροσκοπίου. Η πράσινη κηλίδα δείχνει τη θέση των δύο φωτονίων φθορισμού. (C) Τα παραδείγματα των χαρτών δύο φωτονίων της αγγείωσης, μετά από ενδοφλέβια ένεση δεξτράνης συζευγμένης με φθορίζουσα ουσία (Φλουοροσκεϊνη). Μαύρες τελείες και ρίγες δείχνουν την κίνηση των ερυθρών αιμοσφαιρίων. (D) Απεικόνιση δύο καναλιών του Νευρωνικού (πράσινο) και του Αγγειακού (κόκκινο) σήματος. Αριστερά: Oregon Green 488 BAPTA, μία ευαίσθητη στο Ασβέστιο χρωστική για την επισήμανση (βαφή) των νευρώνων. Δεξιά: Διαγονιδιακοί ποντικοί, που εκφράζουν πράσινη φθορίζουσα πρωτεΐνη (GFP), σε υποπληθυσμό των νευρώνων ποντικού. Παρέχονται από τον Jeffrey M. Friedman, University Rockefeller, New York, NY. Το Ερυθρό της δεξτράνης του Τέξας είναι ο ενδοαγγειακός ιχνηθέτης και στις δύο περιπτώσεις. (E) Απεικόνιση τριών καναλιών του μοντέλου ποντικού της Νόσου Tg2576 APP Alzheimer, με αμυλοειδές στόχευσης χρωστική (κυανή), νευρώνες και δενδρίτες που εκφράζουν το GFP (πράσινο) και αγγείωση (κόκκινο). Elizabeth Hillman,Columbia University, New Yορκ, NY [65].

Οι πηγές φωτισμού στα παλαιάς γενιάς μικροσκόπια, περιλαμβάνουν τη λυχνία πυρακτώσεως Βολφραμίου (W) και άμεσο φωτισμό και τη λυχνία αλογόνου και μεταφορά του φωτός στον αντικειμενικό φακό μέσω οπτικής ίνας. Η σύγχρονη τεχνολογία χρησιμοποεί φωτισμό λυχνίας Xenon και μεταφορά του φωτός στον αντικειμενικό φακό μέσω οπτικής ίνας. Τέλος, η νέα εξέλιξη είναι ο φωτισμός με λυχνίες LED. Ανάλογα με τον τομέα εφαρμογής και το χώρο χειρουργείου, υπάρχουν βάσεις τροχήλατες και βάσεις οροφής. Οι σύγχρονες βάσεις διαθέτουν ικανότητα περιστροφής σε τρεις άξονες, με φορτίο 20 Kg, για χρήση σε περιορισμένο χώρο και μπορούν να ακινητοποιούνται ή να ελευθερώνονται με το πάτημα ενός ποδόφρενου. Οι οροφής μεγαλώνουν το λειτουργικό χώρο του χειρουργείου και δίνουν μία ακτίνα δράσης 1.20 m [63].

Εικόνα 6.42 *Ένα από τα πλέον σύγχρονα συστήματα Μικροχειρουργικής Μικροσκοπίας (TrueVision 3D Surgical's TrueGuide Computer-Guided Surgery System) κατά τη διάρκεια επέμβασης Καταράκτη [66].*

Εικόνα 6.43 *Σύγχρονο σύστημα Νευρο-Μικροχειρουργικής Μικροσκοπίας με δύο θέσεις Χειρουργών και οθόνη του Οίκου Leica [67].*

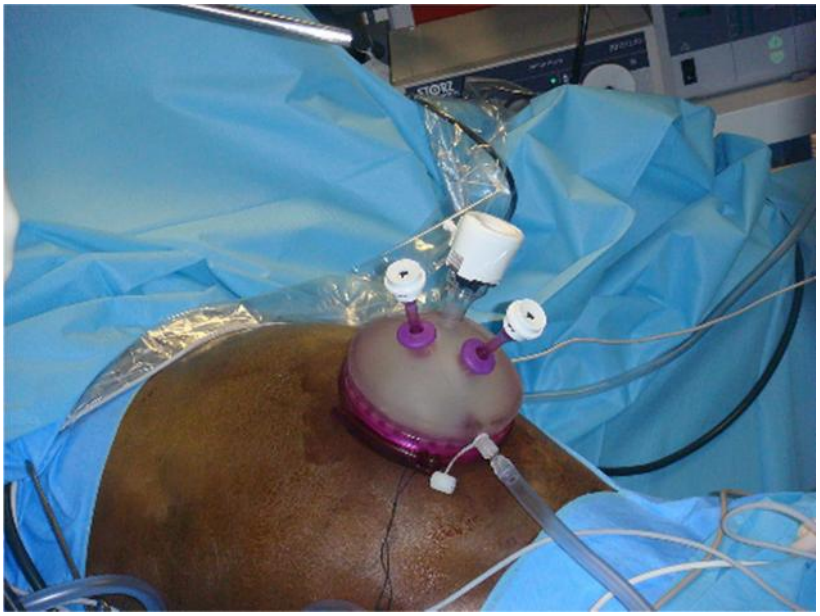
6.8. Ενδοσκοπική Χειρουργική

Η Λαπαροσκοπική χειρουργική ή Ελάχιστα Επεμβατική χειρουργική είναι μία σημαντική εξέλιξη στις τεχνικές χειρουργικής επέμβασης, που αναπτύχθηκε κυρίως τη δεκαετία του 1990 με τη χρήση των οπτικών ινών και της τεχνολογίας βίντεο. Η πρώτη λαπαροσκόπηση χρονολογείται από το 1891, όταν ο Γερμανός Kelling «κοιλιοσκόπησε» την κοιλιά ενός σκύλου. Οι πρώτες λαπαροσκοπικές χολοκυστεκτομές έγιναν από τον Erich Mühe το 1985 [68] και τον Philippe Mouret το 1987 [69]. Από τότε, η ενδοσκοπική αυτή τεχνική έχει οδηγήσει σε επανάσταση στην πρακτική εφαρμογή της χειρουργικής. Οι χειρουργικές επεμβάσεις όταν γίνονται με τη μέθοδο της λαπαροσκόπησης, παρουσιάζουν τα εξής πλεονεκτήματα:

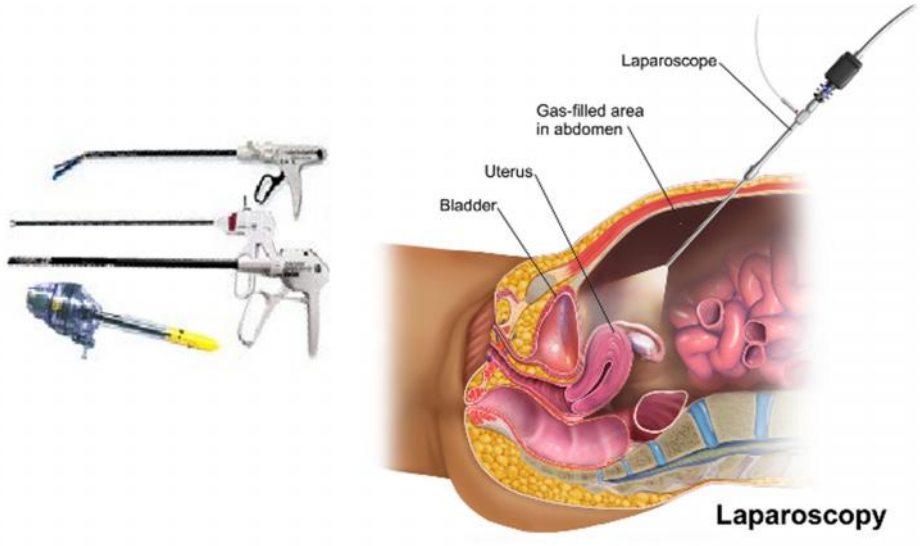
- Μη σημαντικό χειρουργικό τραύμα, μεγέθυνση εικόνων 10-15 φορές, καλύτερος φωτισμός και μικρότερη απώλεια αίματος.

- Μικρότερος χειρουργικός τραυματισμός επί των ιστών, με αποτέλεσμα, γρήγορη ανάρρωση και έξοδο από το νοσοκομείο, χαμηλότερο κόστος νοσηλείας και ταχεία επάνοδο στην εργασία.
- Έλλειψη μετεγχειρητικών επιπλοκών και μεγάλη ελάττωση του μετεγχειρητικού άλγους και λιγότερες αναπνευστικές και καρδιαγγειακές επιπλοκές.
- Μείωση της επίπτωσης δημιουργίας μετεγχειρητικών συμφύσεων.
- Έλλειψη επαφής με το αίμα του ασθενούς, προφυλάσσοντας τη χειρουργική ομάδα από την μετάδοση ιογενών λοιμώξεων όπως Ηπατίτιδες και λοίμωξη με HIV.

Στη λαπαροσκοπική χειρουργική χρησιμοποιούνται ειδικά σχεδιασμένα εργαλεία που διαφέρουν από αυτά της κλασικής χειρουργικής. Τα λαπαροσκοπικά εργαλεία καθώς και η video-κάμερα που εξασφαλίζει την όραση, εισέρχονται στό σώμα του ασθενούς μέσα από ειδικά αυλοειδή όργανα εφοδιασμένα με αεροστεγή βαλβίδα που ονομάζονται trocars. Χρησιμοποιείται γενική αναισθησία και ο ασθενής κοιμάται καθ’ όλη τη διάρκεια της επέμβασης. Μέσα από μία κάνουλα που μπαίνει στον ομφαλό, ο χειρουργός βάζει στην κοιλιά ένα λαπαροσκόπιο (μικρό τηλεσκόπιο συνδεδεμένο με κάμερα), που δείχνει την εικόνα των εσωτερικών οργάνων της κοιλιάς σε μια οθόνη τηλεόρασης.



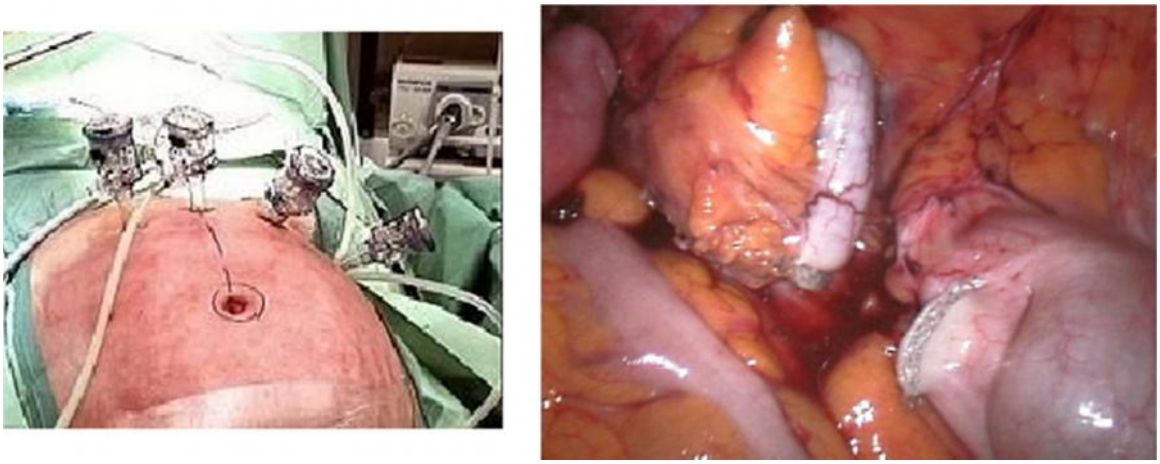
Εικόνα 6.44 *Ενιαία θύρα για την εφαρμογή Λαπαροσκοπικής Χειρουργικής [70].*



Εικόνα 6.45 *Λαπαροσκοπικά εργαλεία και η τοποθέτησή τους στον ασθενή [71].*

Στις λαπαροσκοπικές επεμβάσεις για να δημιουργηθεί ο απαραίτητος χώρος για εργασία, η κοιλιά γεμίζει με αέριο (CO_2) ή χρησιμοποιούνται ειδικά μπαλόνια. Για να απωθηθούν τα ενδοκοιλιακά όργανα, χρησιμοποιούνται ειδικά άγκιστρα και απωθητήρες.

Άλλες κάνουλες χρησιμοποιούνται για τα εργαλεία με τα οποία ο χειρουργός με λεπτούς χειρισμούς διαχωρίζει π.χ. τη χοληδόχο κύστη από τα γύρω όργανα και τελικά την αφαιρεί μέσα από μία από αυτές. Έξω από τον ασθενή παραμένει η Φωτεινή πηγή (Light source) με τη συσκευή εμφύσησης. Όταν τελειώσει η εγχείρηση τα μικρά αυτά ανοίγματα κλείνονται με ράμματα και αυτοκόλλητες ταινίες.



Εικόνα 6.46 *Η θέση του ασθενούς και των εξωτερικών τμημάτων των εργαλείων και συσκευών και εικόνα της Σκωληκοειδούς Αποφύσεως κατά την αφαίρεσή της [72].*

Εικόνα 6.47 *Λαπαροσκοπική Εγχείρηση Στομάχου [73].*

Η υποδομή χειρουργικής αίθουσας για τη διεξαγωγή λαπαροσκοπικών επεμβάσεων περιλαμβάνει ηλεκτρικά ρυθμιζόμενο χειρουργικό τραπέζι, 2 video monitors, συσκευή πλύσης-αναρρόφησης, ηλεκτροχειρουργική μονάδα και γεννήτρια υπερήχων.

Στο λαπαροσκοπικό εξοπλισμό περιλαμβάνεται η φωτεινή πηγή, η συσκευή εμφύσησης (Insufflator), σύστημα καταγραφής Video και οθόνη (Monitor), μονάδα επεξεργασίας εικόνας, έγχρωμος εκτυπωτής, ακτινολογικό μηχάνημα (C-arm) με τηλεχειρισμό και τραπέζι Mayo με τα αναγκαία για τη συγκεκριμένη εγχείρηση χειρουργικά εργαλεία.

Εικόνα 6.48 *Αριστερά: Πηγή φωτός LED. Δεξιά: Εμφυσητής. Συσκευές απαραίτητες για την Λαπαροσκοπική Χειρουργική [74], [75].*

Η απολύμανση θερμοάντοχων και θερμοευαίσθητων εργαλείων, ενδοσκοπίων και λαπαροσκοπίων, εργαλείων αναισθησιολογίας, σωλήνες, μάσκες κλπ. γίνεται συνήθως με τη χρήση απολυμαντικών διαλυμάτων (π.χ. Glutaral 2.1 % κατά βάρος) εμπλουτισμένων και με αντιδιαβρωτικούς παράγοντες, διαλύτες, αρωματικά συσταστικά, απορρυπαντικές ουσίες. Τα διαλύματα αυτά έχουν δράση:

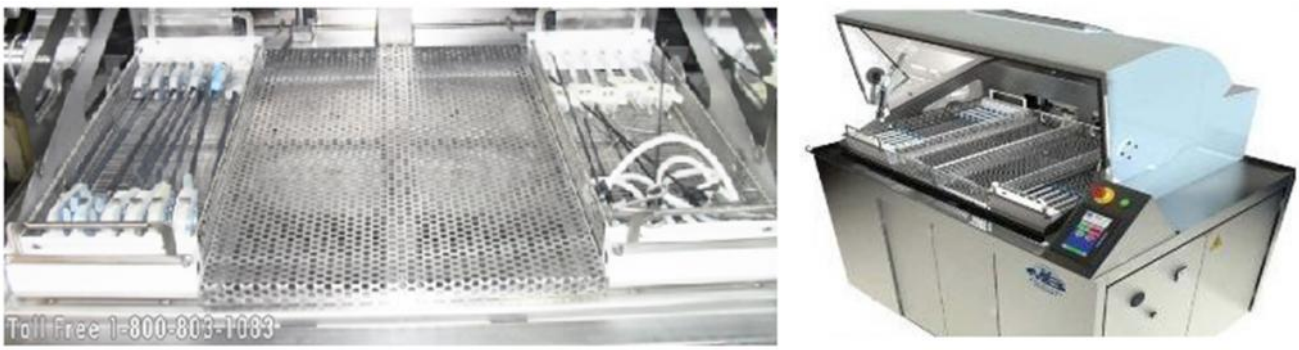
- Βακτηριοκτόνο (συμπεριλαμβανομένων listeria, σαλμονέλλα).
- Μυκητοκτόνο (candida albicans).
- Φυματιοκτόνο (mycobacteriumterrae).
- Σποροκτόνο.
- Αντιϊική (συμπεριλαμβανομένων των ιών HBV, HIV,HCV και των αδενο-ιών, πολυο-ιών, ροτα-ιών κλπ.).

Τα εργαλεία τοποθετούνται μέσα σε κατάλληλο δοχείο απολύμανσης με το υγρό απολύμανσης. Μετά την απολύμανση ξεπλένουμε καλά με αποστειρωμένο νερό και στεγνώνουμε τα εργαλεία. Τα ενδοσκόπια πρέπει να αποθηκεύονται στεγνά και να προφυλάσσονται από πιθανή επόμενη μόλυνση μέχρι να ξαναχρησιμοποιηθούν. Τα διαλύματα είναι σταθερά για 4 εβδομάδες. Οι δόσεις και χρόνος παραμονής είναι:

Απολυμαντικό	**Χρόνος Απολύμανσης (min)**
Βακτηριοκτόνο (EN1040)	5
Μυκητοκτόνο (EN1275)	5
Φυματιοκτόνο (NF T 72 190)	10
Αντιϊικό (HBV, HIV, HCV)	5
Ιοκτόνο (NF T 72 180)	10
Σποροκτόνο (NF T 72 230) 3 log	45
Σποροκτόνο (NF T 72 230) 5 log	120

Πίνακας 6.4 *Χρόνοι Απολύμανσης Λαπαροσκοπικών κλπ. Εργαλείων.*

Εναλλακτικά, μπορεί να γίνει αποστείρωση σε Κλιβάνους Αερίων (π.χ. Οξείδιο του Αιθυλενίου, Φορμαλδεϋδη), αλλά είναι ακριβότερη και πιο περίπλοκη μέθοδος.



Εικόνα 6.49 *Μια αποτελεσματική μέθοδος αποστείρωσης λαπαροσκοπικών διατάξεων που βασίζονται σε ενζυματικά καθαριστικά και νερό 120 oC -190 oC [77] η οποία συμμορφώνεται με τις Οδηγίες του CDC [78].*

6.9. Ρομποτική Ενδοσκοπική και Λαπαροσκοπική Χειρουργική

Το χειρουργικό σύστημα da Vinci απετέλεσε τη φυσική εξάλιξη της εμπειρίας που συσσωρεύθηκε από τη χρήση και βελτίωση της Ενδοσκοπικής και Λαπαροσκοπικής Χειρουργικής. Το 1985 το ρομποτικό σύστημα PUMA 560 χρησιμοποιήθηκε για να εκτελέσει βιοψία εγκεφάλου με καθοδήγηση υπό CT έλεγχο. Το 1988, το σύστημα PROBOT, που αναπτύχθηκε στο Imperial College London, χρησιμοποιήθηκε σε ουρολογικές επεμβάσεις προστάτη. Το σύστημα ROBODOC της Integrated Surgical Systems τέθηκε σε λειτουργία το 1992 για να σμιλεύει με ακρίβεια τις επιφάνειες του ισχίου κατά την αρθροπλαστική και αντικατάσταση. Περαιτέρω εξέλιξη των ρομποτικών συστημάτων πραγματοποιήθηκε από την Intuitive Surgical με την κατασκευή του συστήματος da Vinci και από την Computer Motion με τα ρομποτ AESOP και ZEUS. Η Intuitive Surgical αγόρασε την Computer Motion το 1994 και διέκοψε την ανάπτυξη του ZEUS [79]-[81].

Εικόνα 6.50 *Το σύστημα Ρομποτικής Χειρουργικής da Vinci (Patient-side cart) [81].*

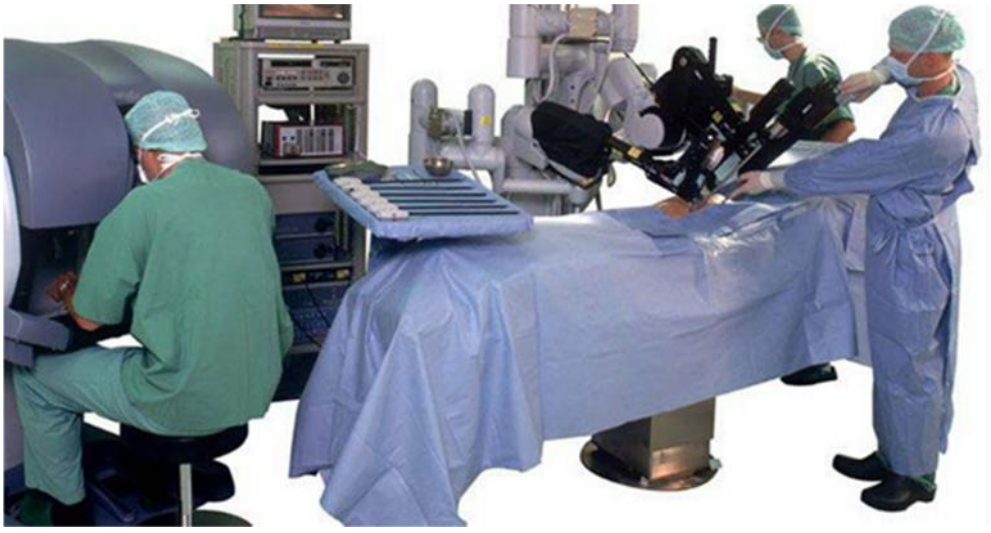
Το σύστημα DaVinci έχει λάβει έγκριση από το FDA για μεγάλο εύρος χειρουργικών επεμβάσεων που περιλαμβάνουν τη ριζική προστατεκτομή για καρκίνο προστάτου, την υστερεκτομή και την αποκατάσταση μιτροειδούς βαλβίδος και χρησιμοποιείται σε περισσότερα από 800 νοσοκομεία σε Αμερική και Ευρώπη. Η βασική ιδέα αναπτύχθηκε κυρίως στο Johns Hopkins University Research Center for Computer Integrated Surgical Systems and Technology και είναι το πρώτο σύστημα ρομποτικής χειρουργικής που εγκρίθηκε από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων και Υλικών (FDA) για την πραγματοποίηση επεμβάσεων. Είναι ένα προϊόν της Intuitive Surgical, το οποίο συνδυάζει τις λεπτές δεξιότητες του χειρουργού με τη ρομποτική τεχνολογία που ενισχύεται από ηλεκτρονικό υπολογιστή. Διακρίνεται σε τρία τμήματα:

- Το ρομπότ με τους ειδικούς βραχίονες
- Τον ενδοσκοπικό πύργο.
- Τη χειρουργική κονσόλα.

Ο χειρουργός κατευθύνει και συντονίζει το όλο σύστημα μέσω της χειρουργικής κονσόλας, έχοντας μπροστά του μια μεγεθυσμένη και τρισδιάστατη εικόνα του χειρουργικού πεδίου. Η χειρουργική κονσόλα διαθέτει λαβές, όπου τοποθετεί τα δάκτυλά του ο χειρουργός και κινεί τους ειδικούς μοχλούς σαν να χρησιμοποιεί τα χέρια του. Κάθε κίνηση του χειρουργού αναπαράγεται με απόλυτη ακρίβεια και σταθερότητα στο χειρουργικό πεδίο από τους χειρουργικούς βραχίονες του ρομπότ, το οποίο τοποθετείται συνήθως στα αριστερά του ασθενούς. Εκεί βρίσκεται και η ομάδα του χειρουργού.

Ο χειρουργός μέσω ειδικών φακών αντιλαμβάνεται το χειρουργικό πεδίο και συνομιλεί και συνεργάζεται με το ρομπότ και την υπόλοιπη χειρουργική ομάδα. Ο ενδοσκοπικός πύργος ελέγχου περιλαμβάνει δύο video cameras, σύστημα αυτόματης ρύθμισης εικόνας, video monitor υψηλής ευκρίνειας και άλλες χρήσιμες συσκευές. Ο σχεδιασμός του χειρουργικού συστήματος da Vinci ξεκίνησε το 1995 και από το 2000 μέχρι σήμερα χρησιμοποιείται σε περισσότερα από 350 νοσοκομεία παγκοσμίως, ενώ η χρήση του εξαπλώνεται με ταχύτατους ρυθμούς τα τελευταία χρόνια, εξαιτίας των σημαντικών πλεονεκτημάτων του.

Αναλυτικές λεπτομέρειες για την ανάπτυξη των διαφόρων προγενέστερων συστημάτων και για κρίσιμες λειτουργίες θα παρουσιαστούν και στο Κεφάλαιο 11 «Ηλεκτρονικά Αρχεία και υποστήριξη λήψης Ιατρικής Απόφασης στα ΤΕΠ στις ΜΕΘ και στα Χειρουργεία».



Εικόνα 6.51 *. Η διάταξη των τριών συνιστωσών του συστήματος da Vinci σε έναν ενιαίο χειρουργικό χώρο. Η κονσόλα μπορεί να ευρίσκεται σε ξεχωριστό χώρο [82].*

6.10. Οιονεί Χειρουργικά Συστήματα (Λιθοθρυψία, Διεγχειρητική Ακτινοθεραπεία, Αυτόλογη Διεγχειριτική Μετάγγιση Εναιωρήματος Ερυθροκυττάρων κλπ.)

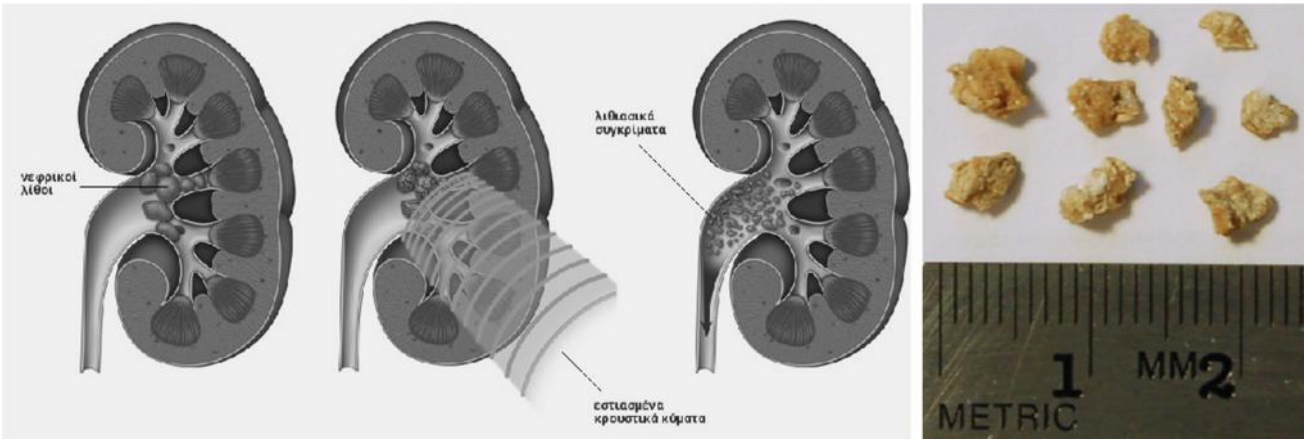
Συχνά αντί των κλασικών χειρουργικών μεθόδων επέμβασης και αφαίρεσης διαφόρων μορφωμάτων (π.χ. λίθων, όγκων κλπ.) χρησιμοποιούμε οιονεί χειρουργικές μεθόδους εξουδετέρωσής τους. Επίσης, μπορεί να ανακτηθούν ασήπτως και να επαναχορηγηθούν π.χ. εναιωρήματα ερυθροκυττάρων, ανακτώμενα από

αιμορραγικά χειρουργικά πεδία. Στη συνέχεια θα εξετάσουμε ενδεικτικά ορισμένες σημαντικές τέτοιες περιπτώσεις.

6.10.1. Λιθοθρυψία

Η Λιθοθρυψία διακρίνεται σε Εξωσωματική Λιθοθρυψία (Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy, ESWL), σε Διαδερμική Νεφρολιθοθρυψία (PerCutaneous NephroLithotripsy, PCNL) και σε Ουρητηροσκόπηση (Ureteroscopy, URS).

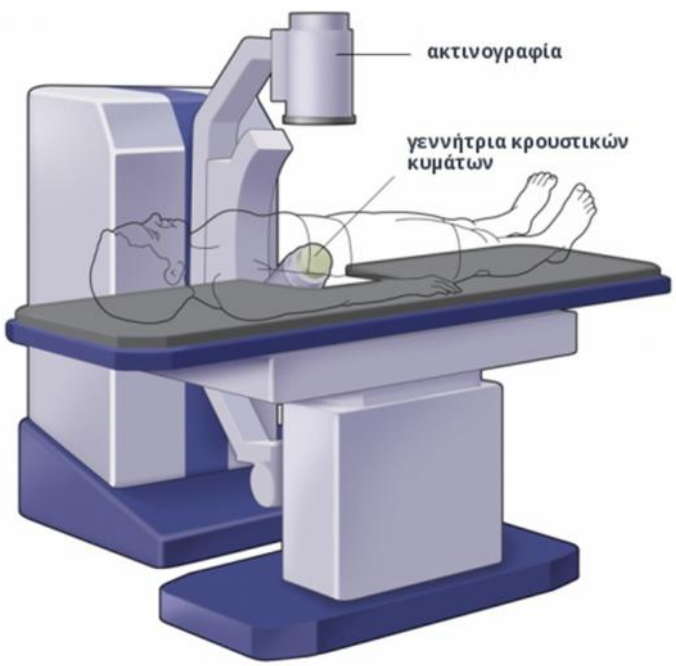
Η Εξωσωματική Λιθοθρυψία γίνεται με ένα μηχάνημα που μπορεί να σπάσει λίθους με παλμούς μηχανικής ενέργειας (ακουστικά κύματα), τοποθετημένο έξω από το σώμα. Για να σπάσει ο λίθος, εστιάζονται τα κρουστικά κύματα στο λίθο, με ακουστικούς φακούς, δια μέσου του δέρματος και των μαλακών ιστών και βαθμιαία η ενέργεια που απορροφάται, τον σπάει σε λιθιασικά συγκρίματα, τα οποία στη συνέχεια απομακρύνονται με τα ούρα. Η ESWL είναι κατάλληλη για πάνω από το 90% του συνόλου των ασθενών και η επιτυχία της εξαρτάται από τη χημική σύνθεση και το μέγεθος του λίθου και και τη φυσική κατάσταση του ασθενούς. Τα πρώτα συστήματα κατασκευάστηκαν τη δεκαετία του ’80 από την εταιρεία κατασκευής αεροσκαφών Dornier και μέσα σε λίγα χρόνια έγινε η βασική θεραπευτική επιλογή.



Εικόνα 6.52 *Εστιασμένα κρουστικά κύματα κατακερματίζουν το λίθο σε συγκρίματα [83]. Δεξιά: Συγκρίματα λίθου Οξαλικού Ασβεστίου [84].*

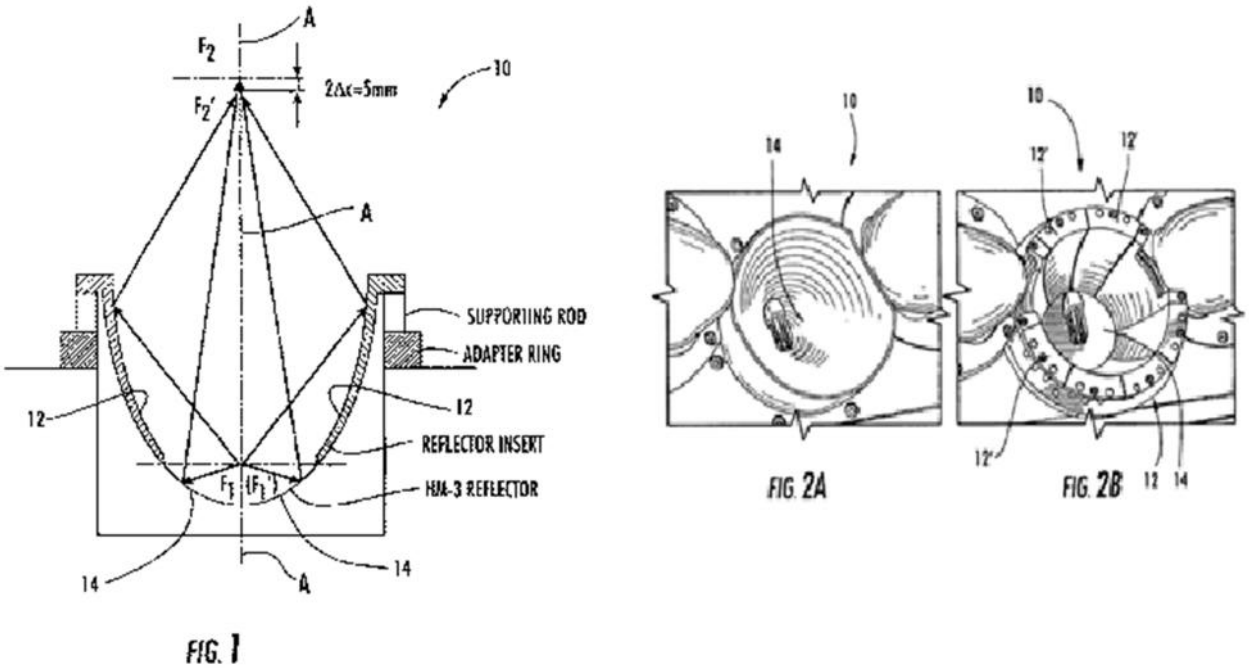
Ο ασθενής τοποθετείται σε ένα χειρουργικό τραπέζι με την οσφυϊκή χώρα τοποθετημένη προς τη γεννήτρια κρουστικών κυμάτων και ο ακριβής εντοπισμός του λίθου γίνεται Ακτινολογικά ή/και με Υπέρηχο. Η συνεδρία της ESWL διαρκεί ~45 λεπτά. Για μεγάλους λίθους απαιτούνται πολλαπλές συνεδρίες. Η ESWL δεν συνιστάται σε περίπτωση:

- Εγκυμοσύνης.
- Αιμορραγικής προδιάθεσης.
- Ύπαρξης μη ελεγχόμενης λοίμωξης.
- Ύπαρξης μη ελεγχόμενης υψηλής αρτηριακής πίεσης ή ανευρύσματος.
- Παχυσαρκίας.
- Ανατομικής απόφραξης της ουροφόρου οδού, κάτω από το λίθο ή στην ουροδόχο κύστη.
- Ο λίθος είναι πολύ σκληρός (π.χ. λίθοι κυστίνης) ή δεν μπορεί να περάσει ο λίθος λόγω του μεγέθους ή της θέσης του.



Εικόνα 6.53 *Σχηματική απόδοση συστήματος Εξωσωματικής Λιθοθρυψίας [85].*

Πλεονεκτήματα της Εξωσωματικής Λιθοθρυψίας είναι ο χαμηλός κίνδυνος επιπλοκών και ότι γενικά δεν χρειάζεται αναισθησία για τον ασθενή. Μειονεκτήματα της Εξωσωματικής Λιθοθρυψίας είναι οτι δεν αφαιρείται ο λίθος, αλλά τα λιθιασικά συγκρίματα του λίθου θα αποβληθούν έπειτα από ημέρες ή εβδομάδες, με την πιθανότητα όμως πρόκλησης κωλικού του νεφρού και το ότι μπορεί να χρειαστούν πολλαπλές συνεδρίες.

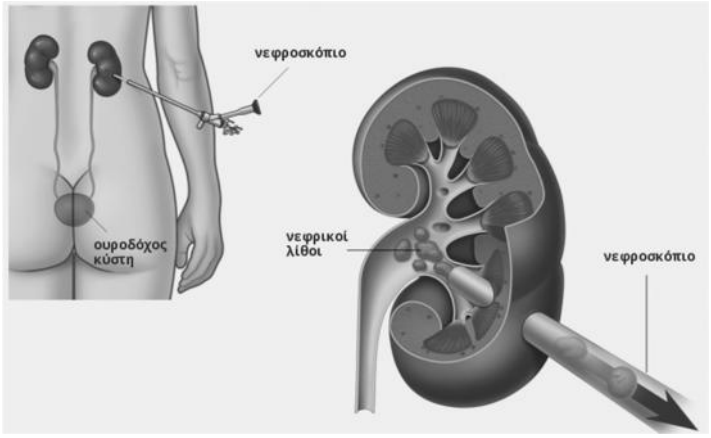


Εικόνα 6.54 *Στο ΔΕ US6770039 παρουσίαζεται μια μέθοδος για την μείωση του τραύματος του ιστού και των αγγείων κατά την εφαρμογή της Εξωσωματικής Λιθοθρυψίας [86].*

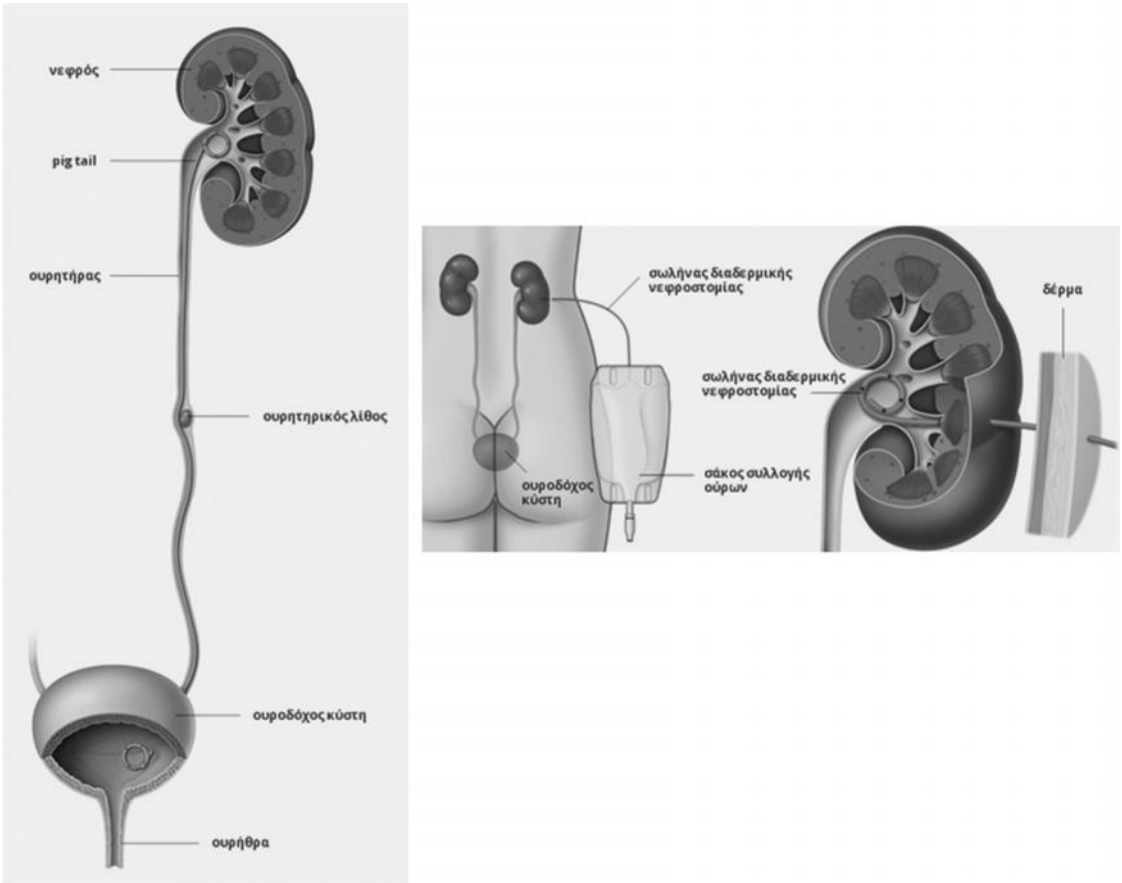
6.10.2. Διαδερμική Νεφρολιθοθρυψία

Η Διαδερμική Νεφρολιθοθρυψία (PCNL) είναι μια χειρουργική επέμβαση, που έχει στόχο την αφαίρεση μεγάλων λίθων απευθείας από τους νεφρούς. Το πλεονέκτημα της είναι, ότι ακόμη και πολύ μεγάλοι λίθοι

αφαιρούνται με μία μόνο επέμβαση. Η PCNL πραγματοποιείται υπό γενική αναισθησία και σε σύγκριση με την Εξωσωματική Λιθοτριψία και την ουρητηροσκόπηση είναι πιο επεμβατική μέθοδος με μεγαλύτερο κίνδυνο επιπλοκών (αιμορραγία και πυρετός). Συνιστάται όταν λίθος είναι μεγαλύτερος από 2 εκατοστά και δεν έχει μετακινηθεί στον ουρητήρα, όταν υπάρχουν περισσότεροι από έναν λίθοι ή όταν ο λίθος είναι πολύ σκληρός. Γίνεται παρακέντηση του νεφρού με βελόνα μέσω του δέρματός και στη συνέχεια διευρύνεται το κανάλι παρακέντησης, ώστε να μπορεί να εισέλθει το νεφροσκόπιο. Ανάλογα με το μέγεθος του λίθου, είτε αφαιρείται ολόκληρος είτε κατακερματίζεται πρώτα σε μικρότερα κομμάτια, με LASER, Υπέρηχο ή με πνευματικό Λιθοτρίπτη πεπιεσμένου αέρα και αφαιρούνται όλα τα λιθιασικά συγκρίματα.



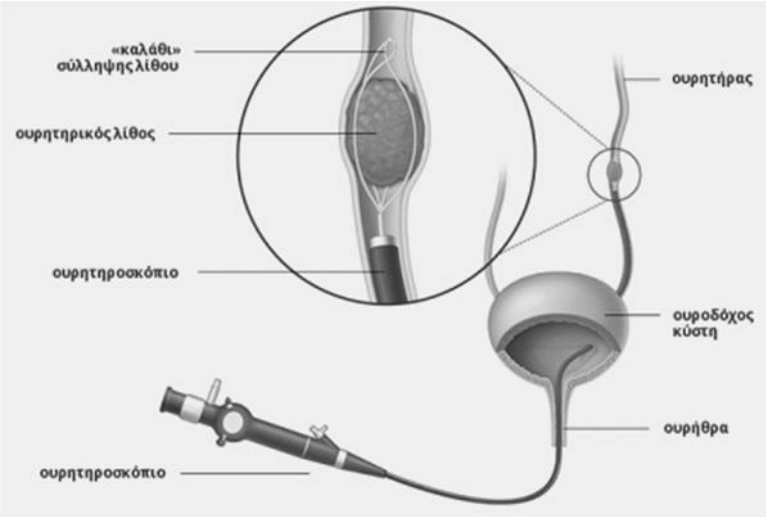
Εικόνα 6.55 *Το νεφροσκόπιο χρησιμοποιείται για την αφαίρεση λίθων απευθείας από τους νεφρούς και τα λιθιασικά συγκρίματα αφαιρούνται σε μια μόνο επέμβαση με τη χρήση του νεφροσκοπίου [87].*



Εικόνα 6.56 *Ένα pig-tail (JJ-stent) εισάγετε για να εξασφαλιστεί η ροή των ούρων μέσω της ουροφόρου οδού. Ένας σωλήνας διαδερμικής νεφροστομίας χρησιμοποιείται για να παροχετεύσει τα ούρα κατευθείαν από το νεφρό στο σάκο συλλογής των ούρων, ή τοποθετείται σωλήνας διαδερμικής νεφροστομίας εντός του νεφρού.*

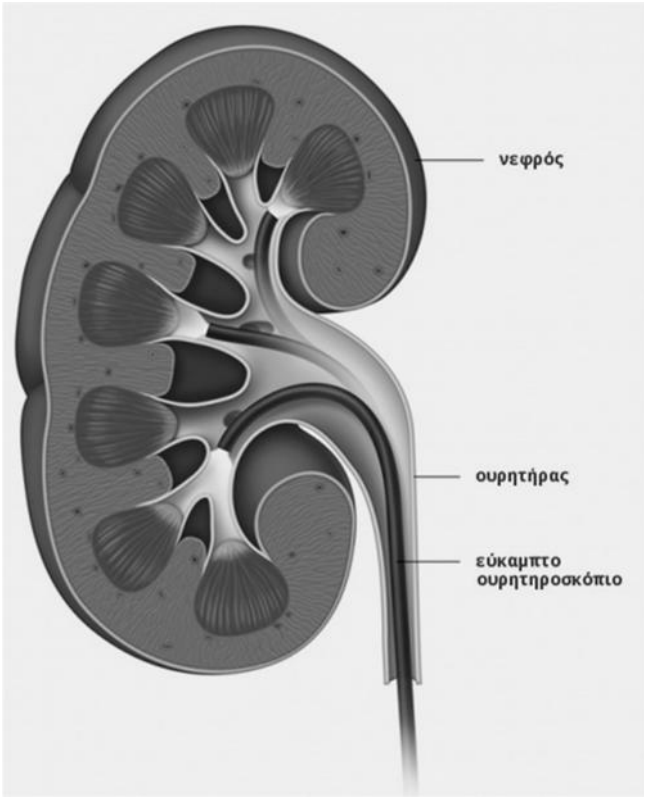
6.10.3. Ουρητηροσκόπηση

Η Ουρητηροσκόπηση (URS) είναι μια μέθοδος θεραπείας της λιθίασης, που γίνεται με τη χρήση ενδοσκοπίων μικρής διαμέτρου. Η URS χρησιμοποιείται συχνά, τα ποσοστά επιτυχίας της είναι πολύ υψηλά και ο κίνδυνος επιπλοκών είναι χαμηλός και γίνεται με γενική ή τοπική αναισθησία. Εισάγεται στην ουροδόχο κύστη ένα άκαμπτο ή εύκαμπτο ουρητηροσκόπιο, διαμέσου της ουρήθρας και ο λίθος αφαιρείται με τη χρήση ειδικού «καλαθιού». Εάν ο λίθος είναι πολύ μεγάλος για να αφαιρεθεί εντελώς, μπορεί να κατακερματιστεί με LASER, Υπέρηχο ή με πνευματικό λιθοτρίπτη πεπιεσμένου αέρα.



Εικόνα 6.57 *Ο λίθος αφαιρείται από τον ουρητήρα με τη χρήση «καλαθιού» σύλληψης [88].*

Οι αντενδείξεις για ουρητηροσκόπηση είναι λίγες. Σε γενικές γραμμές μπορεί να εφαρμοστεί σε κάθε ασθενή που μπορεί να υποβληθεί σε αναισθησία, χωρίς μη θεραπευμένη λοίμωξη ουροποιητικού.



Εικόνα 6.58 *Το εύκαμπτο ουρητηροσκόπιο επιτρέπει την προσέγγιση οπτικά σε οποιοδήποτε σημείο εντός του νεφρού [88].*

6.10.4. Διεγχειρητική Ακτινοθεραπεία

Η Διεγχειρητική Ακτινοθεραπεία (Intra-Operative Radiation Therapy, IORT) εφαρμόζει θεραπευτικά επίπεδα δόσης ακτινοβολίας σε στόχους, όπως καρκινικοί όγκοι, κατά τη διάρκεια μιας χειρουργικής επέμβασης, ενώ η περιοχή είναι εκτεθειμένη. Ο στόχος της IORT είναι να βελτιώσει τα τοπικά ποσοστά ελέγχου του όγκου και της επιβίωσης των ασθενών με διάφορους τύπους καρκίνου.

Η Στοχευμένη Διεγχειρητική Ακτινοθεραπεία είναι μια τεχνική που αναπτύχθηκε από το 1998 για τη θεραπεία της κοίτης του όγκου μετά από ευρεία τοπική εκτομή (ογκεκτομή) του καρκίνου του μαστού.

Τα 5-ετή αποτελέσματα του TARGIT-A, μιας κλινικής δοκιμής, η οποία είχε περιλάβει 3451 ασθενείς και παρουσιάστηκαν το 2012 στο Συνέδριο για τον Καρκίνο του μαστού στο Σαν Αντόνιο του και ότι η παροχή Στοχευμένης Διεγχειρητικής Ακτινοθεραπείας κατά τη στιγμή της ογκεκτομής σε ασθενείς, ηλικίας 45 ετών και άνω, δίνει αποτελέσματα παρόμοια με την κλασική ακτινοθεραπεία του μαστού και μια τάση για χαμηλότερη συνολική θνησιμότητα.

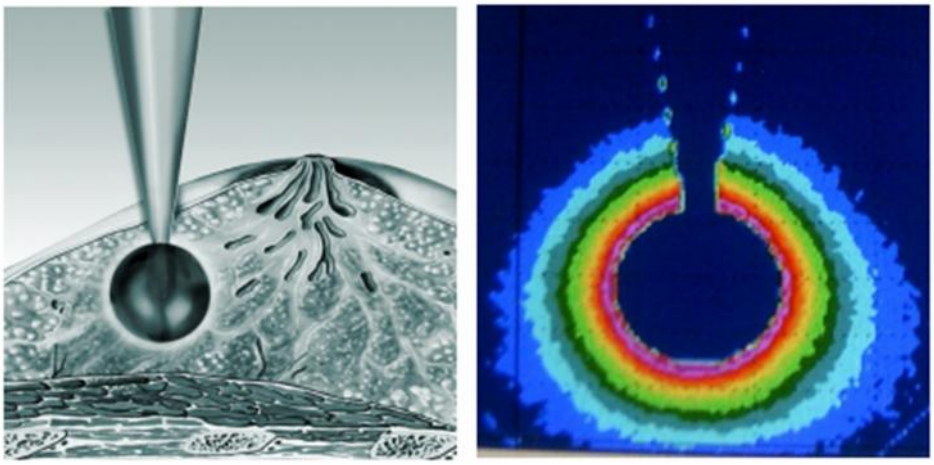
Το σκεπτικό της IORT είναι να δώσει μια εφ’ άπαξ υψηλή δόση ακτινοβολίας, ακριβώς στη στοχευμένη περιοχή, με ελάχιστη έκθεση (< 2-4%) των γύρω ιστών [89], που έχουν εκτοπιστεί ή θωρακισθεί κατά τη διάρκεια της IORT. Οι συμβατικές τεχνικές ακτινοβολίας όπως η Ακτινοθεραπεία Εξωτερικής Δέσμης (EBRT), μετά από χειρουργική αφαίρεση του όγκου έχουν αρκετά μειονεκτήματα.

- Η κοίτη του όγκου όπου πρέπει να εφαρμοστεί η υψηλότερη δόση, συχνά χάνεται, λόγω της πολυπλοκότητας του εντοπισμού της κοιλότητας της πληγής, ακόμη και όταν χρησιμοποιείται σύγχρονη μέθοδος σχεδιασμού ακτινοθεραπεία.
- Επιπλέον, η συνήθης καθυστέρηση μεταξύ της χειρουργικής αφαίρεσης του όγκου και της EBRT, μπορεί να επιτρέψει την αύξηση των υπολειπομένων σμηνών κυττάρων του όγκου.
- Μια άλλη πτυχή είναι ότι το πύον του τραύματος, έχει μια διεγερτική δράση επί των κυττάρων του όγκου, ενώ η IORT βρέθηκε να αναστέλλει τις διεγερτικές επιδράσεις των υγρών της πληγής. [90]

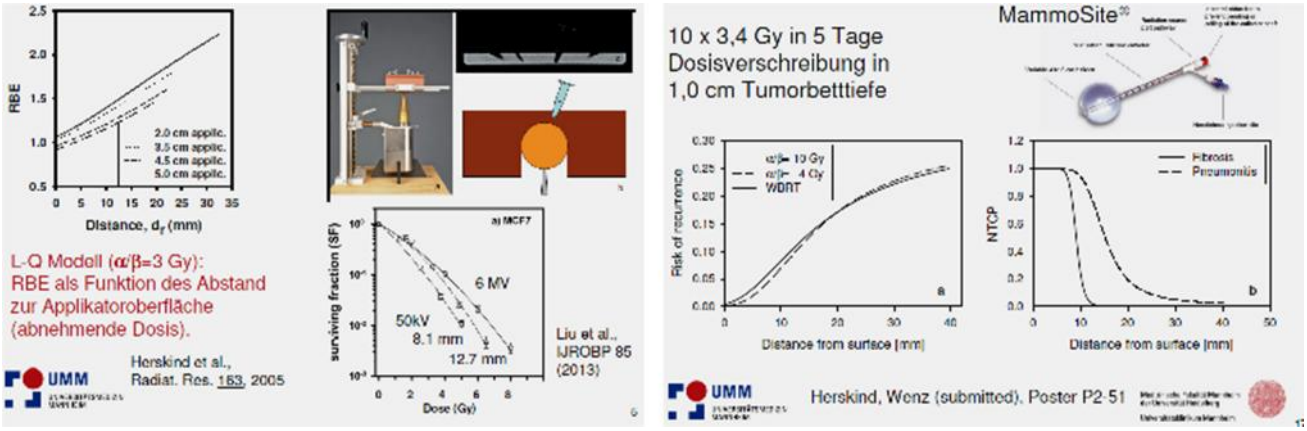
Αυτές οι δυνητικά επιβλαβείς επιδράσεις μπορούν να αποφευχθούν, με τη χορήγηση της ακτινοβολίας με μεγαλύτερη ακρίβεια στους στοχευόμενους ιστούς, που οδηγεί στην άμεση εξουδετέρωση των υπολειμματικών καρκινικών κυττάρων [89].

Η Διεγχειρητική Ακτινοθεραπεία ξεκίνησε με Γραμμικούς Επιταχυντές Ηλεκτρονίων και μεταφορά των ασθενών στο χώρο Ακτινοβόλησης. Αργότερα, διαμορφωθηκαν Χειρουργικές Αίθουσες με Γραμμικό Επιταχυντή (π.χ. Uni- Heideberg, Chirurgie). Στη συνέχεια αναπτύχθηκαν μικρότερα συστήματα ακτινοβόλησης, όπως:

- IORT με 50 kV Ακτινοβολία Χ.
- Ακτινοβόληση με ^{192}Ir 10 x 3,4 Gy σε 5 Ημέρες. Δόση σε 1.0 cm της κοίτης του Όγκου.
- Μικροί επιταχυντές Ηλεκτρονίων, όπως το σύστημα Mobetron®.



Εικόνα 6.59 *IORT με 50 kV Ακτινοβολία Χ. Ανομοιογενής κατανομή D ~ r -3 D, Υψηλή Βιολογική αποτελεσματικότητα, μηδενική αναγέννηση καρκινικών κυττάρων [91].*



Εικόνα 6.60 *Αριστερά: Διάταξη προσδιορισμού της σχετικής βιολογικής αποτελεσματικότητας με IORT με 50 kV. Δεξιά: Ακτινοβόληση με 192Ir 10 x 3,4 Gy σε 5 Ημέρες [91].*

Το Mobetron® είναι ο μόνος φορητός, αυτο-θωρακισμένος γραμμικός επιταχυντής ηλεκτρονίων, με δικό του beam-dump, που έχει σχεδιαστεί για να παρέχει Διεγχειρητική Ακτινοθεραπεία (IORT) σε ασθενείς με καρκίνο, κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Το σύστημα εφευρέθηκε και κατέστη εμπορικά διαθέσιμο το 1997. Το Mobetron έχει αλλάξει την Ακτινοθεραπεία, καθιστώντας δυνατόν να χρησιμοποιηθούν LINAC σε ένα πρότυπο χειρουργείο, χωρίς την ανάγκη για δαπανηρές ανακαινίσεις θωράκιση.

Η πλειονότητα των ιατρικών επιταχυντών χρησιμοποιούν την ζώνη συχνοτήτων S (S – band). Το μέγεθος και το βάρος του επιταχυντή μειώνεται σημαντικά, εάν χρησιμοποιηθούν υψηλότερες συχνότητες, της ζώνης X (X – band).

Με την εφαρμογή της τεχνολογίας X-band μπορεί κανείς να χρησιμοποιήσει ένα μικρότερο μήκος να επιτευχθεί μια ορισμένη ενέργεια της δέσμης των ηλεκτρονίων. Οι λόγοι για αυτό είναι δύο:

- Πρώτον, η σύνθετη αντίσταση βραχυκύκλωσης (shunt) ανά μονάδα μήκους είναι υψηλότερη από εκείνη thw S -band .
- Δεύτερον, η μέγιστη επιτρεπτή ισχύς ηλεκτρικού πεδίου είναι επίσης υψηλότερο.

Η εξάρτηση αυτών των παραμέτρων ενός επιταχυντή από τη συχνότητα, παρατίθενται στον Πίνακα 6.5 που ακολουθεί.

Παράμετρος	**Εξάρτηση από τη Συχνότητα**
Σύνθετη Αντίσταση βραχυκύκλωσης ανά Μονάδα μήκους (r)	$f^{1/2}$
Μέγιστο επιτρεπτό Ηλεκτρικό Πεδίο	$f^{1/2}$
Παράγοντας απώλειας Ραδιοσυχνότητας (Q)	$f^{-1/2}$
Ικανότητα διάχυσης ισχύος της δομής του Επιταχυντή	f^{-1}

Πίνακας 6.5 *Η εξάρτηση των παραμέτρων ενός επιταχυντή από τη συχνότητα [92].*

Ο επιταχυντής αποτελείται από δύο ευθυγραμμισμένα επιταχυντικά τμήματα. Η ενέργεια της δέσμης των ηλεκτρονίων μεταβάλλεται με τη μεταβολή της ισχύος στο δεύτερο τμήμα. Αυτό γίνεται μέσω της τεχνικής της σταδιακής χρήση κινητών βραχυκυκλωτών, οδηγούμενων με κινητήρες, που ελέγχονται από το σύστημα ελέγχου της ενέργειας των ηλεκτρονίων. Έτσι, το Mobetron μπορεί να προσφέρει πολλαπλές ενέργειες ηλεκτρονίων (4 MeV, 6 MeV, 9 MeV και 12 MeV) σε δύο θέσεις ρυθμού δόσης (250 cGy/min και 1000 cGy/min). Η δέσμη ηλεκτρονίων εξέρχεται από τον επιταχυντή, μέσα από ένα λεπτό παράθυρο κενού Τιτανίου.

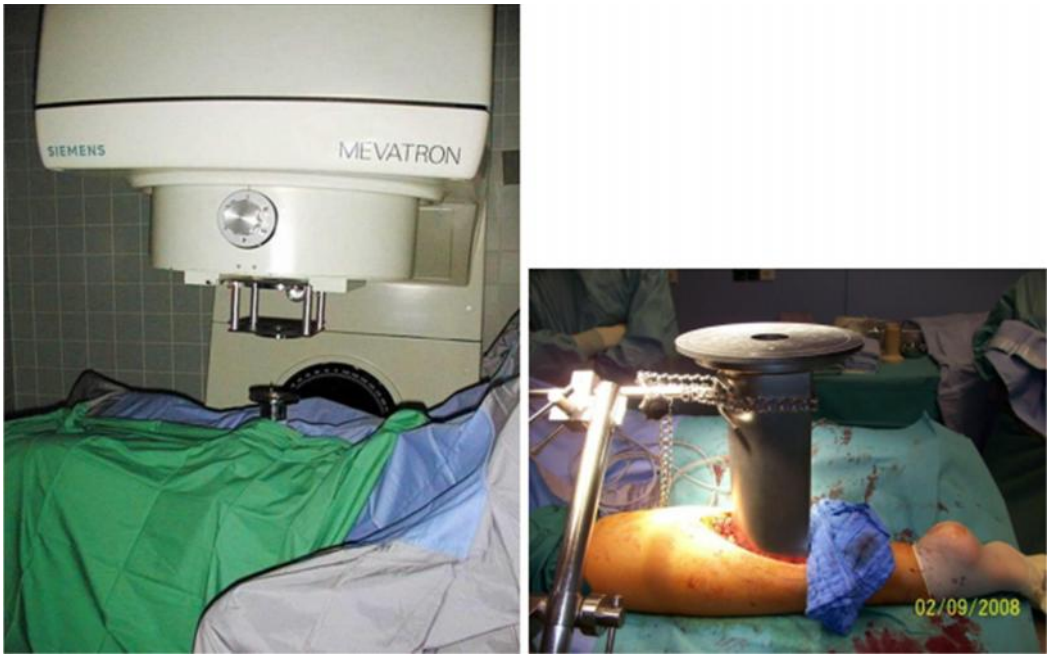
Η κεφαλή θεραπείας του Mobetron φιλοξενεί το γραμμικό επιταχυντή (linac X –band), τη λυχνία Magnetron, το μετασχηματιστή παλμών, τα Φορτία RF, τον κυκλοφορητή, και άλλα κυκλώματα RF. Ένας συμπαγής επιταχυντής επιτρέπει ένα ευρύ φάσμα θεραπειών. Η τεχνολογία των επιταχυντών X-band έχει χρησιμοποιηθεί σε υψηλής ενέργειας ιατρικές και βιομηχανικές εφαρμογές, όπως η Ακτινοθεραπεία.

Η πηγή υψηλής ισχύος RF για το Mobetron (και για τον επιταχυντή CyberKnife) είναι η παλμική magnetron 1.5 MW PM-1100X. Το Εργαστήριο California Tube Laboratory, Inc. κατασκευάζει αυτή τη συντονιζόμενη Magnetron, όπως φαίνεται στην Εικόνα. Άλλες προσπάθειες για την ανάπτυξη πηγών X-band

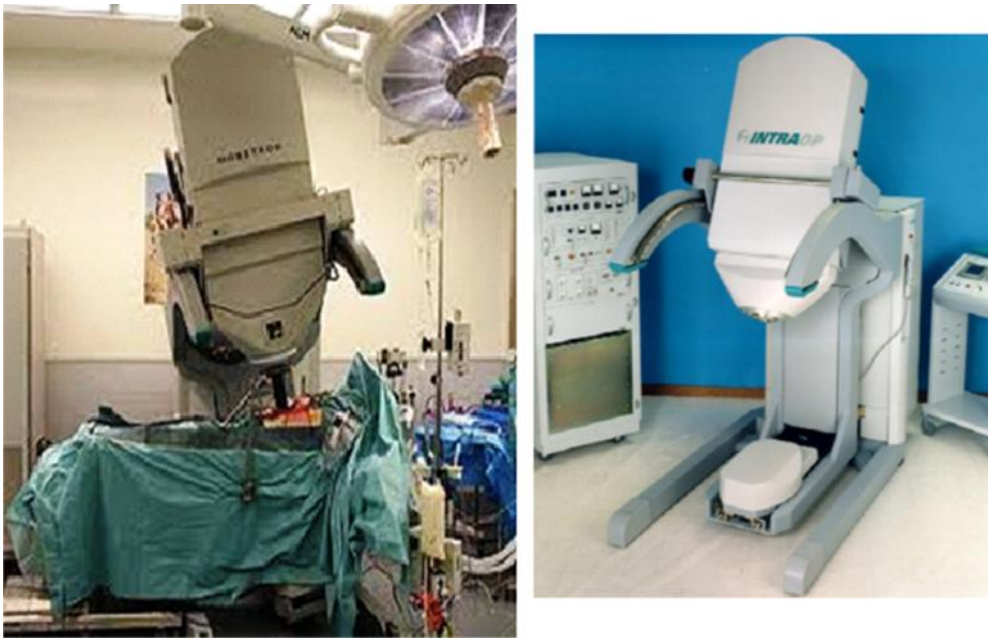
περιλαμβάνουν την συντονιζόμενες 1.5 MW X-band Magnetron, του οίκου E^2V και την 4 MW Klystron από τη Mitsubishi.

Τα πλεονεκτήματα του συστήματος σε σχέση με την κλασική εξωτερική ακτινοθεραπεία είναι τα ακόλουθα:

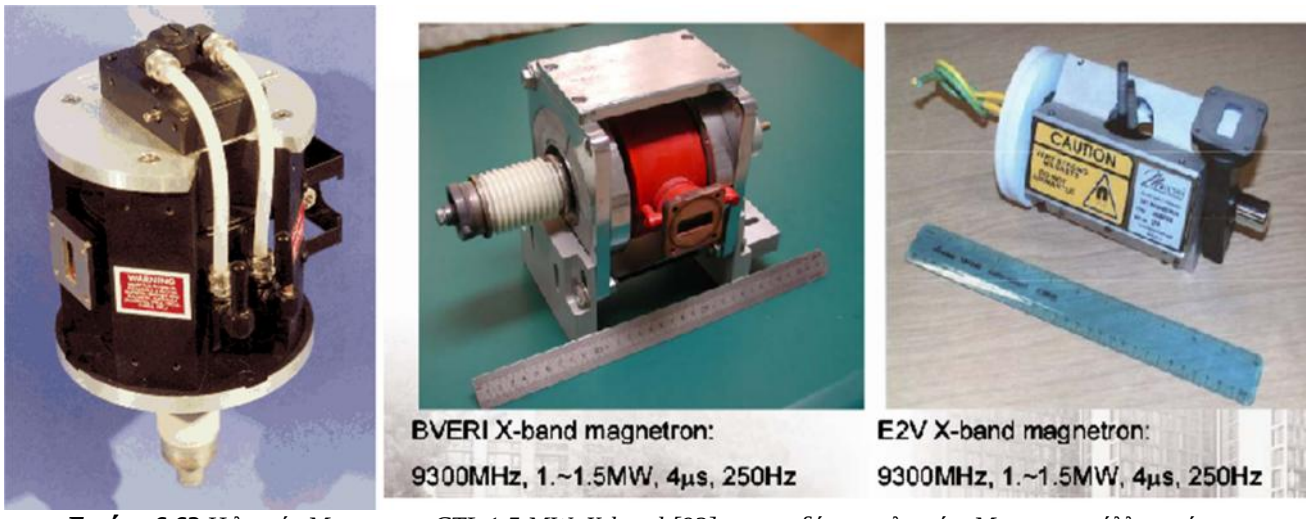
- Βελτίωση της αποτελεσματικότητας: Με την κλασική ακτινοθεραπεία το ποσοστό τοπικής υποτροπής από 30% πέφτει στο ~10% και με την IORT στο 3%.
- Η ακτινοθεραπεία γίνεται στο χειρουργείο με λιγότερη ακτινοβολία και πολύ μεγαλύτερη ακρίβεια.
- Μείωση του κόστους και της διάρκειας της θεραπείας (από 5 εβδομάδες σε 4 min).
- Δεν υπάρχουν εγκαύματα/πόνος μετά τη θεραπεία γιατί το δέρμα δεν ακτινοβολείται.



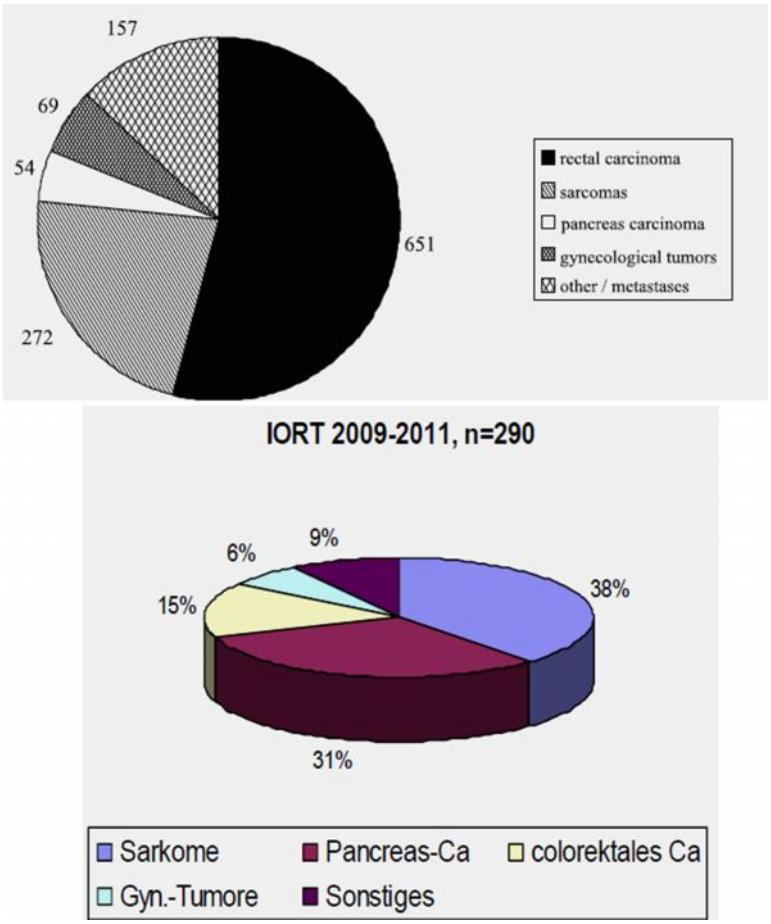
Εικόνα 6.61 *Το χειρουργείο με τον Γραμμικό Επιταχυντή Mevatron (6,8,10,12,15,18 MeV) κατά τη διάρκεια IORT Σαρκώματος στη Χειρουργική Κλινική του Πανεπιστημίου της Χαϊδελβέργης [94].*



Εικόνα 6.62 *Αριστερά: Τυπική διάταξη IORT στο χειρουργείο [95]. Κάτω δεξιά διακρίνεται το ενσωματωμένο "beam-dump" [92].*



Εικόνα 6.63 *Η λυχνία Magnetron CTL 1.5 MW, X-band [92] και ισοδύναμες λυχνίες Magnetron άλλων οίκων.*



Εικόνα 6.64 *Στατιστικά στοιχεία για τη σύνθεση των ασθενών που υπεβλήθησαν σε IORT. Άνω: 1991-2003 (n = 1203) [96]. Κάτω: 2009-2011(n = 290) [94] στην Πανεπιστημιακή Ραδιοογκολογική Κλινική του Πανεπιστημίου της Χαϊδελβέργης.*

6.10.5. Διεγχειρητική (ή μετεγχειρητική) Κυτταρική Διάσωση

Η Διεγχειρητική (ή μετεγχειρητική) Κυτταρική Διάσωση ΔΚΔ (Intra-Operative Cell Salvage, IOCS) εφαρμόζεται στην αίθουσα χειρουργείου ή κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο υπό την ευθύνη των αναισθησιολόγων ή των χειρουργών.

Σε χειρουργικές επεμβάσεις στις οποίες αναμένεται σοβαρή απώλεια αίματος το απωλεσθέν αίμα μπορεί να συλλεγεί και αφού υποστεί κατεργασία να επαναχορηγηθεί στον ασθενή. Η διαδικασία μπορεί να

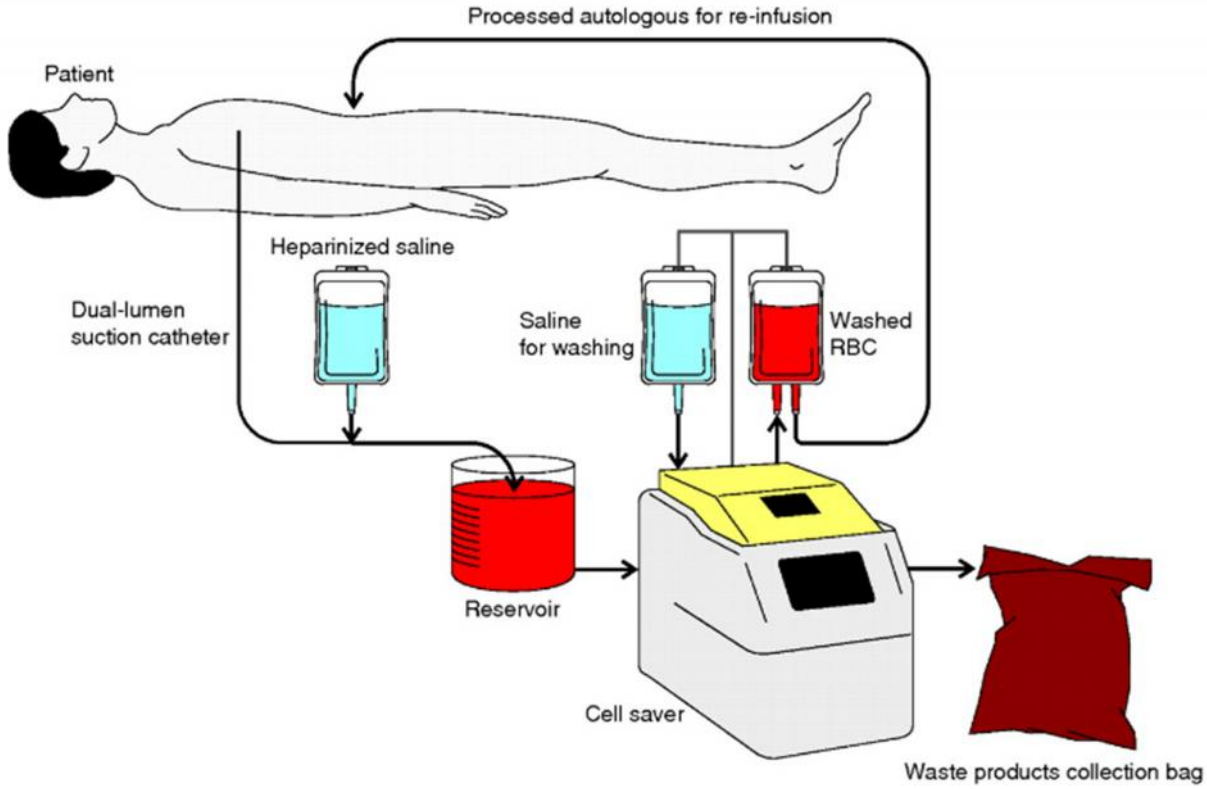
γίνει είτε διεγχειρητικά είτε μετεγχειρητικά ανάλογα με το είδος της επέμβασης. Το διασωθέν αίμα ελαττώνει και σε μερικές περιπτώσεις εκμηδενίζει την ανάγκη σε μετάγγιση αλλογενούς αίματος. Υπάρχουν δύο βασικοί τύποι μηχανημάτων διεγχειρητικής αυτόλογης μετάγγισης.

Ο πρώτος τύπος είναι συνεχούς ή διακοπτόμενης ροής και πραγματοποιεί συλλογή με αναρρόφηση του αίματος που χάνεται από το χειρουργικό πεδίο, με συνεχή προσθήκη αντιπηκτικού (κιτρικών ή ηπαρίνης), φυγοκέντρηση και διαχωρισμός ερυθρών από πλάσμα και τα υπόλοιπα κυτταρικά στοιχεία. Γίνεται «πλύσιμο» των ερυθρών και επανάκτηση τους με φυσιολογικό ορό ως εναιώρημα ερυθροκυττάρων και απόρριψη των υγρών έκπλυσης. Το εναιώρημα ερυθροκυττάρων συλλέγεται σε ασκό και η επαναχορήγηση των ερυθροκυττάρων σε ΕΦ γραμμή πρέπει να ολοκληρωθεί εντός 6 ωρών από την συλλογή. Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες συσκευές ΔΚΔ είναι:

- CATS (Fresenius).
- CellSaver(Haemonetics).
- BRAT(COBE).

Ο δεύτερος τύπος συσκευών μετά τη συλλογή αίματος από το χειρουργικό πεδίο, προχωρεί στη διήθηση και επαναχορήγησή του. Οι συσκευές αυτές πλεονεκτούν διότι επιστρέφουν όλα τα στοιχεία του αίματος (ερυθρά,αιμοπετάλια και παράγοντες πήξης), μειονεκτούν, όμως, διότι μπορεί να περιέχουν δυνητικά τοξικά υπολείμματα, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν υπερπυρεξία υπόταση, μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα κλπ. Ενδεικτικά, τέτοιες συσκευές είναι:

- AUTOVAC (Boehringer).
- Solcotrans Orthopaedic Autotransfusion System.



Εικόνα 6.65 *Διάγραμμα τυποποιημένου κυκλώματος ΔΚΔ [98].*

Οι Ενδείξεις εφαρμογής διεγχειρητικής κυτταρικής διάσωσης είναι συνήθως [99]:

- Επεμβάσεις με μεγάλη διεγχειρητική απώλεια αίματος ≥ 1000 ml η >20% του όγκου αίματος (ορθοπεδικές, καρδιοχειρουργικές ,πολλαπλά τραύματα κλπ.
- Ασθενείς με πολλαπλά αντισώματα ή σπάνιες ομάδες αίματος.
- Ασθενείς που δεν αποδέχονται τη μετάγγιση αλλογενούς αίματος.

Οι σχετικές αντενδείξεις εφαρμογής διεγχειρητικής κυτταρικής διάσωσης είναι [99]:

- Δυνητική αναρρόφηση νεοπλασματικών κυττάρων (Προφύλαξη: Χρήση φίλτρων Λευκαφαίρεσης και γ-Ακτινοβόληση).
- Η παρουσία λοίμωξης (Προφύλαξη: Χρήση αντιβιοτικών, είτε στο αντιπηκτικό, είτε απευθείας χορήγηση στον ασθενή).
- Η παρουσία ασκιτικού η αμνιακού υγρού στο χειρουργικό πεδίο, που μπορεί να προκαλέσει εμβολή είτε ΔΕΠ (Προφύλαξη: Χρήση φίλτρων λευκαφαίρεσης).
- Δρεπανοκυτταρική νόσος.
- Χρήση τοπικών αιμοστατικών υλικών ή τοπικών αντισηπτικών, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν αιμόλυση των ερυθρών (Προφύλαξη: Η διαδικασία της φυγοκέντρησης και της πλύσης συνήθως τα αποκρίνει).

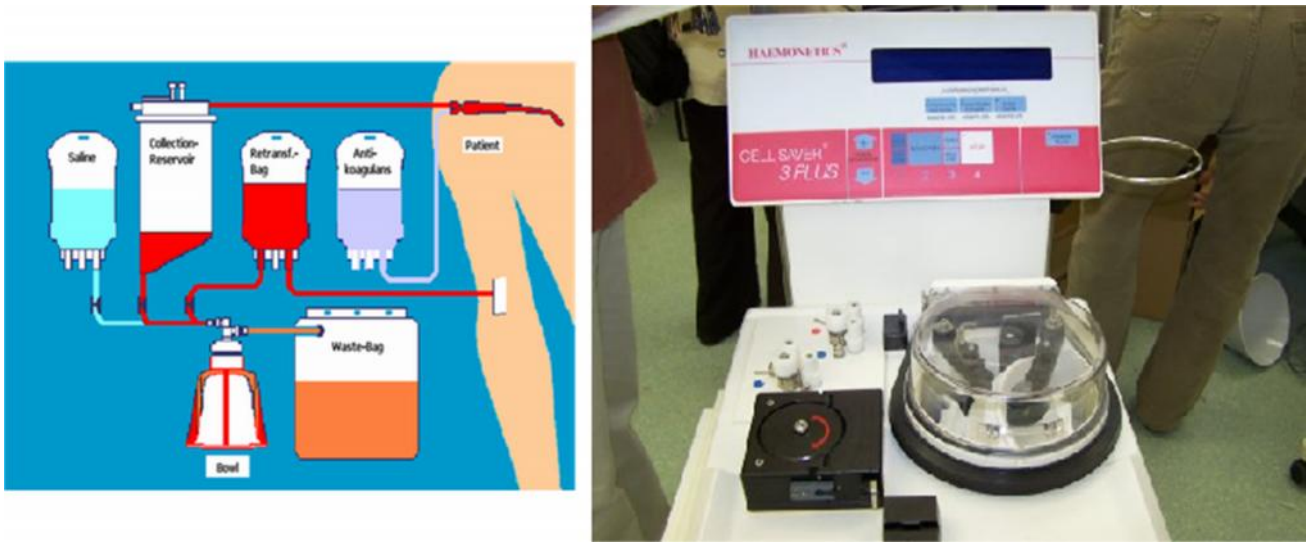
Εικόνα 6.66 *Τυπική διάταξη και διαδικασία Διεγχειρητικής Κυτταρικής Διάσωσης [99].*

Τα πλεονεκτήματα της ΔΚΔ είναι [99]:

- Ελάττωση της χρήσης αλλογενούς αίματος έως 42%.
- Κατάλληλη και για προγραμματισμένα και για επείγοντα χειρουργεία με μεγάλες απώλειες αίματος.
- Ελάττωση διαδικαστικών λαθών κατά τη χορήγηση (χορήγηση λάθος αίματος).
- Ελάττωση των λοιμωδών και ανοσολογικών επιπλοκών των μεταγγίσεων.
- Καλλίτερη απόδοση O_2 στους ιστούς (φρέσκο αίμα).
- Μπορεί (ενδεχομένως) να γίνει αποδεκτή η εφαρμογή της μεθόδου σε μάρτυρες του Ιεχωβά.

Τα μειονεκτήματα της ΔΚΔ είναι [99]:

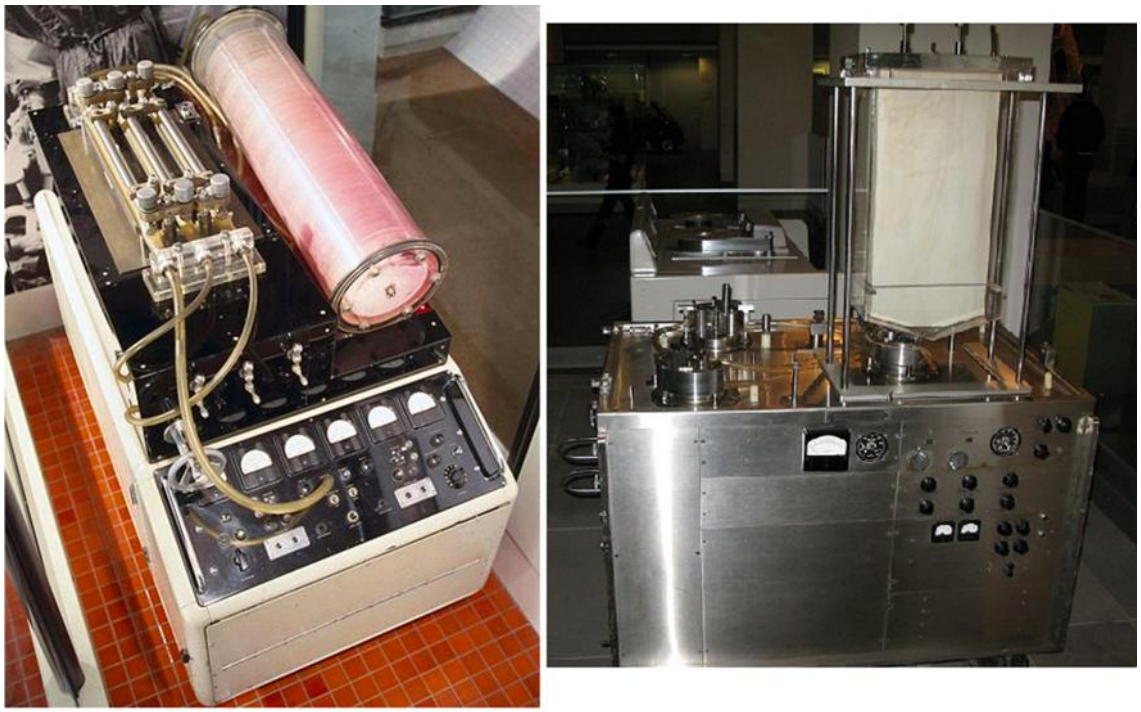
- Υψηλό κόστος μηχανημάτων (αποδοτικό μόνον σε Χ/Κ τμήματα με μεγάλες αιμορραγικές επεμβάσεις).
- Ανάγκη εκπαίδευσης του προσωπικού στην χρήση των μηχανημάτων.
- Κίνδυνος αιμόλυσης, λιπώδους εμβολής (Προφύλαξη: Απαραίτητη η χρήση φίλτρων και η χρήση αισθητήρα αιμόλυσης).
- Πιθανότητα επιμόλυνσης από το Χ/Κ πεδίο (Προφύλαξη: Χορήγηση του διασωθέντος αίματος σε 6 ώρες από την συλλογή, χρήση αντιβιοτικών).
- Διαταραχές αιμόστασης (ιδιαίτερα σε μεγάλες απώλειες > 3 lt) διότι διασώζονται μόνον ερυθρά και όχι πλάσμα και αιμοπετάλια.



Εικόνα 6.67 *Η αρχή λειτουργίας των διατάξεων ΔΚΔ είναι η Διάφορική Φυγοκέντρηση. Οι συσκευές πραγματοποιούν αυτοματοποιημένα, με ασφάλεια και ταχύτητα την «χειροκίνητη» διαδικασία που γίνεται στη ρουτίνα της Αιμοδοσίας [100].*

6.11. Διεγχειρητική εξωσωματική υποκατάσταση Καρδιοπνευμονικών Λειτουργιών

Τα συστήματα διεγχειρητικής εξωσωματικής υποκατάστασης των Καρδιοπνευμονικών Λειτουργιών (Μηχανή εξωσωματικής κυκλοφορίας, Cardiopulmonary bypass, CPB) αντικαθιστούν προσωρινά τη λειτουργία της καρδιάς και των πνευμόνων, κατά τη διάρκεια καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων. Υπάρχουν και άλλα συστήματα για την μεσοπρόθεσμη υποβοήθηση ή υποκατάσταση της των Καρδιοπνευμονικών Λειτουργιών, που εκφεύγουν του σκοπού του παρόντος διδακτικού βοηθήματος.

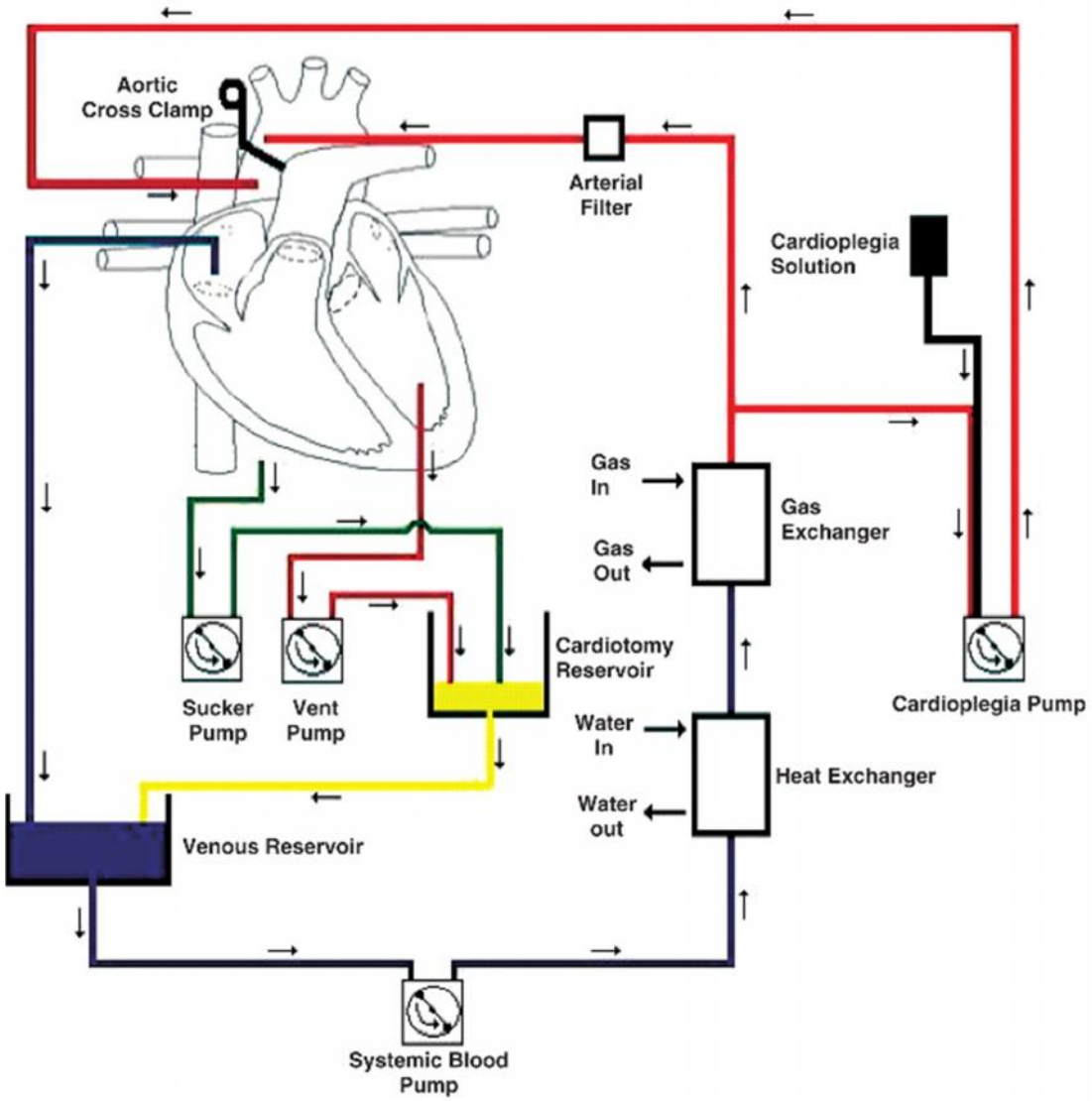


Εικόνα 6.68 *Ιστορικές φωτογραφίες δύο εκ των πρωτοπόρων συστημάτων εξωσωματικής κυκλοφορίας, που λειτούργησαν στο Λονδίνο κατά την περίοδο 1955-1960 [101], [102].*

Το σύστημα επιτελεί τη λειτουργία της προώθησης του αίματος στην κυκλοφορία και της ανταλλαγής των αερίων. Στον όρο κύκλωμα της εξωσωματικής κυκλοφορίας ή καρδιο-πνευμονική παράκαμψη περιλαμβάνεται το σύνολο των τεχνητών στοιχείων που απάγουν το φλεβικό αίμα από τον οργανισμό, το

οξυγονώνουν και στη συνέχεια το προωθούν στην κυκλοφορία. Το κύκλωμα επομένως, ξεκινά και καταλήγει στον ασθενή [103].

Τα βασικά στοιχεία που αποτελούν το κύκλωμα της εξωσωματικής κυκλοφορίας ή συνδέονται με αυτό αναφέρονται ακολούθως [103].



Εικόνα 6.69 *Σχηματικό διάγραμμα ενός «κλειστού» κυκλώματος Εξωσωματικής Κυκλοφορίας για την Καρδιοπνευμονική Παράκαμψη και Υποκατάσταση [104]*

Κυρίως κύκλωμα της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης

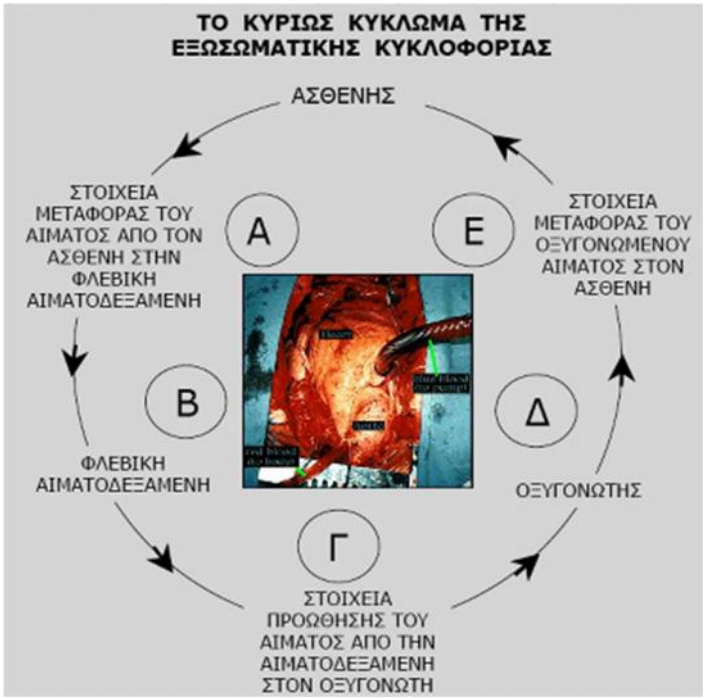
- Στοιχεία που διοχετεύουν το αίμα από τον ασθενή στη φλεβική δεξαμενή (φλεβική κάνουλα, φλεβική γραμμή, ρύγχη αναρρόφησης, καθετήρας, γραμμές αναρρόφησης, αντλίες αναρρόφησης κλπ.)
- Φλεβική δεξαμενή.
- Στοιχεία που προωθούν το αίμα από την φλεβική αιματοδεξαμενή στον Οξυγονωτή (γραμμή, αρτηριακή αντλία).
- Οξυγονωτής.
- Στοιχεία που διοχετεύουν το οξυγονωμένο αίμα από τον Οξυγονωτή στον ασθενή (γραμμή, αρτηριακή κάνουλα).

Συστήματα συνδεμένα με το κυρίως κύκλωμα

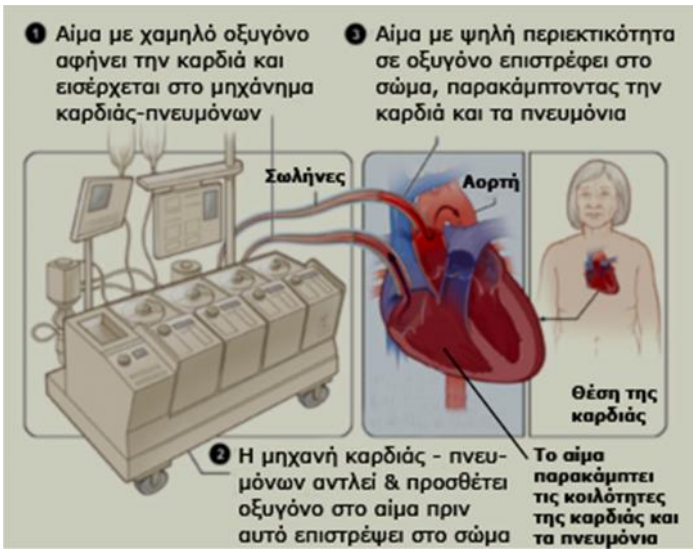
- Θερμορυθμιστικό σύστημα (θερμοψυκτική μηχανή, σωλήνες μεταφοράς του νερού, εναλλάκτης θερμότητας ενσωματωμένος στον οξυγονωτή).
- Σύστημα χορήγησης καρδιοπληγίας (σάκος καρδιοπληγίας, μείκτης αιματικής καρδιοπληγίας, γραμμές μεταφοράς καρδιοπληγίας και αίματος, σύστημα ψύξης της καρδιοπληγίας, αντλία προώθησης της καρδιοπληγίας, καθετήρας καρδιοπληγίας)
- Σύστημα χορήγησης μείγματος οξυγόνου/αέρα (μίκτης αεριών, συσκευή χορήγησης αερίου μίγματος, σωλήνες προσαγωγής αέρα και οξυγόνου, σωλήνας χορήγησης του μείγματος στον οξυγονωτή).

Στοιχεία ασφάλειας και ελέγχου του κυκλώματος

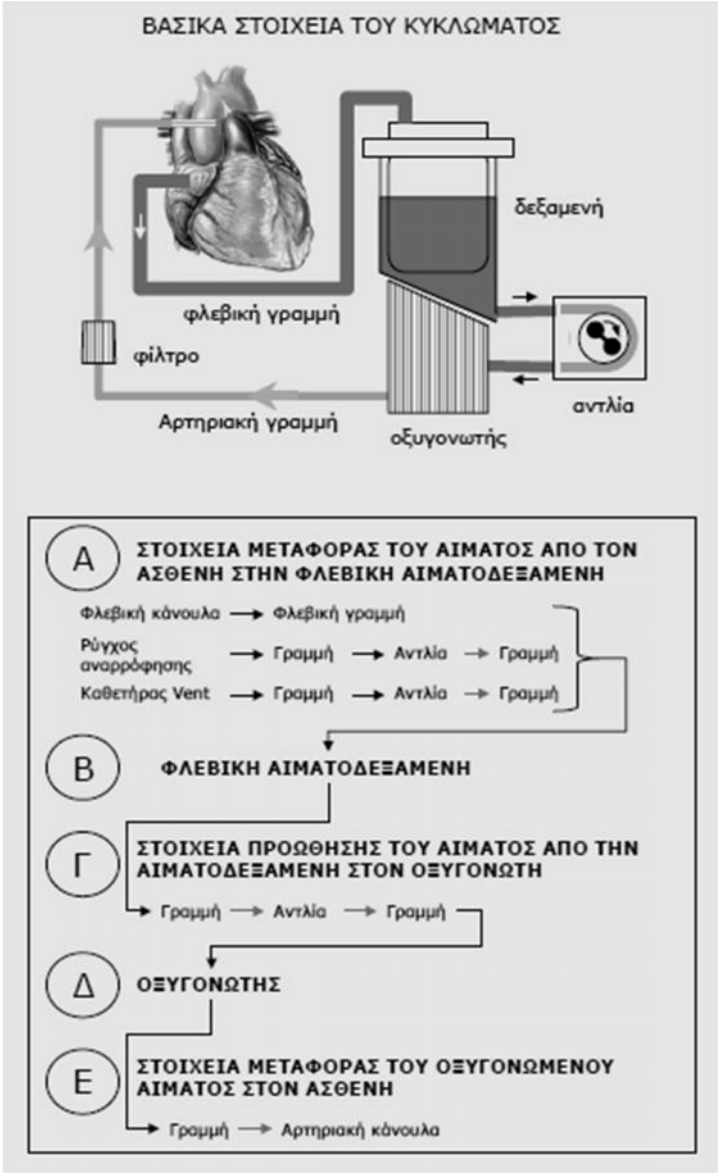
- Φίλτρα
- Βαλβίδες
- Κυκλώματα εσωτερικής κυκλοφορίας
- Αισθητήρες ελέγχου και συναγερμού.



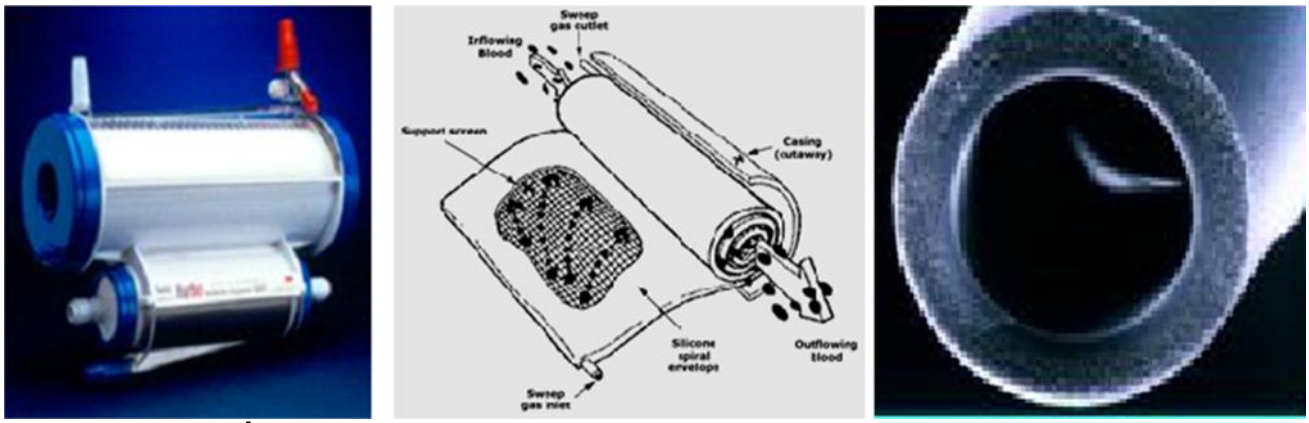
Εικόνα 6.70 *Σχηματική αναπαράσταση του κυρίως κυκλώματος Εξωσωματικής Κυκλοφορίας [103].*



Εικόνα 6.71 *Απλοποιημένη αναπαράσταση της διαδικασίας Καρδιοπνευμονικής Παράκαμψης και Υποκατάστασης [105].*



Εικόνα 6.72 *Τα βασικά στοιχεία του Κυκλώματος Καρδιοπνευμονικής Παράκαμψης [103].*



Εικόνα 6.73 *Αριστερά: Οξυγονωτής. Μέσο: Η Δομή του. Δεξιά: Τομή του Οξυγονωτή.*

Ο οξυγονωτής είναι η συνιστώσα που χρησιμεύει ως «υποκατάστατο πνεύμονα» και είναι σχεδιασμένο για να εκθέτει το αίμα στο οξυγόνο. Είναι μια ημιπερατή μεμβράνη βασισμένη στο Πυρίτιο (Σιλικονούχος),

επιφάνειας ~ 4 m^2 διαπερατή από τα αέρια, αλλά όχι από το αίμα. Το αίμα ρέει από τη μία πλευρά της μεμβράνης, ενώ το οξυγόνο από την άλλη.

Ο ρυθμός προσθήκης οξυγόνου, είναι παρόμοιος με αυτόν της κανονικής αναπνοής. Η ροή του αίματος σε ένα οξυγονωτή είναι ~ 3 - 5 l/min και η ροή του αερίου είναι μεταξύ του 40-60% της ροής του αίματος. Η μερική πίεση του οξυγόνου είναι ~ 65 %. Προστίθεται CO_2 στο μείγμα αερίων, για να συνεχίσει να λειτουργεί κανονικά η ανάδραση στάθμης CO_2 και ενεργοποίησης του αναπνευστικού κέντρου και μετά την καρδιακή πάυση.

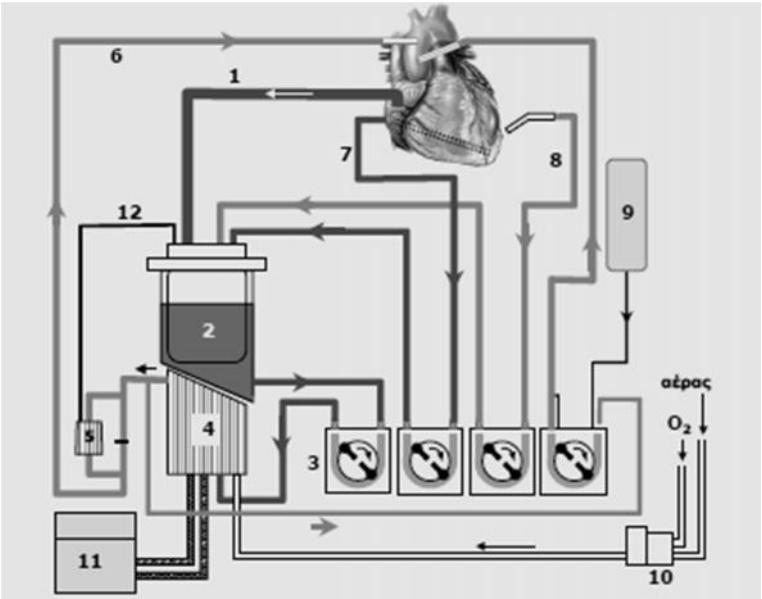
Καθώς το αίμα περνάει διαμέσου του οξυγονωτή, το αίμα έρχεται σε στενή επαφή με τις επιφάνειες των λεπτών «τυλιγμένων» μεμβρανών της συσκευής. Αέριο O_2 παραδίδεται στη διεπαφή μεταξύ του αίματος και της συσκευής, επιτρέποντας στα ερυθρά αιμοσφαίρια του αίματος, να απορροφούν άμεσα μόρια O_2.

Εικόνα 6.74 *Τα βασικά στοιχεία που είναι συνδεδεμένα στο κύκλωμα Εξωσωματικής Κυκλοφορίας [103].*

Η άριστη παροχή καρδιοπληγίας για την επαγωγή και διατήρηση της καρδιακής παύσης είναι θεμελιώδης για την προστασία του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων.

Συνήθως χρησιμοποιείται η ενδοστεφανιαία ή ενδοαορτική χορήγηση καρδιοπληγίας (ορθόδρομη καρδιοπληγία), η οποία βασίζεται στην ορθόδρομη ροή μέσω των επικαρδιακών στεφανιαίων αρτηριών για την άρδευση του μυοκαρδίου [108].

Τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον για τις φλεβικές οδούς χορήγησης καρδιοπληγίας αναζωπυρώθηκε, δηλαδή την ανάδρομη παροχή μέσω των καρδιακών φλεβών. Ο κοινός στόχος αυτών των δύο διαφορετικών προσεγγίσεων είναι η επίτευξη ικανοποιητικής ψύξης και η παροχή θρεπτικού υποστρώματος στα κύτταρα του μυοκαρδίου. Παραδόξως μέχρι σήμερα δεν γνωρίζουμε πλήρως τις ανατομικές και λειτουργικές διαφορές του αρτηριακού και φλεβικού καρδιακού δικτύου βάσει των οποίων παρατηρούνται διαφοροποιήσεις στην ψύξη και στην παροχή θρεπτικών συστατικών στο μυοκάρδιο χρησιμοποιώντας τη μια ή την άλλη οδό. Επιπροσθέτως, παρατηρούνται διαφορές στην περιοχική κατανομή της καρδιοπληγίας σε συνάρτηση με την οδό χορήγησης ειδικά στις περιπτώσεις σημαντικής στεφανιαίας νόσου. Στην κλινική πράξη αυτές οι διαφορές στη φυσιολογία και στην κατανομή των ροών έχουν σημαντικές επιπτώσεις στην επιλογή της βέλτιστης οδού χορήγησης του καρδιοπληγικού διαλύματος.



Σχηματική απεικόνιση του κυκλώματος

1. Φλεβική γραμμή	7. Γραμμή Vent
2. Φλεβική αιματοδεξαμενή	8. Αναρρόφηση
3. Αντλίες	9. Σάκος καρδιοπληγίας
4. Οξυγονωτής	10. Ροόμετρο/μίκτης αερίων
5. Αρτηριακό φίλτρο	11. Μηχανή ψύξης/θέρμανσης
6. Αρτηριακή γραμμή	12. Γραμμή εσωτερικής κυκλοφορίας

Εικόνα 6.75 *Σχηματική αναπαράσταση και ορισμός των 12 σημαντικώτερων συνιστωσών του Συστήματος Καρδιοπνευμονικής Παράκαμψης [103].*

Εικόνα 6.76 *Μια (από τις 4) τυπική Περισταλτική Αντλία του Συστήματος Καρδιοπνευμο-νικής Παράκαμψης η οποία αποτελεί τον πυρήνα του όλου συστήματος [109].*

Τα Συστήματα Καρδιοπνευμονικής Παράκαμψης χρησιμοποιούν τυπικά υψηλής ποιότητας Περισταλτικές Αντλίες. Οι σωλήνες που χρησιμοποιούνται στο κύκλωμα της καρδιο-πνευμονικής παράκαμψης θα πρέπει να έχουν τα ακόλουθα χαρακτηριστικά [103]:

- Να είναι διαφανείς ώστε να εντοπίζονται οι φυσαλίδες του αέρα.
- Να είναι ευλύγιστοι και να μη δημιουργούν εύκολα γωνίες με την κάμψη, μέσα στο στρόφαλο της Περισταλτικής Αντλίας.
- Τα τοιχώματα θα πρέπει να έχουν τη δυνατότητα επαναφοράς στην αρχική τους θέση μετά από συμπίεση ή σύγκλειση με λαβίδες.
- Η επιφάνεια των σωλήνων θα πρέπει να είναι αδιάβροχη, στεγανή και ομαλή.
- Οι σωλήνες πρέπει να είναι ανθεκτικοί ώστε να μπορούν να αντέχουν μεγάλες πιέσεις (500-700 mm Hg) χωρίς να διατείνονται.
- Τα υλικά κατασκευής θα πρέπει να είναι ατοξικά για να περιορίζεται στο ελάχιστο δυνατό η φλεγμονώδης αντίδραση από την επαφή του αίματος με την ξένη προς τον οργανισμό επιφάνεια.
- Η σύσταση και η λειτουργικότητα δεν θα πρέπει να αλλοιώνονται με τις μεταβολές της θερμοκρασίας.
- Τα υλικά κατασκευής θα πρέπει να είναι τέτοια ώστε να αποφεύγεται η μετάβαση χημικών ουσιών προς το αίμα.
- Να αποφεύγεται το φαινόμενο του αποπολυμερισμού του υλικού κατασκευής των σωλήνων, που προκαλεί την απόσπαση και απελευθέρωση θραυσμάτων μεγαλομορίων (ολιγομερή) πλαστικού, όταν εφαρμόζεται διαρκής μηχανική τάση στους σωλήνες.

Εικόνα 6.77 *Ένα ολοκληρωμένο και σύγχρονο σύστημα εξωσωματικής κυκλοφορίας [110].*

Σήμερα, οι σωλήνες που διαθέτουν τα χαρακτηριστικά αυτά και χρησιμοποιούνται συχνότερα στην κλινική πράξη είναι εκείνοι από Πολυχλωροβινύλιο (PVC), που το υλικό τους σταθεροποιείται με ειδικά οργανικά έλαια (plasticizers).

Οι σωλήνες σιλικόνης, οι οποίες επίσης χρησιμοποιούνται (κυρίως στο εσωτερικό των αντλιών), αντέχουν καλύτερα τις μηχανικές πιέσεις της αντλίας, εξασφαλίζοντας έτσι ένα πιο «αληθή» όγκο παλμού, αλλά που δεν έχουν την απαιτούμενη σταθερότητα στις θερμικές μεταβολές και υπόκεινται στο φαινόμενο του αποπολυμερισμού της Οξυγονο-Πυριτικής αλυσίδας, μετά από μακρόχρονη χρήση.

Οι σωλήνες PVC είναι διαφανείς, σταθεροί στις μεταβολές της θερμοκρασίας και επανέρχονται καλύτερα στην αρχική τους θέση μετά από μηχανική παραμόρφωση (αυξημένη ελαστικότητα). Έχουν όμως το μειονέκτημα να είναι σκληροί στη σύσταση και έτσι δεν έχουν μεγάλη αντοχή και διάρκεια στη συμπίεση που δημιουργείται με την περισταλτική αντλία.

Οι σωλήνες PVC και σιλικόνης λόγω της χημικής τους σύστασης, είναι αρνητικά φορτισμένοι και έτσι συνδέονται σχετικά εύκολα με τις θετικά φορτισμένες πρωτεΐνες του αίματος. Η σύνδεση αυτή των πρωτεϊνών και η επακόλουθη αποδόμησή τους, αποτελεί την παθολογική βάση της αντίδρασης του οργανισμού στην εξωσωματική κυκλοφορία. Η επικάλυψη των σωλήνων και της μεμβράνης του Οξυγονωτή με ειδικές βιοσυμβατές ουσίες, αποτελεί αντικείμενο συνεχούς έρευνας στο πεδίο των Βιοϋλικών.

Εικόνα 6.78 *Διεγχειρητική χρήση και επίβλεψη του συστήματος [111].*

6.12. Η Ασφάλεια των Ασθενών και του Προσωπικού στα Χειρουργεία, στις ΜΕΘ και στα ΤΕΠ

Τα χειρουργεία αλλά και τα Τμήματα Εκτάκτων Περιστατικών (ΤΕΠ) και οι Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), είναι τα πιο «επικίνδυνα» σημεία του νοσοκομείου, γιατί συνυπάρχουν μονίμως όλοι οι τύποι κινδύνων στους οποίους είναι δυνατό να εκτεθούν οι ασθενείς και το προσωπικο. Συγκεκριμένα στα Τμήματα αυτά αντιμετωπίζουμε θέματα:

- Βιολογικής Ασφάλειας.
- Ηλεκτρικής Ασφάλειας.
- Μηχανικής Ασφάλειας.
- Ακτινοπροστασίας
- Πυροποροστασίας.

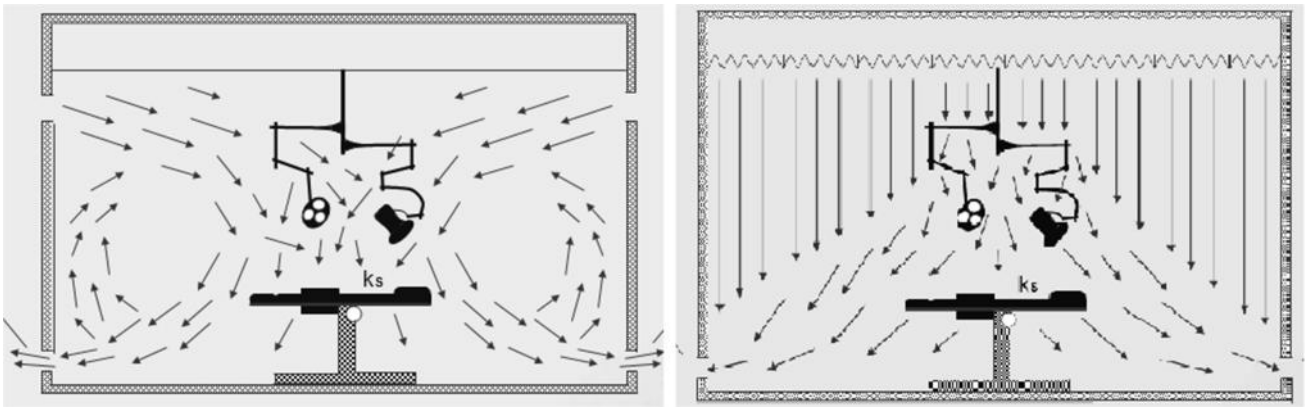
Στη συνέχεια θα δούμε συνοπτικά ορισμένες σηματικές πλευρές της ασφάλειας των ασθενών και του προσωπικού στα χειρουργεία στις ΜΕΘ και στα ΤΕΠ.

6.12.1. Βιολογική Ασφάλεια

Στους πλέον σημαντικούς παράγοντες Βιολογικής Ασφάλειας στα χειρουργεία, στις ΜΕΘ και στα ΤΕΠ, που οδηγούν σε διεγχειρητικές και άλλες παρόμοιες λοιμώξεις, συμπεριλαμβάνονται:

- Το ιστορικό υπερκατανάλωσης αντιβιοτικών πολλών Χ/Κ-ασθενών, στη διάρκεια της ζωής τους, πριν χρειαστεί να βρεθούν στο χειρουργείο.
- Η σχολαστική τήρηση των κανόνων απολύμανσης, αποστείρωσης υλικού και χώρων και η προσωπική προεγχειρητική διαδικασία καθαριότητας και χρήσης αποστειρωμένου ιματισμού του προσωπικού.
- Τρίτος παράγοντας είναι στα άσηπτα χειρουργεία η ύπαρξη διατάξεων αλλαγής αέρα και η ύπαρξη συστημάτων νηματικής ροής (laminar flow systems), πάνω από το χειρουργικό πεδίο του ασθενούς, που αποτρέπουν την συγκέντρωση λοιμογόνων σωματιδίων, πάνω από τα επίπεδα που ορίζονται από το ISO 14644 κατηγορία 5 (Grade A).

Οι παράγοντες αυτοί και άλλοι ειδικότεροι και μικρότερης βαρύτητας επηρεάζουν, θετικά ή αρνητικά τη δημιουργία επαρκώς ασήπτου περιβάλλοντος και εγγυόνται την ασφάλεια των ασθενών (και εμμέσως και του προσωπικού, από κινδύνους λοιμώξεων HBV, HIV, HCV και άλλων ιογενών, βακτηριακών κλπ. παραγόντων). Η διασφάλιση της υψηλής ποιότητας παροχής χειρουργικών υπηρεσιών και η βελτιστοποίηση της απόδοσης του ανθρώπινου δυναμικού, προϋποθέτουν την εξάλειψη των βιολογικών κινδύνων.



Εικόνα 6.79 *Σχηματική αναπαράσταση κλασικής (τυρβώδους) ροής αέρα και νηματικής ροής αέρα σε μία τυπική Χειρουργική αίθουσα. Οι στρόβιλοι παρατείνον την παραμονή σκόνης που συνιστά ιδεώδες όχημα λοιμογόνων παραγόντων [113].*

6.12.2. Ηλεκτρική Ασφάλεια

Ένα σημαντικό και δύσκολο πρόβλημα, που αντιμετωπίζουν τα νοσοκομεία, είναι η δημιουργία ενός ασφαλούς ηλεκτρικού περιβάλλοντος, για τον ασθενή, η ελαχιστοποίηση, δηλαδή, του κινδύνου ηλεκτροπληξίας, εγκαυμάτων, πυρκαγιάς κλπ., οφειλομένων στη χρήση ηλεκτρικών ρευμάτων, κάθε είδους.

Ενώ οι κίνδυνοι ηλεκτροπληξίας, από την εφαρμογή ηλεκτρικής ισχύος, εξωτερικά, είναι γενικά γνωστοί, ελάχιστα είναι γνωστοί οι αντίστοιχοι κίνδυνοι από ρεύματα διαρροής, τα οποία εφαρμόζονται εσωτερικά, δηλαδή, χωρίς τη μεσολάβηση της «Ωμικής Ασπίδας» του δέρματος, π.χ. στη διάρκεια ενός καθετηριασμού, εφαρμογής Ηλεκτροχειρουργικής κλπ.

Σε πολλές περιπτώσεις, εφαρμόζουμε σκόπιμα, για διαγνωστικούς ή θεραπευτικούς σκοπούς, ρεύματα στον ασθενή, όπως:

- Υψίσυχνα ρεύματα, για τη μέτρηση του αναπνευστικού ρυθμού, με τη μέθοδο της μεταβολής της σύνθετης αντίστασης του θώρακα.
- Υψίσυχνα ρεύματα κατά τη χρήση ηλεκτροχειρουργικών διατάξεων ή διατάξεων υπερθερμίας των ιστών.
- Ρεύματα που προκύπτουν από την πόλωση ηλεκτροδίων απαγωγής Βιοηλεκτρικών Σημάτων κλπ.

Επίσης είναι δυνατή η τυχαία διέλευση ηλεκτρικού ρεύματος, λόγω:

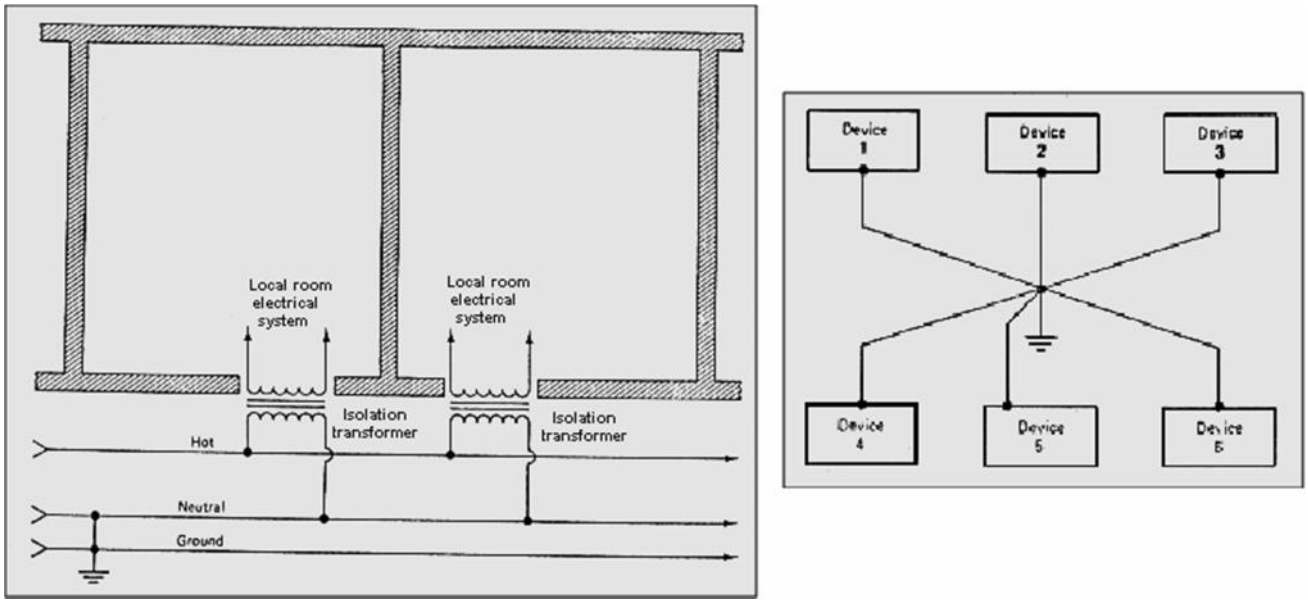
- Βλάβης ή διαρροής της χρησιμοποιούμενης συσκευής.
- Ταυτόχρονης χρήσης άλλων συσκευών, που είναι δυνατόν να προκαλέσουν διαφορές δυναμικού, στο κύκλωμα του ασθενούς.
- Σφάλματος χειρισμού κλπ.
- Γενικά, διακρίνουμε δύο τύπους κινδύνων:

- Μακρο - ηλεκτροπληξίας, δηλαδή, στην περίπτωση ροής του ρεύματος μέσω του σώματος του ασθενούς, π.χ. από χέρι σε χέρι.
- Μικρο - ηλεκτροπληξίας, δηλαδή, στην περίπτωση ροής του ρεύματος κατευθείαν μέσω του καρδιακού τοιχώματος, π.χ. στην περίπτωση καρδιακών καθετήρων, οπότε, πολύ μικρά ρεύματα, μπορούν να προκαλέσουν το θάνατο.

Μολονότι η χρήση ενός συστήματος ελευθέρου γειώσεως ενός απομονωμένου ενισχυτή βελτιώνει την ασφάλεια του ασθενούς, παρουσιάζεται το μειονέκτημα ότι επιτρέπει στον ασθενή να τεθεί σε ένα ενδιάμεσο δυναμικό, ως προς τη γη, το οποίο μπορεί να φθάσει τα 10 - 50 Volts [112]. Επίσης, καθίσταται δυνατή η επαγωγή μεγάλων ηλεκτροστατικών δυναμικών στον ασθενή, που δημιουργούν κάποιους κινδύνους για τον ασθενή και που είναι δυνατόν να υποβαθμίσουν τα βιοηλεκτρικά σήματα, προκαλώντας μετατοπίσεις στη μηδενική γραμμή (baseline).

Για την εξασφάλιση της μέγιστης δυνατής ασφάλειας του ασθενούς απαιτούνται ταυτόχρονα:

- Επαρκής απομόνωση, με επαγωγική ή οπτική ζεύξη.
- Κατάλληλη γείωση των συσκευών, μέσω συστήματος ισοδυναμικών γειώσεων ή χρήση μετασχηματιστών απομόνωσης για την τροφοδοσία των συσκευών, οι οποίες έχονται σε επαφή με τον ασθενή.
- Τακτικοί έλεγχοι για την εξακρίβωση της ακεραιότητας των γειώσεων και της συνολικής τους αντίστασης, καθώς και διαπίστωση της κατάλληλης κατασκευής τους, δηλαδή, του ότι δεν θα υπάρχουν διακόπτες, ασφάλειες, κολλήσεις κλπ.



Εικόνα 6.80 *Αριστερά: Σύστημα ηλεκτρικής απομόνωσης χώρων και προσώπων, κατάληλο για τα ΤΕΠ, τα οποία συχνά έχουν «υγρό» περιβάλλον, μέσω μετασχηματιστών απομόνωσης (220 V: 220 V). Δεξιά: Ισοδυναμικό σύστημα γειώσεων, με πρόσθετους εξωτερικούς αγωγούς γείωσης συσκευών, κλινών κλπ. κατάλληλο για τις ΜΕΘ [113].*

Βασικός κανόνας ασφαλείας των κρισίμων για την ασφάλεια του ασθενούς συσκευών σύμφωνα με τον κανονισμό IEC 60601, είναι η ύπαρξη τουλάχιστον δύο ανεξάρτητων μέσων προστασίας (π.χ. γείωση και απομόνωση), ώστε, όταν το ένα μέσο δεν λειτουργεί (κατάσταση μονής βλάβης, single fault condition), το δεύτερο να παρέχει ικανοποιητική προστασία, μέχρι τον εντοπισμό και την αποκατάσταση της βλάβης του πρώτου μέσου.

6.12.3. Χημική Ασφάλεια

Η Χημική Ασφάλεια αφορά σειρά κινδύνων που προέρχονται από την έκθεση σε δυνητικά βλαπτικούς χημικούς παράγοντες, που χρησιμοποιούνται στα χειρουργεία ή/και στις ΜΕΘ και στα ΤΕΠ και αφορούν κυρίως:

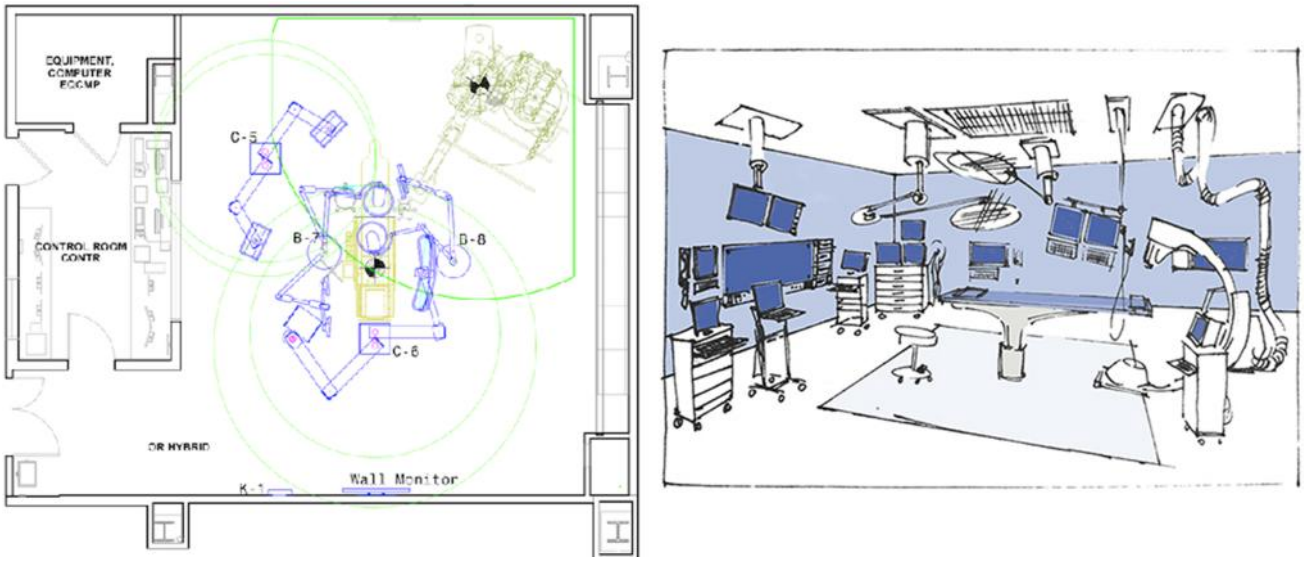
- Αναισθητικούς παράγοντες που διαρρέουν ενδεχομένως από τα αντίστοιχα κυκλώματα Διατάξεων Αναισθησίας (π.χ. N_2O, Σεβοφλουοράνιο, Ισοφλουοράνιο κλπ.) και που μπορούν

να επάγουν σοβαρά προβλήματα (π.χ. Χημειογενή Τερατογένεση επί εγκύων εργαζομένων, στις πρώτες εβδομάδες κύησης, Χημειογενή Ηπατίτιδα κλπ.).

- Αέριους (ατμούς) παράγοντες αποστείρωσης χειρουργικού εξοπλισμού, που δεν αντέχει στις υψηλές θερμοκρασίες (132 ^{o}C) των Κλιβάνων, όταν υπάρξει διαρροή, ιδιαίτερα όσον αφορά στο Οξείδιο του Αιθυλενίου, που είναι άοσμο και χρειάζεται ανιχνευτές απορρόφησης Υπέρυθρης Ακτινοβολίας (IR), σε αντίθεση με την Φορμαλδεϋδη, η οποία αναγνωρίζεται από την έντονη χαρακηριστική οσμή της.
- Επιθετικά απολυμαντικά και απορρυπαντικά που χρησιμοποιούνται για τον καθαρισμό των χώρων και του εξοπλισμού των χειρουργείων πριν, ενδιάμεσα και μετά το πέρας της λειτουργίας τους.

6.12.4. Μηχανική Ασφάλεια

Η Μηχανική Ασφάλεια είναι πολύ σημαντική, γιατί αφορά σε δυνητικά επικίνδυνες εγκαταστάσεις Ιατρικών Αερίων υπό πίεση, κινητήριο πεπιεμένο αέρα για χειρουργικά και ορθοπεδικά εργαλεία, αναρτήσεις βαρέων διατάξεων (π.χ. σκιαλυτικών λυχνιών, monitors, απεικονιστικών συστημάτων εξαρτημένων από την οροφή κλπ.). Επίσης, τα συστήματα ψύξης, θέρμανσης, αερισμού και κλιματισμού, μπορούν να προκαλέσουν σε περίπτωση ατυχήματος, σοβαρές υλικές ζημιές αλλά και τραυματισμούς.



Εικόνα 6.81 *Αριστερά: Τυπική κάτοψη χειρουργείου με έμφαση στις αναρτήσεις βαρέως εξοπλισμού από την οροφή [114]. Δεξιά: Εγκάρσια τομή χειρουργείου όπου αναδεικνύεται σχηματικά, η εσωτερική αρχιτεκτονική και η λειτουργικότητα του χώρου [115].*

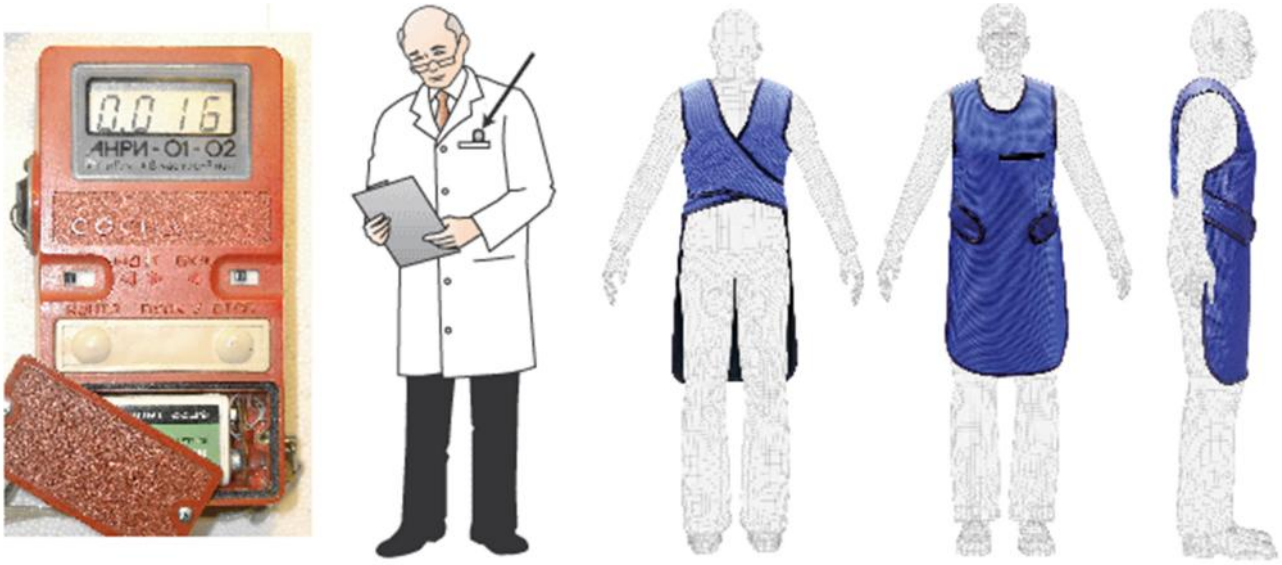
6.12.5. Ακτινοπροστασία στα χειρουργεία

Η Ακτινοπροστασία στα χειρουργεία περιλαμβάνει τον συνδυασμό του χειρουργικού περιβάλλοντος και τον συναφή με αυτό εξοπλισμό Ακτίνων–Χ, την παρακολούθηση της Δόσης Ακτινοβολίας του προσωπικού, την Κατάρτιση, τις Πιστοποιήσεις, τα σχετικά Δικαιώματα και την Επίβλεψη [116]. Το χειρουργικό περιβάλλον ξεκινά από τη κλίνη του ασθενούς και περιλαμβάνει το ΤΕΠ, το Παραδοσιακό και το Υβριδικό Χειρουργείο [117]. Ο σχετικός εξοπλισμός περιλαμβάνει κυρίως τα βασικά και προηγμένα μετακινούμενα ακτινοσκοπικά (C-arm), τα σταθερά C-arm (συνήθως κωνικής δέσμης ακτίνων, CBCT) και πλήρους λειτουργίας CT. Για την επιλογή του εξοπλισμού, οι διαδικασίες FGI (Fluoroscopically-Guided Interventional Procedures) θα πρέπει να ταξινομούνται ως:

- Διαδικασία δυνητικά υψηλής Δόσης Ακτινοβολίας, εφόσον περισσότερες από 5% των περιπτώσεων για την εν λόγω διαδικασία, δίδει αποτέλεσμα $K_{a,r}$ που υπερβαίνουν τα 3 Gy ή P_{KA} άνω των 300 Gy cm^2.

- Εάν τα ακτινοσκοπικά (fluoroscopes), που χρησιμοποιούνται συνήθως για τις διαδικασίες, έχουν τη δυνατότητα για υψηλές δόσεις ασθενούς, θα πρέπει να είναι εξοπλισμένα για την παρακολούθηση της $K_{a,r}$ ή θα πρέπει να αντικατασταθούν.
- Τα ακτινοσκοπικά, που χρησιμοποιούνται συνήθως για παιδιατρική χρήση, ο εξοπλισμός και οι διαδικασίες τους, θα πρέπει να είναι κατάλληλα σχεδιασμένες και διαμορφωμένες για το σκοπό αυτό [118]-[122].

Εικόνα 6.82 *Ενδεικτικά συστήματα Απεικονιστικών (C-arm) σε χειρουργεία [118].*



Εικόνα 6.83 *Εξοπλισμος Ακτινοπροστασίας από αριστερά: Φορητό Δοσίμετρο, Ατομικό Δοσίμετρο (TLDs) και προστατευτική ενδυμασία με Μόλυβδο (εμπροσθέλλες κλπ.) για χρήση π.χ. σε .Χειρουργικές Διαδικασίες με Ακτινολογική Καθοδήγηση [123].*

Κάθε πρόσωπο το οποίο ευρίσκεται σε ένα χώρο όπου μια διαγνωστική διαδικασία βρίσκεται σε εξέλιξη πρέπει να έχει κατάλληλη εκπαίδευση στην προστασία από την ακτινοβολία και να χρησιμοποιεί κατάλληλο εξοπλισμό προστασίας από αυτη.

Όσον αφορά στην παρακολούθηση της Δόσης Ακτινοβολίας, στην οποία εκτίθεται το προσωπικό, ο προσδιορισμός πρέπει να λαμβάνει υπόψη τιον ατομικό εξοπλισμό που χρησιμοποιείται από κάθε άτομο. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται δύο προσωπικά δοσίμετρα, ένα κάτω από τη προστατευτική ποδιά και ένα δεύτερο στο επίπεδο του λαιμού, κοντά στο θυρεοειδή, έξω από τα προστατευτικά ενδύματα. Μετρήσεις με τιμές πάνω ή κάτω από το αναμενόμενο εύρος, για τη συγκεκριμένη εργασία κάθε ατόμου, θα πρέπει να διερευνώνται περαιτέρω.

6.12.6. Πυροπροστασία από LASER στα Χειρουργεία

Οι κίνδυνοι από τη χρήση LASER σε Χειρουργική, εκτός αεροφόρων οδών, περιλαμβάνουν [126], [127]:

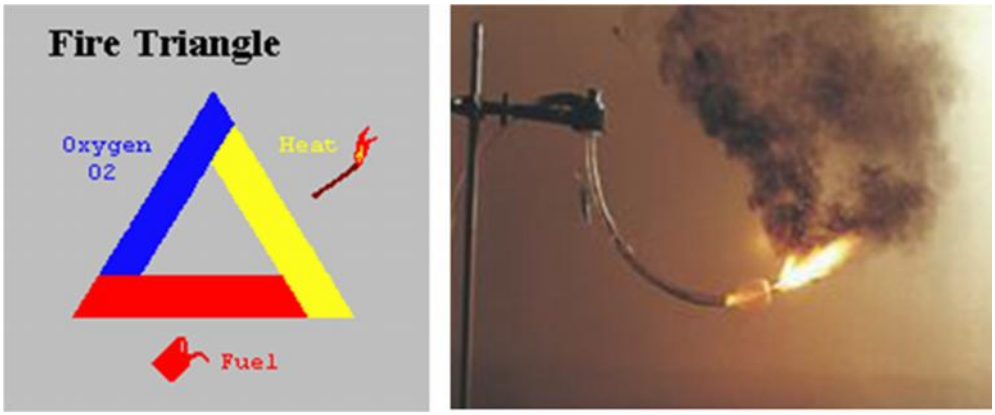
- Τη δημιουργία «λοφίων» λεπτών σωματιδίων, από την εξάτμιση ιστών με LASER, που μπορούν να εισέλθουν στις κυψελίδες, προκαλώντας διάμεση πνευμονία, βρογχιολίτιδα και μπορεί να είναι ακόμα και μεταλλαξιογόνες.
- Μπορεί να προκληθεί διάτρηση αγγείων και οργάνων.
- Το βάθος πήξης μπορεί να είναι δύσκολο να αξιολογηθεί.
- Αγγεία > 5 mm μπορεί να μην «πήζουν» με LASER.
- Ακατάλληλη μετάδοσης θερμότητας σε μή αναμενόμενα σημεία:
    - Ενέργεια LASER μπορεί να χτυπήσει κάτι, προκαλώντας ζημιές σε ασθενείς, προσωπικό ή εξοπλισμό.
    - Μπορεί επίσης να παρέχει τη σπίθα για μια πυρκαγιά στο χώρο του χειρουργείου.

Οι κίνδυνοι από τη χρήση LASER στη Χειρουργική στους αεραγωγούς προέρχονται από διάφορους παράγοντες, που συμβάλλουν στο κίνδυνο φωτιάς στους αεραγωγούς.

- Η σχετική ευφλεκτότητας των διαφόρων συνθετικών σωλήνων.
- Η σύνθεση του αερίου O_2 και N_2O επηρεάζει τον κίνδυνο ανάφλεξης.
- Η μη χρήση ειδικά σχεδιασμένων συνθετικών σωλήνων.

Η Τριλογία του κινδύνου Ανάφλεξης στους Αεραγωγούς του Ασθενούς:

- Ατμόσφαιρα εμπλουτισμένη σε Οξυγόνο > 21 %.
- Πηγή ανάφλεξης: Ηλεκτροκαυτηρίαση, LASER, Ενδοσκόπια.
- Πηγή καυσίμου: Σφουγγάρια, κουρτίνες, ιματισμός, παρασκευάσματα, Αλκοόλες.



Εικόνα 6.84 *Η Τριλογία του κινδύνου Ανάφλεξης στους Αεραγωγούς του Ασθενούς.[126].*

Εικόνα 6.85 *Εν κατακλείδι το Χειρουργείο είναι ένα περίπλοκο, πολυσύχναστο, συνωστισμένο και επικίνδυνο περιβάλλον για ασθενείς και προσωπικό [128].*

Βιβλιογραφία/Αναφορές

1. **http://historymed.blogspot.gr/2008/09/blog-post_05.html**
2. Ιπποκράτης: Συνεχιστής (και όχι πατέρας) μιας μακραίωνης ιατρικής παράδοσης **http://www.ekivolos.gr**
3. **http://www.akcmed.com/en/air-conditioning.php**
4. **https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Operating_table_in_the_center_of_the_OR.JPG**
5. **https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Scialytic_lamp.jpg**
6. **http://www.google.com/patents/US6012821** Support arm for surgical light apparatus, US6012821.
7. *Klebanoff G. Bull. Am. Coll. Surg*. 64 (1979) 6.
8. *Laufman H. Am. J. Surg. 122* (1971) 332.
9. *Moore J.S., Spencer W. J. J. Am. Hosp. Assoc*. 49 (1975) 115.
10. *Laufman H. Med. Instrum*. 7/8 (1967).
11. *Beck N.C. Am. J. Surg. 140* (1980) 327.
12. *DIN* 5035, *Teil* 3.
13. *Claywell J. Ill. Eng*. l2 (1967) 654.
14. *Conway C. M. Brit. J. Anaesth*. 57 (1985) 649.
15. *Mapleson W.W. Brit. J. Anaesth*. 26 (1954) 323.
16. *Bruce D.L.,Linde H.W. Anaesth*. 60 (1984) 342.
17. *White D.C. Brit. J. Anaesth*. 57 (1985) 658.
18. *Gray W. M. Brit. J. Anaesth*. 57 (1985) 685.
19. *Gale E. et al. Hospimedica* 4 (1986) 41.
20. *Greenbaum R. Brit. J. Anaesth*. 57 (1985) 709.
21. *CNEH Cahier* No. 3.
22. *CNEH Cahiers* No. 11, 12, 13.
23. *Berci G, Steckel R. Arch. Surg*. l07 (1973) 577.
24. *Berci G. Seyler A. Am. J. Roentg*. 90 (1963) 1290.
25. *CNEH Cahiers* No. 2α, 16.
26. *DIN* 58946, Teile 2, 4, 6.
27. *ISO/DIS* 7741.
28. *DIN* 58 298.
29. Czerny V., *Ueber die Blitzbehandlung des Krebses*, Verh. Dtsch. Ges. Chir., 1908.
30. Kebbel W., Seelinger E., “Radiotom 611, ein Universalgeraet fuer Elektrochirurgie”, *SRW Nachrichten*, (1957), 2.
31. Kresse H., *Kompendium Elektromedizin: Grundlagen, Anwendungen, Geraete., Siemens A.G.*, Muenchen 1982.
32. K. Storz A.G.

33. Carr J.J., *Biomedical Equipment: Use, Maintenance & Management*, Prentice Hall, New Jersey, 1992.
34. Khandpur R.S., *Handbook of Biomedical Instrumentation*, Tata McGraw-Hill, New Delhi, 1989.
35. Bird Electronics Inc.
36. *BGW (Berufsgenossenschaft fuer Gesundheitsdienst und Wohlfarts-pflege): Grundsaetze fuer Arbeitssicherheit in Operationseinrichtungen*, Berlin 1968.
37. IEC 601: *Medical/electrical equipment. International Electrotechnical Commission*, Geneve, 1977.
38. IEC 601.1. *Medical electrical equipment: General requirements International Electrotechnical Commission*, Geneve, 1977.
39. Norme 60601-1: *Exigences générales pour la sécurité de base et les performances essentielles des appareils électromédicaux 30 août 2014 Dispositifs médicaux, Normes 2 commentaires*
40. *Medizin Geraete Verordnung (MedGeV), Bundesgesetz Blatt Teil1*, NV 2 / 19.01.1979 s.93.
41. Nebe G. *Medizintechnik* 4 (1985) 137.
42. S. N. Bose. “Plancks Gesetz und Lichtquantenhypothese”, (1924), *Zeitschrift für Physik* 26:178-81.
43. A.Einstein, “Zur Quantentheorie der Strahlung”, (1916), *Physi-kalische Gesellschaft Zürich, Mitteilungen* 18:47-62.
44. A.L. Schawlow and C. H. Townes, "Infrared and Optical Ma-sers," (1958), *Phys. Rev*. 112,1940-49.
45. US 2 929 922.
46. T. Maiman, “Stimulated Optical Radiation in Ruby”, (1960), *Nature*, 187, p.493-4.
47. US 3 353 115.
48. CH 394 388.
49. DE 1 589 070.
50. Geusic, J.E., Marcos, H.M, Van Uitert, L.G., "LASER oscilla-tions in Nd-doped yttrium aluminum, yttrium gallium and gado-linium garnets", (1964), *Applied Physics Letters* 4 10, 182-4.
51. US 3 252 103.
52. N. G. Basov, V. A. Danilychev, Y. Popov, D. D. Khodkevich: “Zh. Eksp. Fiz. i Tekh. Pis’ma”. *Red*. 12, 473 (1970).
53. M. Yanoff, J. S. Duker, *Ophthalmology*, p. 522, Mosby, 2008.
54. B. Spyropoulos, “50 years LASERS: in vitro diagnostics, clinical applications and perspectives”, *Clinical Laboratory*, 2011, 57(3-4):131-142.
55. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Diabetic_retinopathy_laser_surgery-NEI.jpg
56. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Fundus_photo_showing_scatter_laser_surgery_for_diabetic_retinopathy_EDA09.JPG
57. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:US_Navy_110414-N-7491B-027_Cmdr._Peter_Shumaker,_left,_and_Lt._Cmdr._Nathan_Uebelhoer,_top_right,_perform_a_fractional_carbon_dioxide_laser_surgery.jpg
58. Α. Παναγιωτόπουλος, Α. Πετρίδης, «Κρυοχειρουργική θεραπεία Δερματικών Καρκινωμάτων», *Ελλ. Επιθ. Δερμ. Αφρ*. 17: 2 169-176, 2006.
59. http://www.atlasofpelvicsurgery.com/4Cervix/9CryosurgeryOfCervix/chap4sec9.html
60. http://www.medidirect.net/brymill/cryosurgery.html
61. Χ. Παυλίδου Κρυοχειρ/ική: http://www.chpavlidu.gr/el/services.php?id=115

62. Carl Wilhelm von Zehender (1819-1916) *Klin Monbl Augenheilkd*. 2003 Jan-Feb; 220 (1-2):15-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12612842?dopt=Abstract

63. Γ. Παπασαραφιανός, *Το Μικροσκόπιο στη Μικροχειρουργική*, Amvis GR http://promesi.med.auth.gr/mathimata/%CE%9C%CE%99%CE%9A%CE%A1%CE%9F%CE%A3%CE%9A%CE%9F%CE%A0%CE%99%CE%9F%CE%9C%CE%99%CE%9A%CE%A1%CE%9F%CE%A7%CE%95%CE%99%CE%A1%CE%9F%CE%A5%CE%A1%CE%93%CE%99%CE%9A%CE%97.pdf

64. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Pacific_Partnership_Ends_Years_of_Darkness_for_Little_Girl_DVIDS95126.jpg

65. Kherlopian et al. "A review of imaging techniques for systems biology", *BMC Systems Biology* 2008 2:74 doi:10.1186/1752-0509-2-74

66. http://www.noozhawk.com/article/truevision_new_surgery_system_for_cataract_surgery_20140106 TrueVision Releases New Computer-Guided Surgery System for Cataract Surgery (01.06.2014).

67. http://surgicalone.com/product/leica-neuro-microscope/ Neurosurgery microscopes from Leica Microsystems.

68. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3015420/ Walker Reynolds, The First Laparoscopic Cholecystectomy, JSLS. 2001 Jan-Mar; 5(1): 89–94. PMCID: PMC3015420.

69. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3016026/ , Polychronidis A. et al., *Twenty Years of Laparoscopic Cholecystectomy: Philippe Mouret—March 17, 1987*, JSLS. 2008 Jan-Mar; 12(1): 109–111. PMCID: PMC3016026.

70. https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Laparoscopy#/media/File:GelPoint_Applied.JPG Single port αpplied for laparoscopic surgery.

71. https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Laparoscopy#/media/File:Blausen_0602_Laparoscopy_02.png

72. https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Laparoscopy#/media/File:Appendectomy2.jpg

73. https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/c3/Laparoscopic_stomach_surgery.jpg

74. http://www.laparoscopyindia.com/laparoscopic-surgery/ Insufflator that pumps gas in the abdomen (Storz).

75. http://www.laparoscopyinstruments.com/led-light-source.html Laparoscopic LED Light Source (Stork).

76. http://hms.org.gr/updocuments/November_December_2005.pdf Ε.Δ. Βογιατζάκης, *Δελτίο Ελλην. Μικροβ. Εταιρ*. (6): 347-351.

77. http://www.southwestsolutions.com/infection-control-systems/surgical-device-disinfection-system-surgical-site-infection-control

78. http://www.cdc.gov/hicpac/Disinfection_Sterilization/3_1deLaparoArthro.html CDC - *Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities*, 2008.

79. A Glimpse Into the Future of Medicine http://eng.jhu.edu/wse/magazine-summer-09/item/a_glimpse_into_the_future_of_medicine/

80. http://www.kkonstantinidis.gr/%CF%81%CE%BF%CE%BC%CF%80%CE%BF%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%B7-%CE%BB%CE%B1%CF%80%CE%B1%CF%81%CE%BF%CF%83%CE%BA%CE%BF%CF%80%CE%B9%CE%BA%CE%B7-%CF%87%CE%B5%CE%B9%CF%81%CE%BF%CF%85%CF%81%CE%B3%CE%B9%CE%BA%CE%B7/%CF%83%CF%85%CF%83%CF%84%CE%B7%CE%BC%CE%B1-davinci/

81. Patel, VR. (2006), “Essential elements to the establishment and design of a successful robotic surgery programme΄”, *International Journal of Medical Robotics*, vol. 2, no, . 1, pp. 28-35.

82. https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Surgical_robots#/media/File:Laparoscopic_Surgery_Robot.jpg .

83. http://www.webmd.com/kidney-stones/extracorporeal-shock-wave-lithotripsy-eswl

84. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Kidney_stone_fragments.png

85. http://patients.uroweb.org/el/lithoi-nephrou-ouretera/swl/ *Η Εξωσωματική λιθοτριψία* (ESWL)

86. US 6770039 B2, Pei Zhong et al., “Method to reduce tissue injury in shock wave lithotripsy”, Duke University, Aug 3, 2004. http://www.google.com/patents/US6770039

87. http://patients.uroweb.org/el/lithoi-nephrou-ouretera/pnl/ *Η Διαδερμική Νεφρολιθοθρυψία* (PCNL).

88. http://patients.uroweb.org/el/lithoi-nephrou-ouretera/urs/ *Η Ουρητηρο-σκόπηση* (URS).

89. Σπυρόπουλος Β., Eble M., “In vivo Δοσιμετρία Θερμοφωταύγειας στην Διεγχειρητική Ακτινοθεραπεία”, *Πρακτικά του 2ου Διαπανεπιστημιακού Ακτινολογικού & Ογκολογικού Συνεδρίου*, σ. 27, Αθήνα, Νοέμβριος 1992.

90. Belletti, Barbara et al. "Targeted Intraoperative Radiotherapy Impairs the Stimulation of Breast Cancer Cell Proliferation and Invasion Caused by Surgical Wounding". *Clinical Cancer Research* 14 (5): 1325–32.

91. C. Herskind, *Zielvolumen für intraoperative Tumorbettbestrahlung mit isotroper 50 kV Röntgenstrahlung*, DEGRO 2013, Berlin d. 09. Mai 2013.

92. S. M. Hanna, “Applications of X-Band Technology in Medical Accelerators”, *Proceedings of the Particle Accelerator Conference* (PAC 1999), New York, NY, 1999, pp. 2516-2518.

93. K. Hayashi et al., “X-band High Power Pulsed Klystron”, *Proc. Of the Linear Accelerator Conference* (PAC1988), pp 562-564 (1988).

94. F. Röder, *Intraoperative Radiotherapie* (IORT), Universität Heidelberg, Klinik für RadioOnkologie, Heidelberg 2011.

95. Γ. Κινόγλου, http://medmastos.blog.com/?p=438 *Διεγχειρητική Ακτινο-θεραπεία (IORT) με το σύστημα Mobetron*, 21/12/2011.

96. Martina Treiber, “Intraoperative Radiotherapy for Rectal Carcinoma”, *Recent Results in Cancer Research*, Vol. 165, pp. 238-244, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2005.

97. Μ. Παπαδοπούλου, *Διεγχειρητική Κυτταρική Διάσωση, Παρουσιάσεις ΕΑΕ*

98. Ashworth A , Klein A A, Br. J. Anaesth. 2010; bja.aeq 244.

99. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:US_Navy_060505-N-2832L-050_Hospital_Corpsman_Megan_Beach,_checks_the_flow_of_blood_through_a_cell_saver,_during_training_for_an_antilogous_blood_transfusion.jpg

100. http://bloodless.meoweb.net/wordpress/strumenti-di-terapia-senza-sangue/emorecupero/ .

101. Heart-lung machine, London, England, circa 1955-1960 Wellcome. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Heartlung_machine,_London,_England,_c._1955-1960_Wellcome_L0057824.jpg

102. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:1955_heart_lung_machine.jpg

103. Μαρίνου Θωμά, *Η Μηχανή της Καρδιοπνευμονικής Παράκαμψης*. http://www.copycity.gr/myfiles/copy/789_pages.pdf

104. http://ceaccp.oxfordjournals.org/content/6/5/176/F1.expansion, *Principles of cardiopulmonary bypass: Diagrammatic representation of a ‘closed’ extracorporeal circuit for cardiopulmonary bypass*.

105. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Heart-lung_bypass.jpg *Heart - Lung bypass*.

106. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Schematic_of_silicone_membr

107. ane_oxygenator.jpg

108. http://biomed.brown.edu/Courses/BI108/2006108websites/group01Heparin-coatedOxygenators/pages/Bare_oxygenators.htm *The Oxygenator Basics*.

109. Σ. Νικολούζος et al., «Ανάδρομη Καρδιοπληγία: Οι Ανατομικές Βάσεις για μια Άριστη Προστασία του Μυοκαρδίου», *Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση* 2012, 53: 278-287.

110. http://www.maquet.com/us/product/Heart-Lung-Machine-HL-20?tab=Gallery *Maquet-Gettinge Group, A Heart-Lung Machine HL20 Peristaltic Pump*.

111. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Heart-lung-machine.jpg, *Heart-lung-machine*.

112. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:ALEX1.jpg *Heart-lung-Machine and busy perfusionists*.

113. Darby C.F., Hammond P., "A patient virtual earth and electrical interference monitor", *Med. & Biol. Eng. & Comput*. 17, (1979), 107.

114. Carr J.J., *Biomedical Equipment: Use, Maintenance & Management*, Prentice Hall, New Jersey, 1992.

115. *Attainia Healthcare Capital Equipment Budget & Project Planning Software Report*, Operating Room, Hybrid (Siemens)

116. http://www.zimt.uni-erlangen.de/angebot/operating-room-of-the-future.shtml *Zentralinstitut für Medizintechnik, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU*), Erlangen, Deutschland.

117. B. Burlingame. "Operating Room Requirements for 2014 and Beyond", *2014 FGI Guidelines Update Series*, FGI Guidelines Update #3, September 15, 2014.

118. Sen J., Sen B., "Control of Hazards in Operation Theater", *Indian Journal of Clinical Practice*, Vol. 24, No. 7, December 2013.

119. S. Balter, "Radiation Safety in Surgery: A view based on NCRP – 168", Columbia University AAPM July 2012, SB1207.

120. NCRP-168 [2010] Radiation Dose Management for Fluoroscopically-Guided Interventional Procedures.

121. ICRP-117 [2010] Radiological Protection in Fluoroscopically Guided Procedures outside the Imaging Department. AAPM TG-124, A Guide for Establishing a Credentialing and Privileging Program for Users of Fluoroscopic Equipment in Healthcare Organizations.

122. VHA HANDBOOK 1105.04 [2012] Fluoroscopy Safety SB1207 AAPM- 5.

123. http://www.zzmedical.com/radiation-protection.html Lead Aprons.

124. https://commons.wikimedia.org/wiki/Radiation_protection#/media/File:Dosimeter_ssna_front.jpg Portable Dosimeter.

125. https://commons.wikimedia.org/wiki/Radiation_protection#/media/File:Dosimeter.png Personal Dosimeter (TLD) on a physician.

126. Andrew Dick, "LASER Safety in the Operating Room", *Resident Research Night*, February 20th, 2008.

127. C. Scogin, "LASER Safety, Practical Application Seminar (PAS)", Session 3: Medical Laser Safety - *From the Operating Room to the Day Spa*, San Francisco, March 19-22, 2007.

128. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cardiac_surgery_operating_room.jpg

Κριτήρια αξιολόγησης

Κριτήριο αξιολόγησης 1
Αναφέρατε 3 βασικές συνιστώσες του εξοπλισμού των χειρουργείων.

Απάντηση/Λύση
Χειρουργικές Τράπεζες, Σκιαλυτικές Λυχνίες και Συστήματα επιτήρησης Βιοσημάτων ασθενούς.

Κριτήριο αξιολόγησης 2
Αναφέρατε 3 σημαντικά Δίκτυα σε μία Χειρουργική Αίθουσα.

Απάντηση/Λύση
Ιατρικών Αερίων, Ισχυρών/ασθενών Ρευμάτων, Ανανέωσης Αέρα της αιθούσης.

Κριτήριο αξιολόγησης 3
Αναφέρατε 3 μεθόδους Χειρουργικής υψηλής τεχνολογίας

Απάντηση/Λύση
Ηλεκτροχειρουργική, Χειρουργικά LASER, Κρυοχειρουργική.

Κεφάλαιο 7: Συστήματα Απινίδωσης, Βηματοδότες και συναφείς Εμφυτευόμενες Διατάξεις

Σύνοψη

Στο παρόν κεφάλαιο θα καλυφθούν τα ακόλουθα θέματα:

- *Ιστορική αναδρομή.*
- *Ο Καρδιακός Ινιδισμός. Βασικά κυκλώματα απινιδωτών.*
- *Κύκλωμα απινιδωτή με συγχρονισμό εκφόρτισης 50 ms μετά το κύμα R, για την ανάταξη π.χ. κολπικού ινιδισμού.*
- *Εφαρμογείς (paddles) απινίδωσης. Τυπικές κυματομορφές εκφόρτισης απινιδωτή. Αυτόματοι Εξωτερικοί Απινιδωτές (AED).*
- *Αποστολή των Βηματοδοτών. Η γεννήτρια παλμών του Βηματοδότη.*
- *Αυτόματοι εμφυτεύσιμοι Απινιδωτές (με Βηματοδότες).*
- *Τα ηλεκτρόδια (καλώδια). Οι μπαταρίες των Βηματοδοτών.*
- *Μικροεπεξεργαστής και άλλα ηλεκτρονικά κυκλώματα.*
- *Έλεγχος των «αυτόχθονων» ηλεκτρικών σημάτων της καρδιάς.*
- *Κωδικοποίηση Βηματοδοτών. Προγραμματισμένες θεραπευτικές ρυθμίσεις.*
- *Οι Βηματοδότες του άμεσου μέλλοντος.*
- *Χειρουργικά Εμφυτεύματα (Ορθοπεδικά, Αγγειακά, Ηλεκτρονικά κλπ).*
- *Άλλα Νευροεμφυτεύματα (αναδυόμενες εφαρμογές σε Parkinson, Deep Brain Stimulation κλπ.).*
- *Έλεγχος Επιληψίας, Κατάθλιψης κλπ. (Vagus nerve stimulation).*
- *Έλεγχος ακράτειας (περιουρηθρικά εμφυτεύματα).*
- *ΑναδυόμΈνα εμφυτευόμΈνα συστήματα οπτικής διέγερσης.*
- *Βιολογικά Χειρουργικά Εμφυτεύματα: Όργανα, Ιστοί και Βλαστοκύτταρα.*
- *Κοινωνικές και Ηθικές παράμετροι.*
- *Η κατ' οίκον Μετεγχειρητική επιτήρηση ασθενούς.*

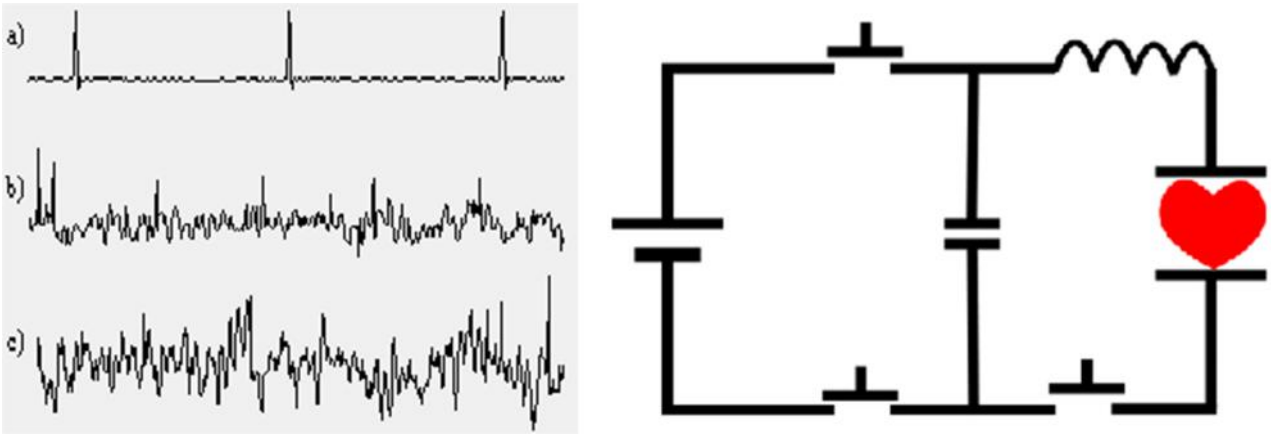
7.1. Ιστορική Αναδρομή

Ο Ινιδισμός (Μαρμαρυγή) είναι μια σειρά από πολύ γρήγορες, άτακτες, μη συγχρονισμένες και ανεπαρκείς συσπάσεις των μυϊκών ινών του μυοκαρδίου. Διακρίνεται σε:

- Κολπικό Ινιδισμό, που προσβάλλει μόνο τις ίνες των κόλπων και προκαλεί πλήρη αρρυθμία των κοιλιακών συστολών.
- Κοιλιακό Ινιδισμό, ο οποίος εξαπλώνεται σε όλες τις ίνες του μυοκαρδίου και οδηγεί γρήγορα στο θάνατο, εκτός αν γίνει άμεση αντιμετώπιση.

Ο Κοιλιακός Ινιδισμός αποτελεί πολύ βαριά επιπλοκή κατά τη διάρκεια της αναισθησίας, όταν γίνεται χειρουργική επέμβαση, και μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο μέσα σε λίγα λεπτά. Για την ανάταξή του, εφαρμόζεται τεχνητή αναπνοή σε συνδυασμό με καρδιακές μαλάξεις πριν από τη χρησιμοποίηση φαρμάκων.

Η πρώτη περίπτωση επιτυχούς ανάνηψης ενός ασθενούς από κοιλιακή μαρμαρυγή περιγράφηκε από τον Claude Beck το 1947, ο οποίος περιέγραψε την πορεία μιας καρδιακής ανακοπής, κατά τη διάρκεια εγχείρησης αποκατάστασης μιας σοβαρής δυσμορφίας του στέρνου σε ένα 14-χρονο αγόρι, το οποίο άντεξε την εγχείρηση αλλά εμφάνισε καρδιακή ανακοπή κατά τη διάρκεια της διαδικασίας σύγκλεισης του στέρνου. Το ΗΚΓ επιβεβαίωσε κοιλιακή μαρμαρυγή. Το στέρνο ανοίχτηκε ξανά, και καρδιακές μαλάξεις με ταυτόχρονη χορήγηση αδρεναλίνης και διγοξίνης έλαβαν χώρα. Για 45 λεπτά δεν υπήρξε ανταπόκριση. Τότε ηλεκτρικό ρεύμα διοχετεύτηκε απευθείας στην καρδιά αλλά η κοιλιακή μαρμαρυγή παρέμεινε. Μια δεύτερη σειρά απινιδώσεων οδήγησε το μυοκάρδιο σε αποπληξία, αλλά σχεδόν ταυτόχρονα μετατράπηκαν σε ρυθμικές αλλά αδύναμες καρδιακές συστολές.



Εικόνα 7.1 *Αριστερά: Παραδείγματα Καταγραφών: (α) Κανονικός Ρυθμός, (β) Κοιλιακή Ταχυκαρδία, (γ) Κοιλιακός Ινιδισμός. Δεξιά: Ένα απλοποιημένο σχηματικό διάγραμμα κυκλώματος Απινιδωτή συνεχούς ρεύματος, που δείχνει τον απλούστερο, μη ηλεκτρονικά ελεγχόμενο σχεδιασμό, που ανάλογα με το πηνίο (απόσβεση), παράγει κυματομορφές Lown, Edmark ή Gurvich [3], [4].*

Παρόλο που η συστολική πίεση του αγοριού ήταν μόνο 50 mm Hg, δεν υπήρξε κυάνωση κατά τη διάρκεια της αναζωογόνησης και οι κόρες δεν εμφάνισαν μυδρίαση. Η σύγκλειση του θώρακα πραγματοποιήθηκε αφού υπήρξε ρυθμός και καρδιακή παροχή για 20 λεπτά. Ο ασθενής ανένηψε πλήρως χωρίς καρδιολογικά ή νευρολογικά ελλείμματα.

7.2. Η εξέλιξη της Απινίδωσης

Ο Claude Beck γεννήθηκε στην Πενσυλβανία των Η.Π.Α. το 1894, εκπαιδεύτηκε στα διάσημα πανεπιστήμια Harvard και John Hopkins και ακολούθως εργάστηκε στο πανεπιστήμιο του Cleveland, όπου για χρόνια διενεργούσε απινιδώσεις σε ασθενείς που υφίσταντο κοιλιακή μαρμαρυγή κατά τη διάρκεια των εγχειρήσεων. Μέχρι το 1941 είχε αποκαταστήσει τον καρδιακό ρυθμό σε αρκετές περιπτώσεις, αλλά όλοι οι ασθενείς είχαν καταλήξει χωρίς να επανακτήσουν συνείδηση. Στην περίπτωση της επιτυχούς ανάνηψης το 1947, είχε χρησιμοποιήσει την κλασική του μέθοδο δηλαδή την τοποθέτηση της καρδιάς μεταξύ των δύο ηλεκτροδίων και τη χορήγηση εναλλασσόμενου ρεύματος 110 V / 1.5 A.

Η επιτυχία της πρώτης περίπτωσης καρδιακής ανακοπής συνίστατο στη συνέργεια απινίδωσης και καρδιακών μαλάξεων [1].

Ο ίδιος ο Beck είχε δηλώσει ότι είχε την ελπίδα πως η συγκεκριμένη περίπτωση θα αποτελούσε την αρχή για εξοπλισμό των χειρουργικών αιθουσών με τα κατάλληλα μέσα και το αναγκαίο προσωπικό για επιτυχή αντιμετώπιση περιπτώσεων διεγχειρητικής κοιλιακής μαρμαρυγής [2].

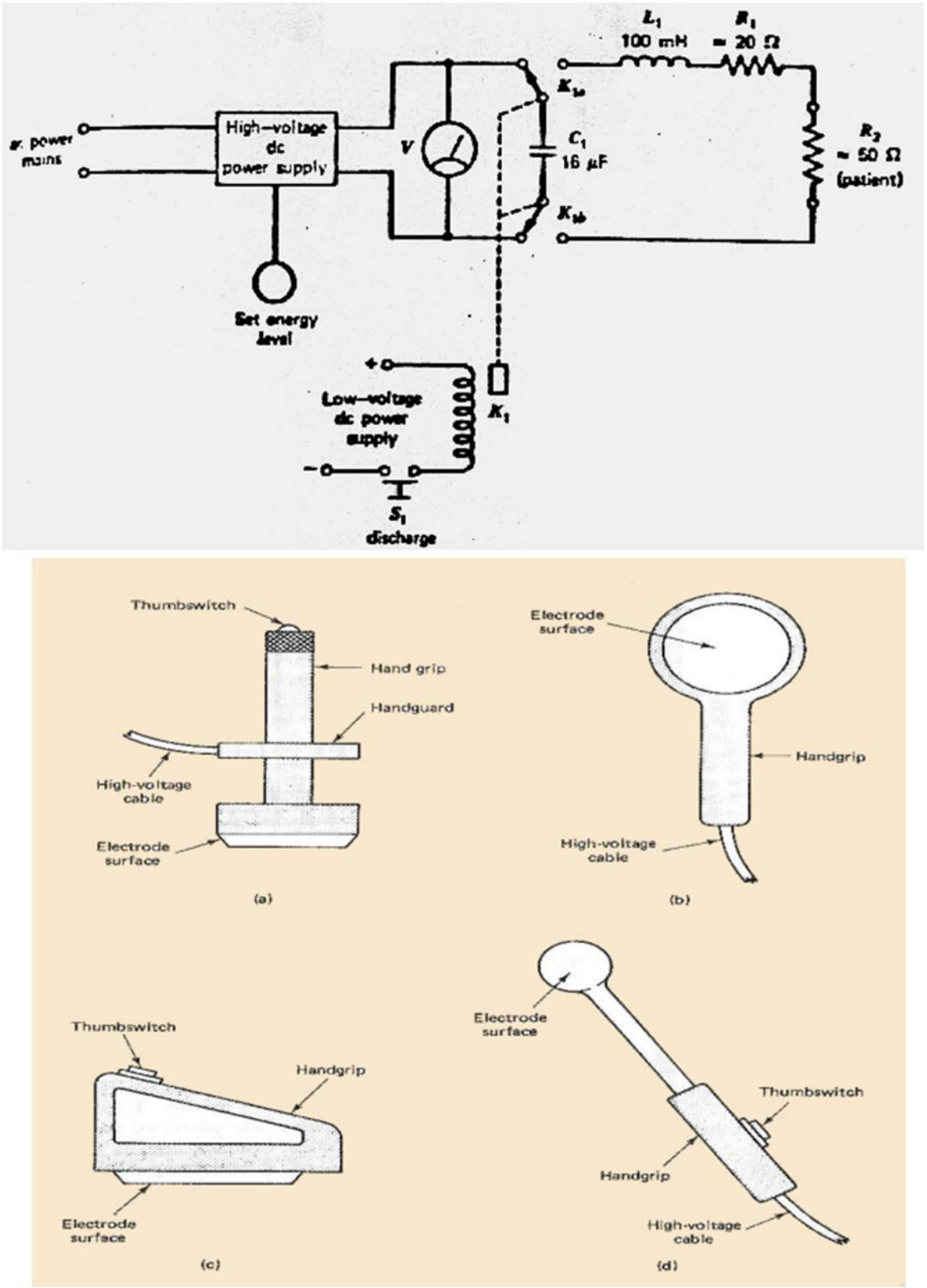
Οι πρώιμοι απινιδωτές χρησιμοποιούσαν εναλλασσόμενο ρεύμα από μια πρίζα ρεύματος, μετατρέποντάς το, από τάσεις 110-240 V διαθέσιμα στη γραμμή, σε μεταξύ 300-1000 V, σε πεπλατυσμένα μεταλλικά ηλεκτρόδια εφαρμογής. Οι τεχνικές ήταν συχνά αναποτελεσματικές στην ανάταξη της κοιλιακής μαρμαρυγής (Ventricular Fibrillation, VF), ενώ μορφολογικές μελέτες post mortem έδειξαν βλάβη στα κύτταρα του καρδιακού μυός.

Μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του 1950, η απινίδωση της καρδιάς ήταν δυνατή μόνο όταν η θωρακική κοιλότητα ήταν ανοικτή κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Χρησιμοποιείται μια εναλλασσόμενη τάση από μία πηγή 300 V ή μεγαλύτερη, που εφαρμόζεται στις πλευρές της εκτεθειμένης καρδιάς με μεταλλικα ηλεκτρόδια, επίπεδα ή ελαφρώς κοίλα (paddles), διαμέτρου περίπου 40 mm.

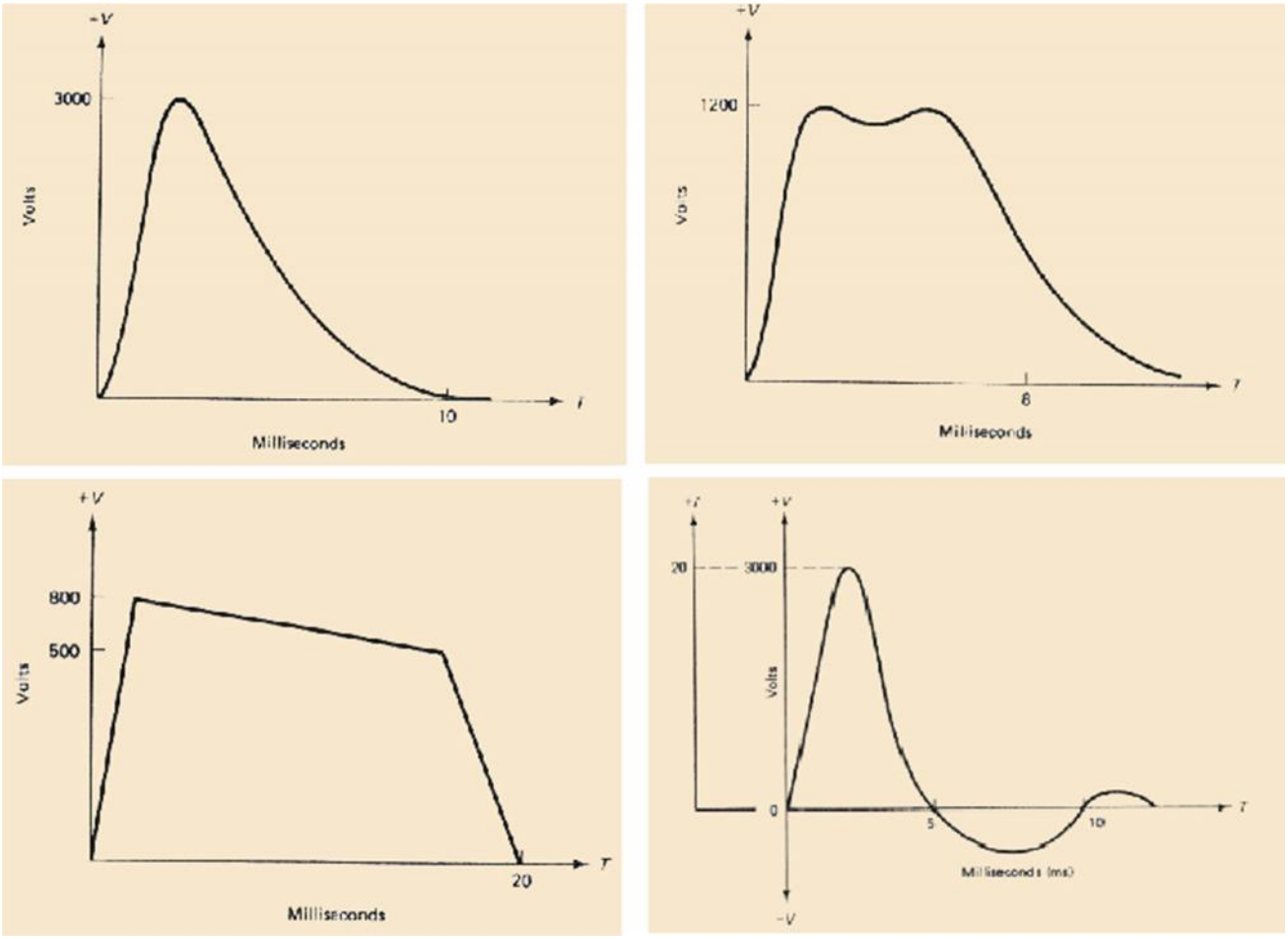
Η απινίδωση με κλειστό θώρακα γίνεται για πρώτη φορά, με μια συσκευή (Απινιδωτή), που χορηγεί εναλλασσόμενη τάση μεγαλύτερη από 1000 V, με τη βοήθεια ηλεκτροδίων, που εφαρμόζονται εξωτερικά του θωρακικού κλωβού, πλησίον της καρδιάς. Αναπτύχθηκε από τους B Eskin και A. Klimov στο Frunze, της τότε ΕΣΣΔ στα μέσα της δεκαετίας του 1950 [3]. Η διάρκεια του παλμού ήταν συνήθως των 100-150 msec.

Το 1959 ο Bernard Lown σε συνεργασία με τον Barouh Berkovits ανέπτυξαν μια τεχνική, η οποία βασίζεται στη φόρτιση μιας συστοιχίας πυκνωτών, σε τάση 1000 V, η οποία δημιουργεί «ενεργειακό περιεχόμενο» 100-200 Joules και χορηγεί φορτίο μέσω επαγωγής, σε ένα ημιτονοειδές κύμα, πεπερασμένης διάρκειας (~ 5 msec), στην καρδιά μέσω ηλεκτροδίων.

Η ομάδα ανέπτυξε περαιτέρω την κατανόηση της βέλτιστης χρονικής στιγμής εφαρμογής της απινίδωσης στον όλο καρδιακό κύκλο, επιτρέποντας έτσι την εφαρμογή της συσκευής σε αρρυθμίες, όπως η κολπική μαρμαρυγή, ο κολπικός πτερυγισμός και οι υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες, εισάγοντας την τεχνική που είναι γνωστή ως καρδιακή «ανάταξη».



Εικόνα 7.2 *Άνω: Βασικό κύκλωμα απινιδωτή με το συσσωρευτή και το relais [5]. Κάτω: Διάφοροι εφαρμογείς (paddles) ενός συστήματος απινίδωσης [6].*



Εικόνα 7.3 *Τυπικές κυματομορφές εκφόρτισης ενός απινιδωτή [6].*

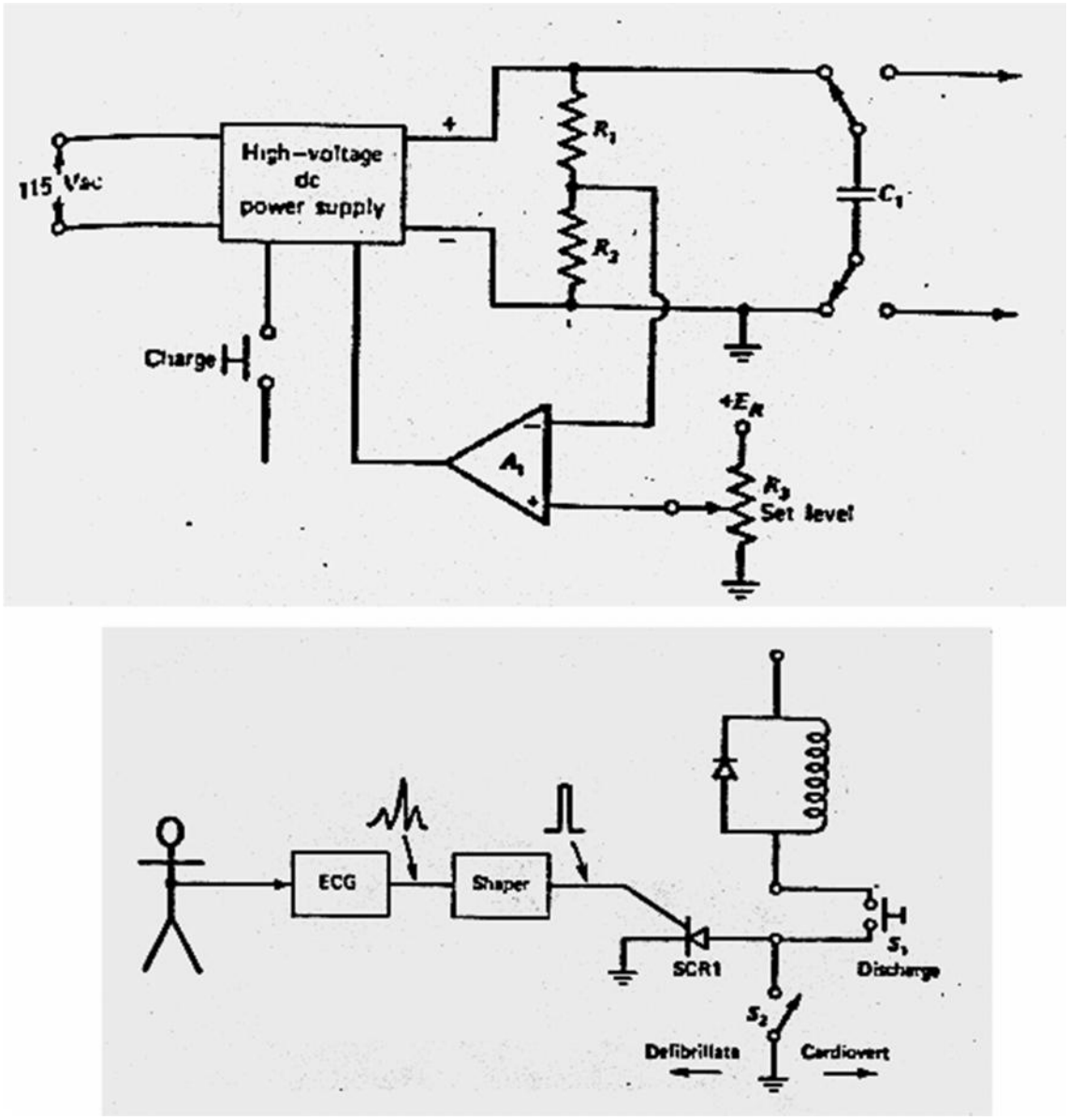
Η κυματομορφή Lown-Berkovits ήταν το πρότυπο για την απινίδωση μέχρι τα τέλη της δεκαετίας του 1980. Νωρίτερα στη δεκαετία του 1980, το Πανεπιστήμιο του Μισούρι είχε πρωτοπορήσει, με πολυάριθμες μελέτες, στην εισαγωγή μιας διφασικής κυματομορφής (Biphasic Truncated Waveform (BTE). Σε αυτήν την κυματομορφή, μια εκθετικά φθίνουσα DC τάση, αντιστρέφεται σε πολικότητα περίπου στα μισά του χρόνου του «σοκ», συνεχίζεται η διάσπασή της για κάποιο χρονικό διάστημα, μετά το οποίο η τάση μπορεί να αποκοπεί ή να περικοπεί. Οι μελέτες έδειξαν, ότι η διφασική περικοπτώμενη κυματομορφή μπορούσε να είναι πιο αποτελεσματική, ενώ απαιτεί χαμηλότερων επιπέδων ενέργειας για την απινίδωση. [6] Ένα πρόσθετο πλεονέκτημα ήταν μια σημαντική μείωση του βάρους του μηχανήματος, λόγω της ανάγκης λιγότερων στοιχείων συσσωρευτών. Η κυματομορφή BTE, σε συνδυασμό με την αυτόματη μέτρηση της διαθωρακικής αντίστασης, είναι η βάση για τους σύγχρονους απινιδωτές.

Είναι κοινώς αποδεκτό στην ιατρική κοινότητα ότι από το σύνολο των μη φυσιολογικών κυματομορφών ΗΚΓ θα πρέπει να ανατάσσονται με τη χρήση εξωτερικού ηλεκτρικού παλμού μόνον:

- Ο Κοιλιακός Ινιδισμός (VF).
- Η Κοιλιακή Ταχυκαρδία (VT) που προκαλεί απώλεια σφυγμού και συνείδησης,

Ο απινιδωτής χρησιμοποιεί ως βάση, κατάλληλο συσσωρευτή, μετά τη φόρτιση του οποίου μπορούν να γίνουν συνεχόμενες απινιδώσεις. Η χρήση συσσωρευτή είναι απαραίτητη για τους εξής λόγους:

- Ο απινιδωτής πρέπει να είναι φορητός.
- Η ηλεκτρική ασφάλεια.
- Δυνατότητα Απινίδωσης και όταν υπάρξει διακοπή ρεύματος.
- Συνεχόμενες απινιδώσεις υψηλής ενέργειας.



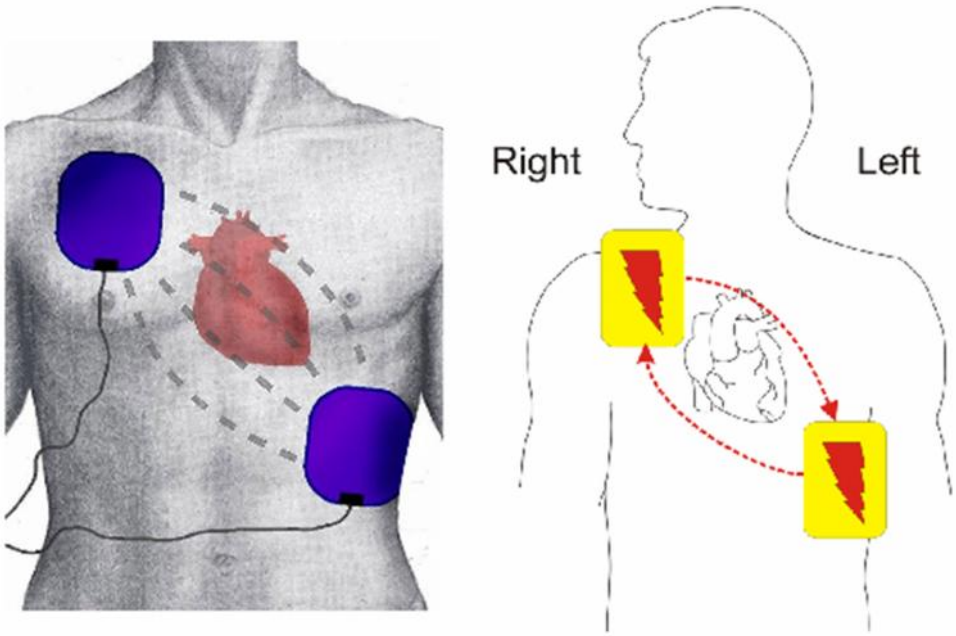
Εικόνα 7.4 *Κύκλωμα Απινιδωτή με συγκριτή τάσης για τη ρύθμιση της εφαρμοζόμενης ενέργειας [6] και κύκλωμα Απινιδωτή με συγχρονισμό εκφόρτισης 50 ms μετά το κύμα R, για την ανάταξη π.χ. Κολπικού Ινιδισμού [5].*

Υπάρχει δυνατότητα επιλογής της τάσης στα άκρα του Απινιδωτή και άρα της χορηγούμενης ενέργειας μέσω των ηλεκτροδίων. Ισχύει προφανώς:

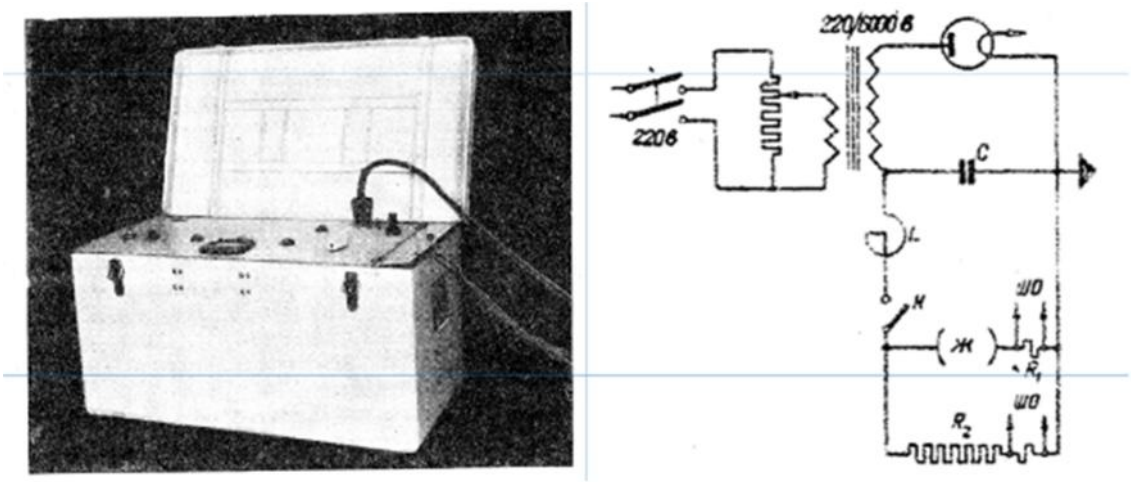
$$E = 1/2\ CV^2$$

Στους σύγχρονους Απινιδωτές διατηρούμε το C σταθερό και μεταβάλλουμε την τάση (μέχρι 3 kV), ενώ στο παρελθόν συνέβαινε το αντίστροφο. Για κάθε τάση υπάρχει και το αντίστοιχο κύκλωμα σταθεροποίησης με την χρήση συγκριτών.

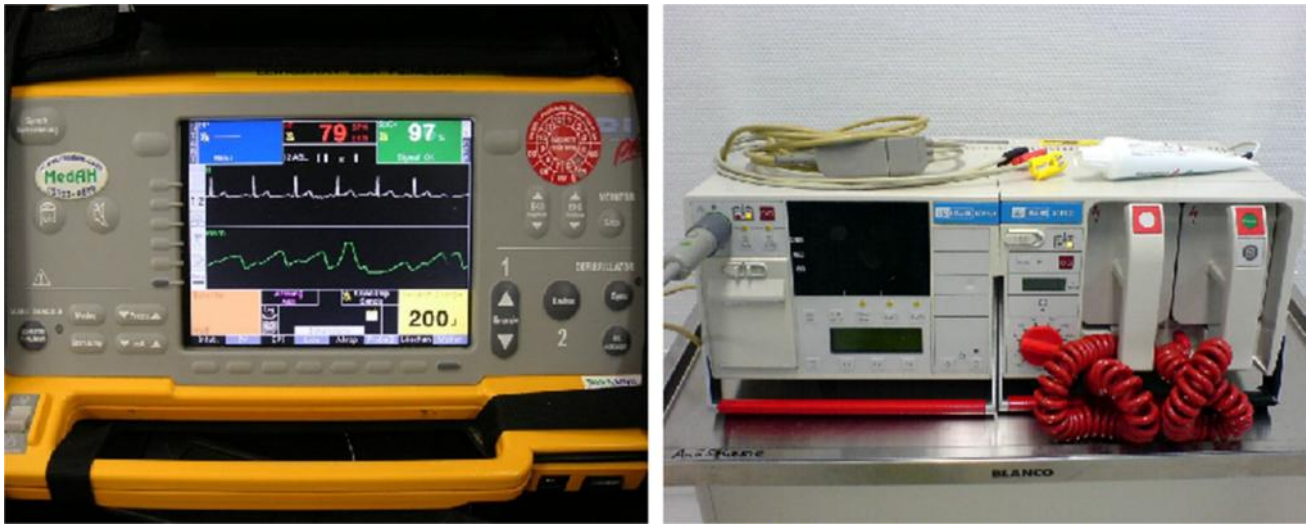
Η παροχή απινίδωσης γίνεται πατώντας ένα κουμπί στον εφαρμογέα, που κλείνει ένα ρελέ και η τάση του εκφορτιζομένου πυκνωτή εφαρμόζεται μέσω αντίστασης, σε συνδυασμό με πηνίο, στον ασθενή. Η κυματομορφή που παρέχει ο Απινιδωτής έχει συχνά και αρνητικό τμήμα, το οποίο φαίνεται ότι παρέχει καλύτερα αποτελέσματα.



Εικόνα 7.5 *Ακριβής τοποθέτηση των Ηλεκτροδίων των Απινιδωτών [7],[8].*



Εικόνα 7.6 *Ο πρώτος στο κόσμο φορητός (Ρωσικός) Απινιδωτής το1952 [9], [10].*

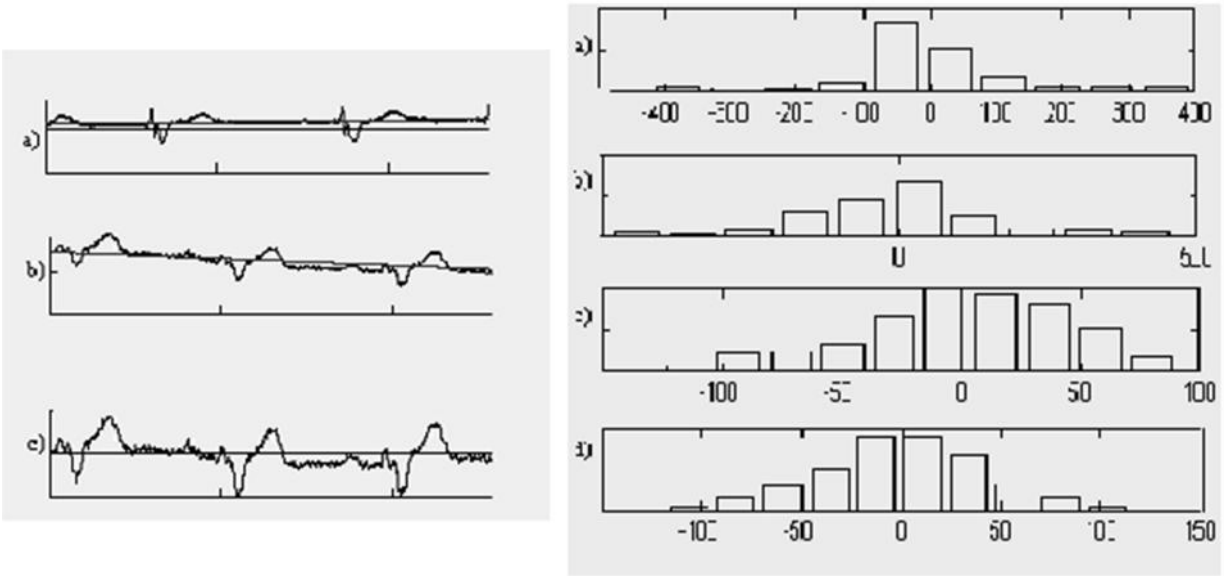


Εικόνα 7.7 *Δύο τυπικοί σύγχρονοι φορητοί Εξωτερικοί Απινιδωτές με monitor [11], [12].*

7.3. Οι Αυτομάτοι Εξωτερικοί Απινιδωτές (AED)

Η ανάπτυξη του Αυτομάτου Εξωτερικού Απινιδωτή (AED), ο οποίος υποστηρίζει το προσωπικό Πρώτων Βοηθειών να ταξινομήσει και στη συνέχεια να αντιμετωπίσει επιτυχώς έκτακτα καρδιολογικά περιστατικά βασίζεται στη χρήση υπολογιστή με σύστημα συλλογής δεδομένων μέσω αναλογικού - ψηφιακού μετατροπέα συνδεδεμένου με την αναλογική έξοδο του συστήματος απαγωγής-προενίσχυσης ΗΚΓ του Απινιδωτή.

Το ψηφιοποιημένο ΗΚΓ του ασθενούς (απαγωγές II και V1) αναλύεται στο πεδίο του χρόνου ή και στο πεδίο των συχνοτήτων, με τη χρήση κατάλληλων αλγορίθμων. Αν εκπληρούνται τα κριτήρια, ο χειριστής του συστήματος παίρνει την υπόδειξη να προχωρήσει σε απινίδωση. Λόγω της ανίχνευσης του συστήματος σε πραγματικό χρόνο, οι εφαρμοζόμενοι αλγόριθμοι αναγνώρισης και διόρθωσης, πρέπει να είναι ταχύτατοι.



Εικόνα 7.8 *Διόρθωση Σήματος (Drift Correction) και τα Ιστογράμματα με τα οποία διαχωρίζονται αυτόματα οι VT και VF [4], [11].*

Απαιτείται πάντα διόρθωση της κλίσης της γραμμής βάσης του σήματος (drift correction) και χρησιμοποιούνται διάφορες μέθοδοι, όπως π.χ. η μέθοδος των ελαχίστων τετραγώνων των αποστάσεων από τη μετατοπιζόμενη γραμμή βάση (best line fit), για την επαναφορά της στο οριζόντιο επίπεδο.

Εικόνα 7.9 *Τυπική «φωλεά» Απινιδωτή σε πολυσύχναστα μέρη [14] και σχηματική αναπαράσταση της χρήσης του από τον πρώτο επισπεύδοντα [15].*

Οι Αυτομάτοι Εξωτερικοί Απινιδωτές μετά την πραγματοποίηση εκτεταμένων κλινικών δοκιμών είναι χρήσιμοι για την εκπαίδευση, αλλά και στην Υποστήρξη Λήψης Απόφασης, σε περιπτώσεις που δεν υπάρχει διαθέσιμο ειδικό ιατρικό προσωπικό όπως, σε πλοία, απομονωμένους οικισμούς, στην Πυροσβεστική Υπηρεσία, τα Αγροτικά Ιατρεία κλπ.

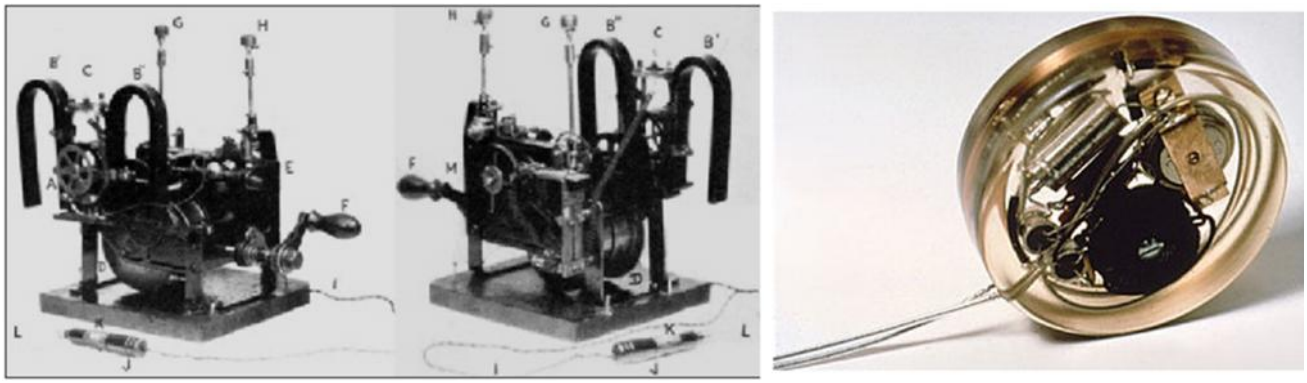
7.4. Βηματοδότες: Αποστολή-Γεννήτρια παλμών-Ηλεκτρόδια-Μπαταρίες

Ο πρώτος Εξωτερικός οιονεί Βηματοδότης κατασκευάστηκε από τους Mark C Lidwill Edgar H. Booth το 1926, ενώ το 1932 ο A. Hyman κατασκεύασε τον πρώτο χειροκίνητο τεχνητό εξωτερικό Βηματοδότη. Οι Βηματοδότες μέχρι το τέλος της δεκαετίας του 50 ήταν ογκώδεις, στηριγμένοι σε εξωτερικά ηλεκτρόδια, και έπρεπε να συνδεθούν με επιτοίχιες παροχές 110 V/220 V AC.

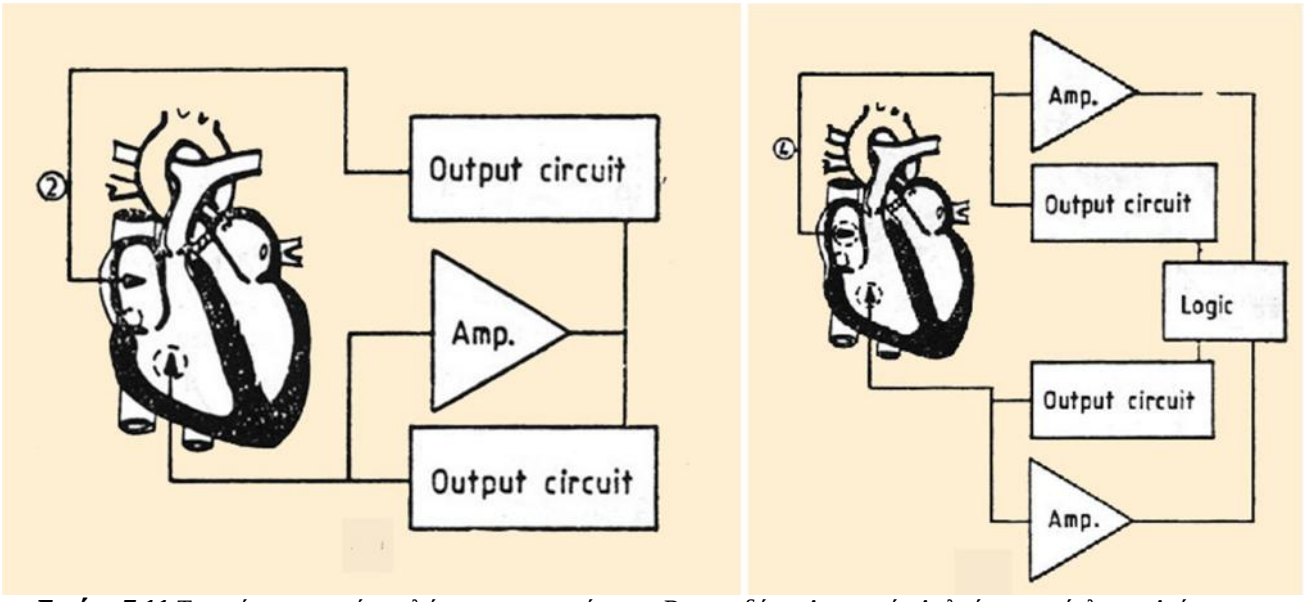
Η πρώτη εμφύτευση σε άνθρωπο έγινε το 1958 με ένα βηματοδότη που σχεδιάστηκε από τους R. Elmqvist και E. Senning. Η συσκευή απέτυχε μετά από τρεις ώρες και μια δεύτερη συσκευή εμφυτεύθηκε έπειτα που διάρκεσε για δύο ημέρες. Ο A. Larsson, ο παγκόσμια πρώτος ασθενής, που του τοποθετήθηκε εμφυτεύσιμος βηματοδότης, επέζησε των δοκιμών και πέθανε το 2001 έχοντας λάβει 22 διαφορετικούς βηματοδότες κατά τη διάρκεια της ζωής του.

Σήμερα, οι *Εξωτερικοί Βηματοδότες* μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αρχική σταθεροποίηση ενός ασθενή, αλλά απαιτείται συνήθως η εμφύτευση ενός μόνιμου εσωτερικού βηματοδότη, για τις περισσότερες παθήσεις. Οι προσωρινοί βηματοδότες ενός ή δύο θαλάμων έχουν σχεδιασθεί για να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με ένα καρδιακό σύστημα βηματοδότησης για προσωρινή κολπική ή κοιλιακή, μονή ή διπλή βηματοδότηση θαλάμου, σε κλινικό περιβάλλον. Οι προσωρινοί βηματοδότες μπορεί να χρησιμοποιηθούν, όπου υπάρχει ανάγκη σύγχρονης ή ασύγχρονης βραχυπρόθεσμης βηματοδότησης, για θεραπευτικούς, προληπτικούς ή διαγνωστικούς σκοπούς.

Μια εναλλακτική λύση του εξωτερικού ρυθμού είναι το *Προσωρινό Εσωτερικό Καλώδιο Ρυθμού*. Αυτό είναι ένα καλώδιο, που τοποθετείται υπό αποστειρωμένους όρους, είτε στο σωστό αίθριο είτε στη σωστή κοιλία. Η κεντρική άκρη του καλωδίου είναι συνδεμένη με τη γεννήτρια Βηματοδότησης, έξω από το σώμα. Ο προσωρινός εσωτερικός ρυθμός χρησιμοποιείται συχνά ως γέφυρα στη μόνιμη τοποθέτηση βηματοδοτών. Υπό ορισμένους όρους, ένα πρόσωπο μπορεί να χρειάζεται τον προσωρινό ρυθμό αλλά όχι μόνιμο ρυθμό και σε αυτήν την περίπτωση, ένα προσωρινό καλώδιο ρυθμού μπορεί να είναι η βέλτιστη επιλογή.

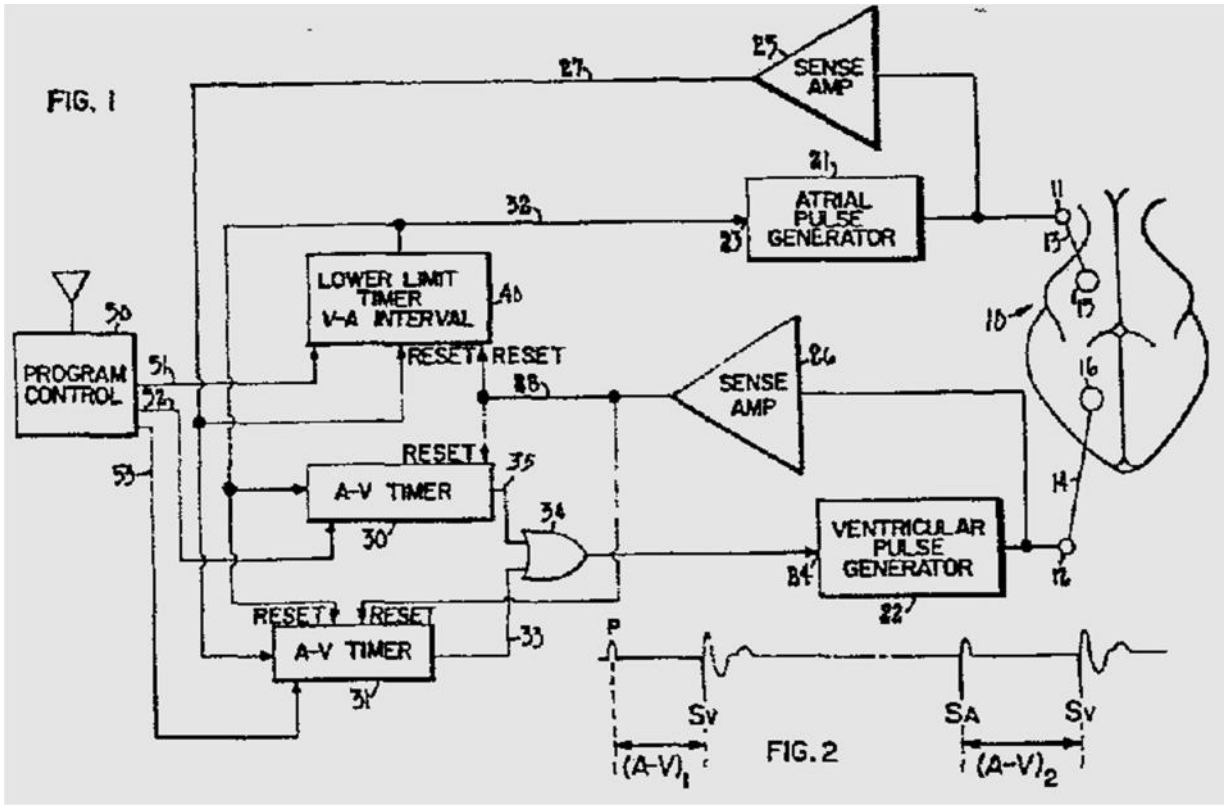


Εικόνα 7.10 *Αριστερά: Ο A. Hyman κατασκεύασε τον πρώτο εξωτερικό χειροκίνητο τεχνητό Βηματοδότη [17]. Δεξιά: Ο πρώτος εμφυτευόμενος Βηματοδότης που σχεδιάστηκε από τους R. Elmqvist και E. Senning το 1958 και κατασκευάστηκε μαζικά από την Siemens-Elema [18].*



Εικόνα 7.11 *Τυπικά σχηματικά κυκλώματα εμφυτευόμενου Βηματοδότη. Αριστερά: Απλούστερο κύκλωμα Ανίχνευσης σήματος/Βηματοδότησης, Ενίσχυσης και κύκλωμα Εξόδου. Δεξιά: Πιο περίπλοκο με περισσότερες δυνατότητες προγραμματιζόμενο σύστημα με μικροεπεξεργαστή και δυνατότητες επιλογής αλγορίθμων Βηματοδότησης [5], [6], [16].*

Η τοποθέτηση ενός <u>*Μόνιμου Εμφυτευόμενου Βηματοδότη*</u> περιλαμβάνει την τοποθέτηση ενός ή περισσότερων αγωγών που δίνουν ρυθμό στα διαμερίσματα της καρδιάς. Το άνα άκρο κάθε καλωδίου, είναι συνδεμένο με το μυοκάρδιο και το άλλο άκρο συνδέεται στη γεννήτρια ρυθμού βηματοδότησης. Αυτή είναι μια ερμητικώς σφραγισμένη συσκευή, που περιέχει μια πηγή ενέργειας, έναν «ταλαντωτή» και έναν υπολογιστή λογικής για το πως και πότε θα λειτουργεί ο Βηματοδότης. Συνηθέστερα, η γεννήτρια τοποθετείται κάτω από το υποδόριο λίπος του θωρακικού τοιχώματος, επάνω από τους μυς και τα οστά του θωρακικού κλωβού. Εντούτοις, η τοποθέτηση μπορεί να ποικίλει ανάλογα με τη περίπτωση.



Εικόνα 7.12 *Εμφυτευόμενος Βηματοδότης με διαφορετικά διαστήματα A-V για σύγχρονη κολπική και κολπική-κοιλιακή ακολουθία Βηματοδότησης σύμφωνα με την αίτηση ΔΕ ΕΡ 0 050 038 Α2 [54].*

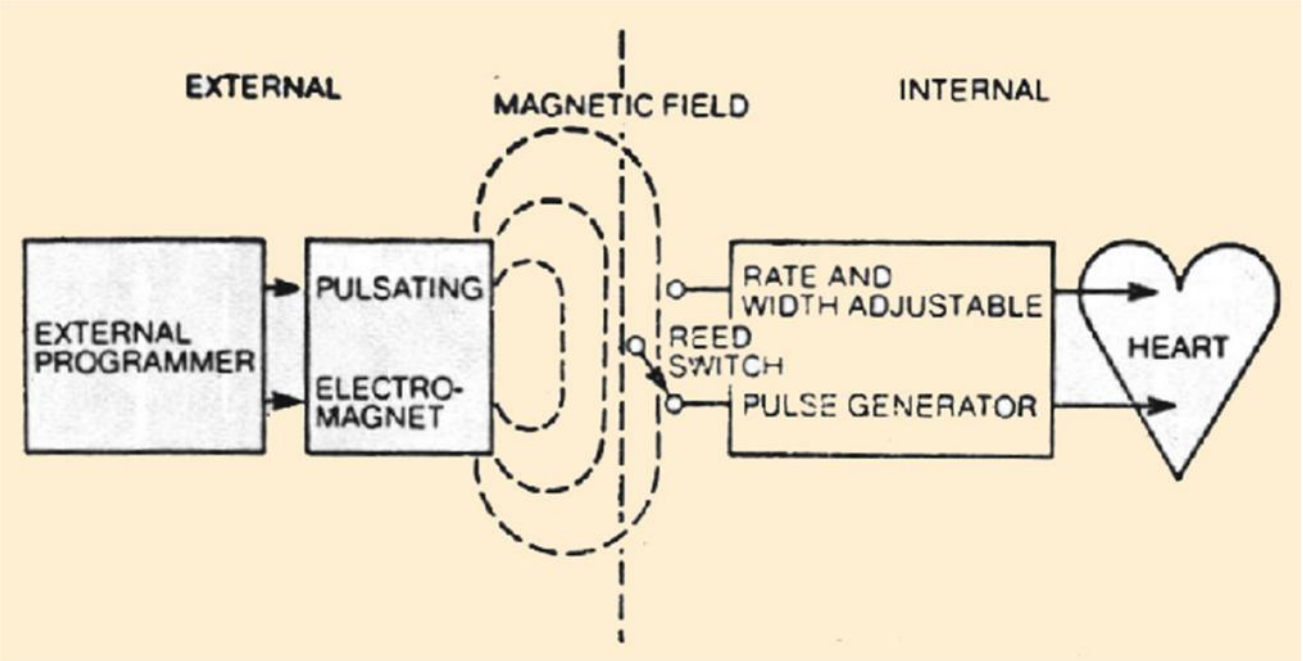
Σε περιπτώσεις κατά τις οποίες ο φυσικός βηματοδότης του μυοκαρδίου ή οι αγώγιμοι ιστοί δεν εξασφαλίζουν την ικανοποιητική παραγωγή και διάδοση των Βιοδυναμικών, η λειτουργία υποκαθίστατι από ένα εμφυτευόμενο κύκλωμα τεχνητού βηματοδότη. Οι Βηματοδότες χαρακτηρίζονται με έναν τριψήφιο κωδικό ΧΨΖ, ο οποίος και περιγράφει επακριβώς την αποστολή του.

- Ο κωδικός Χ προσδιορίζει το θάλαμο ο οποίος βηματοδοτείται. Οι δυνατές τιμές είναι Α (Κόλπος), V (Κοιλία) και D (Αμφότερα, Διπλός Βηματοδότης).
- Ο κωδικός Ψ προσδιορίζει το θάλαμο ο οποίος ανιχνεύεται. Οι δυνατές τιμές είναι Α (Κόλπος) V (Κοιλία) Ο (Δεν έχει εφαρμογή, π.χ. δεν γίνεται ανίχνευση) και D (Αμφότερα, Διπλός Βηματοδότης).
- Ο κωδικός Ζ προσδιορίζει τον τρόπο απόκρισης της γεννήτριας παλμών. Οι δυνατές τιμές είναι Ο (Δεν έχει εφαρμογή, π.χ. δεν επηρεάζεται η απόκριση), Ι (Εμποδιζόμενος, δηλαδή η ανίχνευση σήματος αναστέλλει την παραγωγή παλμού) και Τ (Σκανδαλιζόμενος, δηλαδή η ανίχνευση σήματος προκαλεί την παραγωγή παλμού).

First letter	*Second letter*	*Third letter*
A, *V*, or *D*	*A*, *V*, *O*, or *D*	*O*, *I*, or *T*
Indicates chamber Paced	Indicates chamber sensed	Indicates pulse generator Mode of Response.

A = Atrium	*I* = Inhibited
V = Ventricle	*T* = Triggered
D = Dual (both chambers)	*O* = Not applicable

Πίνακας 7.1 *Κωδικοί χαρακτηρισμού αποστολής Βηματοδότη [5], [6], [16].*

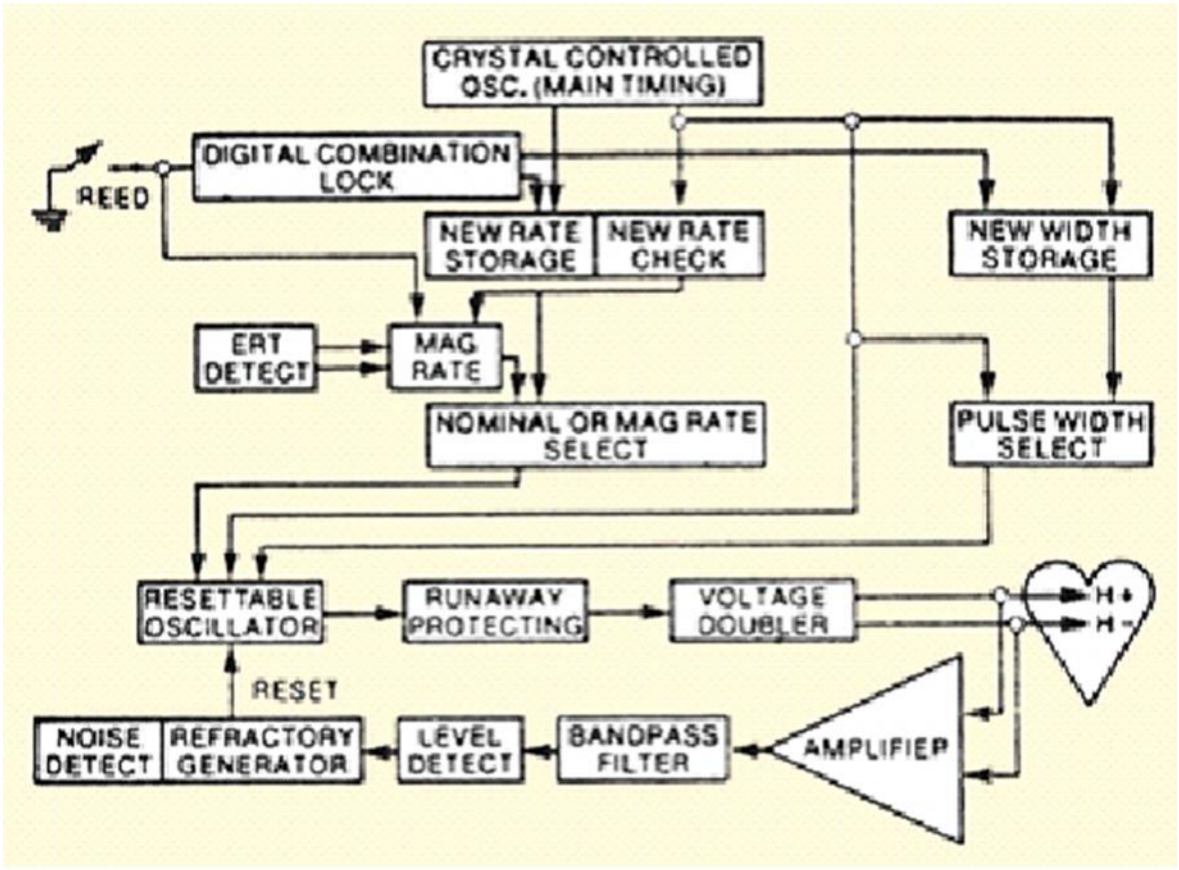


Εικόνα 7.13 *Σχηματικό διάγραμμα εξωτερικής ρύθμισης εμφυτευόμενου Βηματοδότη [5], [6], [16].*

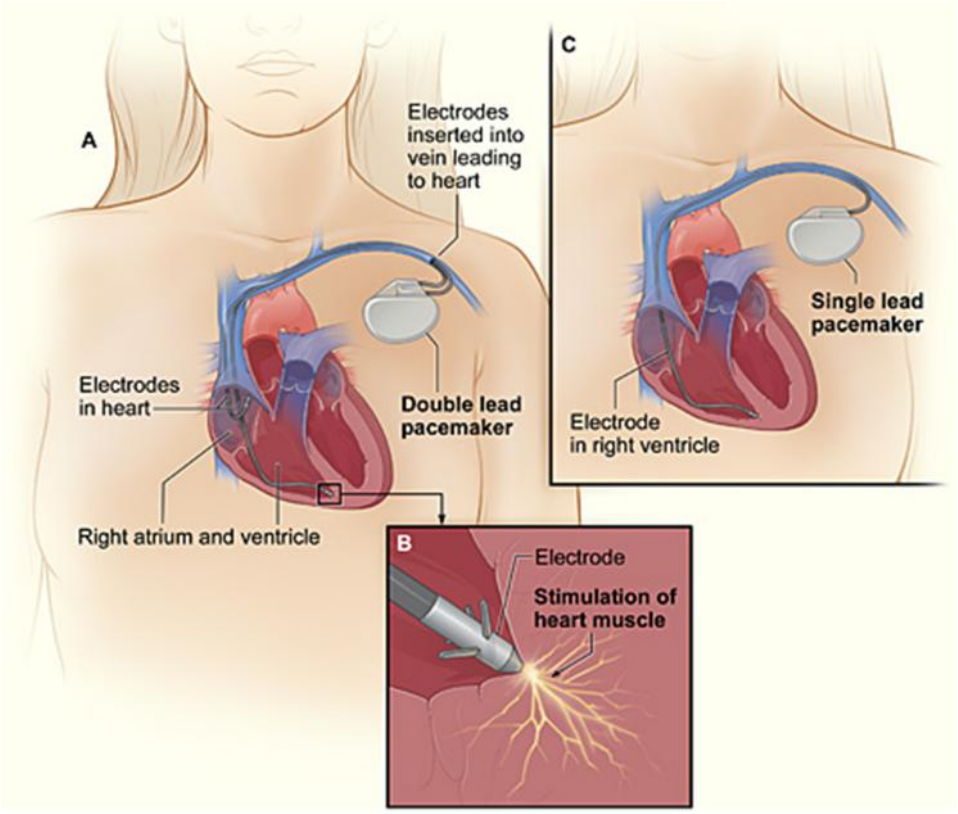
I	II	III	IV	V
Chamber(s) paced	Chamber(s) sensed	Response to sensing	Rate modulation	Multisite pacing
O = None	O = None	O = None	O = None	O = None
A = Atrium	A = Atrium	T = Triggered	R = Rate modulation	A = Atrium
V = Ventricle	V = Ventricle	I = Inhibited		V = Ventricle
D = Dual (A+V)	D = Dual (A+V)	D = Dual (T+I)		D = Dual (A+V)

Πίνακας 7.2 *Οι διευρυμένοι αναθεωρημένοι κωδικοί Βηματοδοτών της NASPE / BPEG (North American Society of Pacing and Electrophysiology / British Pacing and Electrophysiology Group).*

Η τοποθέτηση βηματοδότη δεν αποτελεί ένδειξη αναπηρίας, ούτε μειονεκτεί καθόλου αυτός που φέρει βηματοδότη. Αντιθέτως η τοποθέτηση βηματοδότη σας επιτρέπει να ζείτε μία φυσιολογική ζωή. Ως γνωστόν, η καρδιά αποτελείται από τέσσερις θαλάμους, τους δύο κόλπους (LA, RA) και δύο κοιλίες (LV, RV). Ο καρδιακός ρυθμός φυσιολογικά ρυθμίζεται από το «φυσικό» βηματοδότη, τον φλεβόκομβο. Ο φλεβόκομβος παράγει ηλεκτρικά σήματα, που μεταφέρονται στα υπόλοιπα τμήματα της καρδιάς. Έτσι, «οδηγείται» η καρδιά, η οποία λειτουργεί ως «ηλεκτρικά ελεγχόμενη μηχανική αντλία», στις ανάγκες του οργανισμού σε αίμα.



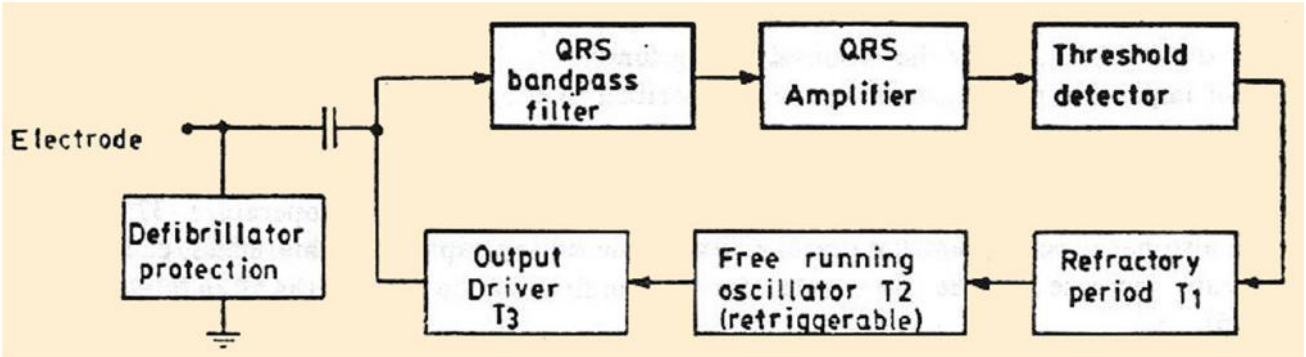
Εικόνα 7.14 *Αναλυτικό σχηματικό διάγραμμα Εμφυτευόμενου Βηματοδότη [5], [6], [16].*



Εικόνα 7.15 *Α: Η θέση και το μέγεθος διπλού αγωγού και διπλού θαλάμου βηματοδότησης στο ανώτερο στήθος. Τα ηλεκτρόδια εισάγονται σε δεξιό κόλπο και κοιλίας μέσω μιας φλέβας στο ανώτερο στήθος. Β: Ηλεκτρόδιο διέγερσης του καρδιακού μυός. C: Η θέση και το μέγεθος ενός ενιαίου αγωγού, ή μόνο σώμα, βηματοδότη στο στήθος.*

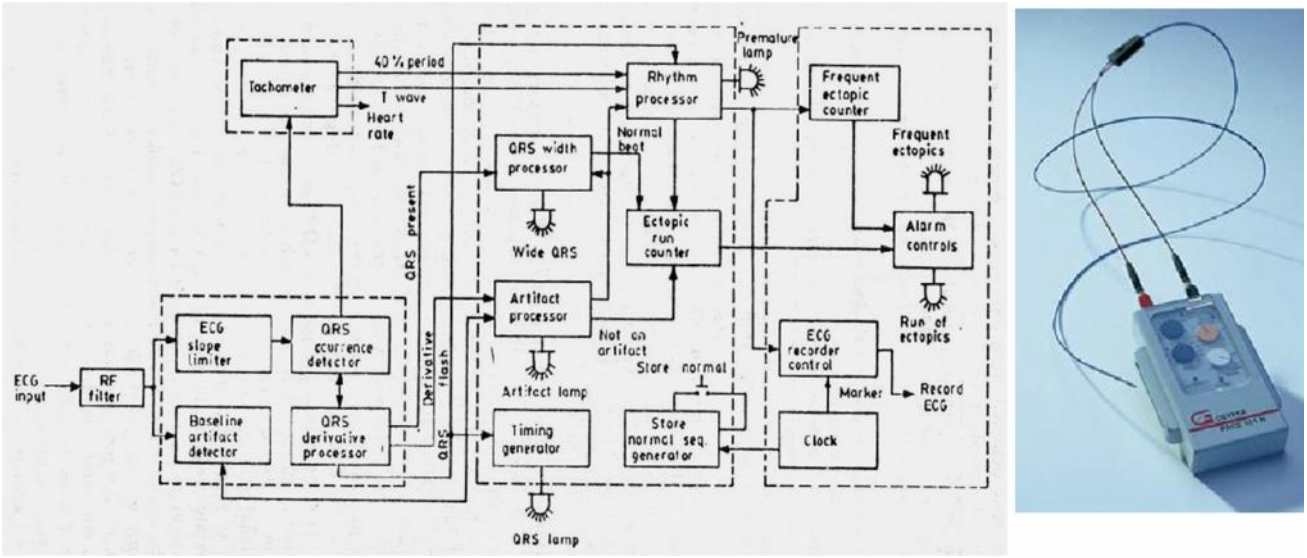
Ο φλεβόκομβος όμως, μπορεί να μη λειτουργεί μερικές φορές σωστά, με αποτέλεσμα να στέλνει με ακανόνιστο, αργό ρυθμό τα ηλεκτρικά σήματα ή να μην τα στέλνει καθόλου. Επίσης, υπάρχει περίπτωση τα σήματα να μην φθάνουν καθόλου στις κοιλίες γιατί το σύστημα αγωγής τους έχει βλάβη. Στο περίπλοκο αυτό σύστημα εμπλέκονται και άλλα ανατομικά-ηλεκτρικά στοιχεία, όπως ο Κολποκοιλιακός Κόμβος, το δεμάτιο του HIS, σύστημα αγωγής των λείων μυών του Μυοκαρδίου, που έχουν αναφερθεί εκτενώς στο Κεφάλαιο 2.

Σ’ αυτές τις περιπτώσεις ποικίλων τέτοιων ή άλλων συναφών διαταραχών, μπορεί να χρειασθεί η τοποθέτηση κατάλληλου για τη περίπτωση Βηματοδότη. Ο τεχνητός ηλεκτρονικός βηματοδότης, εξωτερικός ή εμφυτευόμενος, παράγει μικρά ηλεκτρικά σήματα-ερεθίσματα, παρόμοιου πλάτους και συχνότητας, με αυτά του φλεβοκόμβου (Φυσικού Βηματοδότη), τα οποία διεγείρουν την καρδιά, με τη βοήθεια αγωγών-ηλεκτροδίων, κάνοντάς την έτσι να συστέλλεται και να αντλεί μια ικανοποιητική ποσότητα αίματος στο σώμα.



Εικόνα 7.16 *Σχηματικό διάγραμμα σύγχρονου κατ΄απαίτηση Κοιλιακού Βηματοδότη με προστασία απέναντι σε πρόκληση Ινιδισμού [5], [6], [16].*

Κάθε βηματοδότης αποτελείται από την Ηλεκτρική Πηγή (μπαταρία ιόντων Li), στην οποία είναι ενσωματωμένο και το ηλεκτρονικό κύκλωμα. Τα ηλεκτρικά ερεθίσματα που παράγει μεταβιβάζονται στην καρδιά με τη βοήθεια καλωδίων, των οποίων το ένα άκρο είναι συνδεδεμένο με το βηματοδότη και το άλλο με την καρδιά. Ο βηματοδότης και το ηλεκτρόδιο μαζί αποτελούν το σύστημα βηματοδότησης. Ο ιατρός, ανάλογα με την πάθηση, τοποθετεί ένα ή δύο ηλεκτρόδια. Η επέμβαση γίνεται στο Αιμοδυναμικό Εργαστήριο και χρησιμοποιείται τοπική αναισθησία.



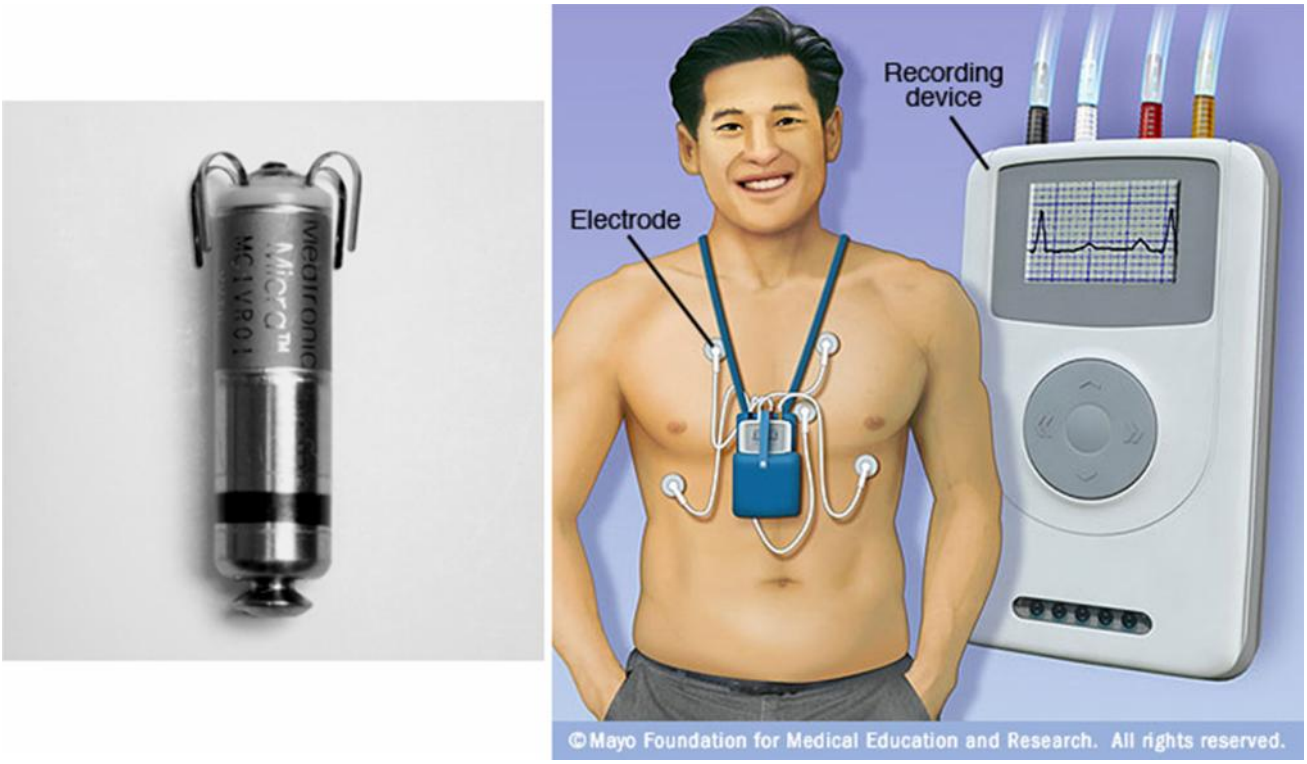
Εικόνα 7.17 *Αριστερά: Σχηματικό διάγραμμα κυκλώματος συναγερμού εξωτερικής συσκευής Βηματοδότη – Απινιδωτή [16]. Δεξιά: Σύγχονος εξωτερικός Βηματοδότης με τα Ηλεκτρόδιά του [27].*

7.5. Οι Βηματοδότες του άμεσου μέλλοντος

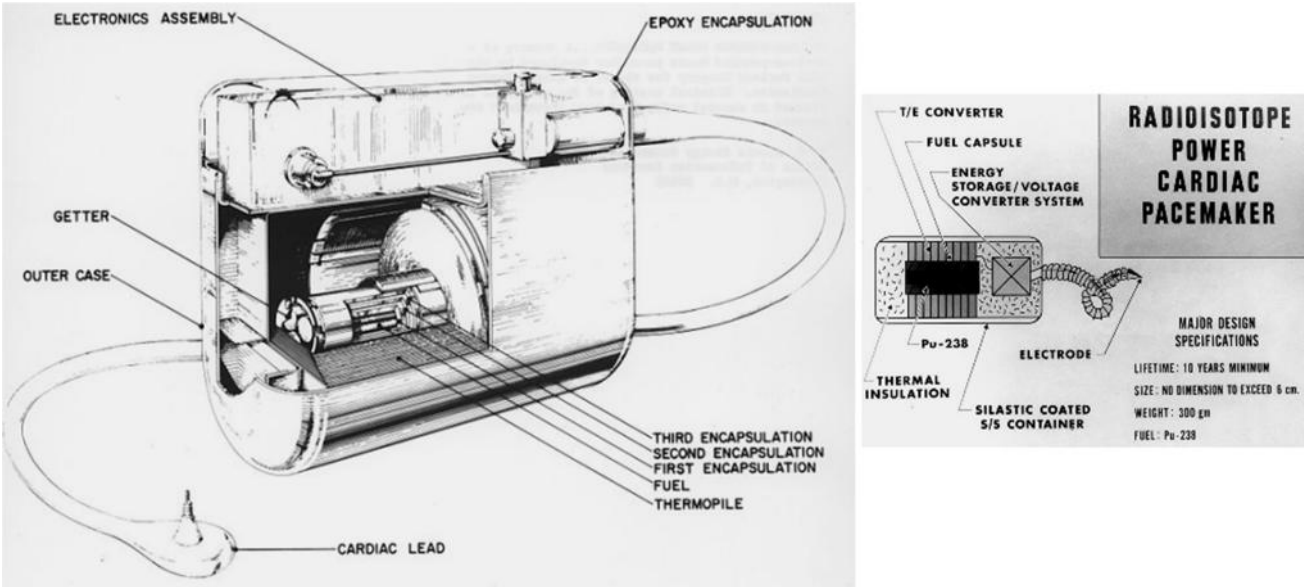
Η Χειρουργική επέμβαση βηματοδότη θα μπορούσε σύντομα να είναι εντελώς περιττή. Αντ' αυτού, οι ιατροί θα μπορούν να χρησιμοποιούν μικρογραφία ασύρματου βηματοδότες, που μπορούν να φθάσουν στην καρδιά μέσα από μια μεγάλη φλέβα στο μηρό. Τον Δεκέμβριο του 2013, ομάδα ιατρών στην Αυστρία εμφύτευσαν μία τέτοια συσκευή σε έναν ασθενή, τον πρώτο συμμετέχοντα σε μια ανθρώπινη κλινική μελέτη για τη συσκευή της Medtronic, που ισχυρίζεται οτι είναι ο μικρότερος βηματοδότης στο κόσμο. Η συσκευή έχει 24 mm μήκος και 0.75 cm^3 όγκο, το 1/10 του μεγέθους ενός συμβατικού βηματοδότη.

Νωρίτερα αυτό το έτος, ένας άλλο κατασκευαστής, η St. Jude Medical, αγόρασε μια νεοφυή εταιρεία (Nanostim), που κατασκευάζει ένα άλλο μικροσκοπικό βηματοδότη, 41 mm μήκους και 1.0 cm^3 όγκο.

Εικόνα 7.18 *Αριστερά: Καρδιακός Βηματοδότης (St. Jude Medical) με διαστάσεις ~ 4 cm και μήκος Ηλεκτροδίου ~ 58 cm [20]. Κέντρο: Τυπικές Μπαταρίες LiJ [21]. Δεξιά: Ο Βηματοδότης Nanostim™ χωρίς Ηλεκτρόδια [22]*



Εικόνα 7.19 *Αριστερά: Ο μικρότερος Βηματοδότης στο κόσμο (24 mm μήκος και 0.75 cm3 όγκο) του Οίκου Medtronic που μπορεί να φθάσει στην καρδιά μέσα από μια μεγάλη φλέβα στο μηρό [23]. Δεξιά: Εύχρηστο φορητό Holter Monitor για την καταγραφή αρρθυμιών που ενδεχομένως απαιτούν Βηματοδότη [24].*



Εικόνα 7.20 *Παλαιότερες ερευνητικές προσπάθειες για την δημιουργία βηματοδοτών με πυρηνικό καύσιμο και διάρκεια ζωής μπαταριών > 10 ετών [25], [26].*

<u>*Παλιές τεχνολογίες με απίστευτες επιδόσεις:*</u> Μολονότι οι μπαταρίες Pu δεν χρησιμοποιούνται πλέον σε καρδιακούς βηματοδότες, η μακροβιότητα τους εξακολουθεί να έχει κάποιο ενδιαφέρον. Στις 10/4/1973, ο V. Parsonnet και οι συνάδελφοί του εμφύτευσαν ένα βηματοδότη με μπαταρία ^{238}Pu σε μια 20-χρονη γυναίκα, που είχε πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό, μετά την επισκευή του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, 6 χρόνια νωρίτερα [26]. Ο πυρηνικός βηματοδότης (Numec NU-5), μια από τις πρώτες τέτοιες συσκευές στις ΗΠΑ, συνδέθηκε με ένα μονοπολικό ηλεκτρόδιο, δικού τους σχεδιασμού. Όταν το ηλεκτρόδιο έσπασε 11 χρόνια αργότερα, είχε επισκευαστεί με συναρμογή σε μια νέα υποδοχή, διατηρώντας τον ίδια βηματοδότη. Το κατώφλι διέγερσης ήταν 1.2 V και 1.0 mA και η διάρκεια του παλμού 1.5 msec. Έχουν παρέλθει τριάντα

τέσσερα χρόνια, χωρίς μετέπειτα απρόβλεπτα γεγονότα και η ασθενής, η οποία είναι τώρα 54 ετών, δεν παρουσιάζει καμμιά σωματική δυσανεξία και διατηρεί έναν κανονικό τρόπο ζωής.

Η ασθενής αυτή είναι μια από τους 139, που έλαβαν τους πρώτους τύπους πυρηνικού βηματοδότη, που αναπτύχθηκαν το 1973, σε μια προσπάθεια να βρεθεί μια πηγή ισχύος, για τη διά βίου εμφύτευση βηματοδοτών. Αρχικά προσδιορίστηκε, ότι ακόμα και όταν συμπληρωθεί η ημιζωή του ^{238}Pu (88 χρόνια), η ισχύς θα εξακολουθούν να επαρκεί για να λειτουργεί το κύκλωμα.

Ο V. Parsonnet αναφέρει [26] ότι 9 από αυτές τις συσκευές ήταν ακόμα σε χρήση το 2007. Πολλοί από τους κατόχους έχουν πεθάνει, μερικοί έχουν χαθεί από τη διαδικασία παρακολούθησης, και μερικοί έχουν υποστεί εμφύτευση μιας συσκευής αντικατάστασης με στόχο την αναβάθμιση σε πιο σύγχρονους τρόπους βηματοδότησης. Αυτή η συγκεκριμένη συσκευή (Numec NU-5), αναμένονταν να έχει το 90% της αξιοπιστίας της στα 20 έτη και αυτός ο στόχος έχει προ πολλού ξεπεραστεί. Ο V. Parsonnet αναφέρει επίσης, ότι η ανοχή του ασθενούς σε αυτόν το βηματοδότη είναι επίσης αξιοσημείωτη. Μέχρι στιγμής (2007), δεν υπήρξαν τοπικές ή συστημικές συνέπειες της παρατεταμένης έκθεσης σε Ιοντίζουσα ακτινοβολία, ούτε παρατηρήθηκαν οποιεσδήποτε επιβλαβείς κλινικές επιδράσεις της παρατεταμένης βηματοδότησης σταθερού ρυθμού ή της βηματοδότησης της δεξιάς κοιλίας.

Παρά το κόστος της αρχικής διάταξης, το αποσβεσμένο κόστος είναι μικρότερο από ό,τι για ένα κοινό βηματοδότη. Οι «πυρηνικές» μπαταρίες δεν εμφυτεύονται πια σε ασθενείς, όμως, χρησιμοποιούνται ακόμα σε άλλες επιστημονικές και στρατιωτικές εφαρμογές, που απαιτούν μακροχρόνια παροχή χαμηλής ισχύος, χωρίς συντήρηση και επισκευές, ανεξαρτήτως ηλιοφάνειας ή ταχύτητας ανέμου.

7.6. Τα Χειρουργικά Εμφυτεύματα (Ορθοπεδικά, Μηχανικά, Ηλεκτρονικά, Αγγειακά, Νευροεμφυτεύματα κλπ)

Ιατρικά εμφυτεύματα είναι συσκευές ή ιστοί, που τοποθετούνται στο εσωτερικό ή στην επιφάνεια του σώματος. Πολλά από αυτά είναι εμφυτεύματα προσθετικής, που προορίζονται να αντικαταστήσουν ελλείποντα μέρη του σώματος. Άλλα εμφυτεύματα χορηγούν ελεγχόμενες δόσεις φαρμάκου, παρακολουθούν τις λειτουργίες του σώματος, ή την παροχή στήριξης σε όργανα και ιστούς.

Μερικά εμφυτεύματα (μοσχεύματα) είναι κατασκευασμένα από Δέρμα, Οστό, Αγγεία ή άλλους Ιστούς του Σώματος. Άλλα είναι κατασκευασμένα από μέταλλο, πλαστικό, κεραμικό ή άλλα υλικά. Τα εμφυτεύματα μπορούν να τοποθετηθούν μόνιμα ή να μπορούν να αφαιρεθούν, από τη στιγμή που δεν χρειάζονται πλέον. Για παράδειγμα, τα στεντ ή τα εμφυτεύματα του ισχύου προορίζονται να είναι μόνιμα. Άλλα, όπως καθετήρες, εισαγωγής φαρμάκων (π.χ. χημειοθεραπείας) ή βίδες, άξονες, πλάκες κλπ. για την επισκευή σπασμένων οστών κλπ. μπορούν να αφαιρεθούν, όταν δεν χρειάζονται πλέον. Οι κίνδυνοι των ιατρικών εμφυτευμάτων περιλαμβάνουν:

- Τους χειρουργικούς κινδύνους κατά την τοποθέτηση ή την αφαίρεση.
- Τη μόλυνση.
- Την αποτυχία του εμφυτεύματος.
- Αλλεργικές αντιδράσεις απέναντι στα χρησιμοποιούμενα υλικά.

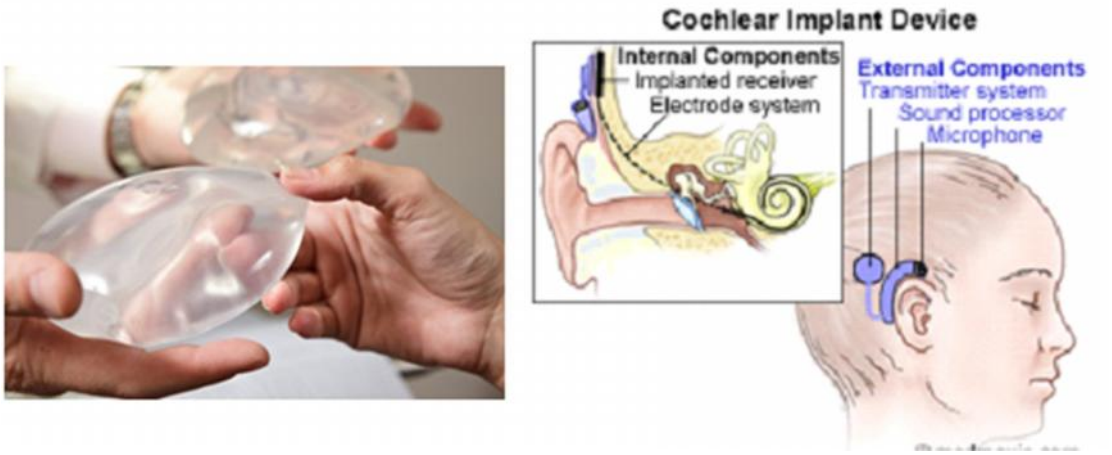
Όλες οι χειρουργικές επεμβάσεις έχουν κινδύνους και παρεπόμενες βλάβες, όπως οι μώλωπες στην χειρουργική θέση, ο πόνος, το οίδημα, η ερυθρότητα κλπ. Όταν το εμφύτευμα πρόκειται να τοποθετηθεί ή να αφαιρεθεί, θα πρέπει να περιμένουμε αυτά τα είδη των επιπλοκών.

Οι λοιμώξεις είναι συχνές και οι περισσότερες προέρχονται από τη μόλυνση του δέρματος κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Σε περιπτώσεις εκδήλωσης κάποιας λοίμωξης στον ασθενή, μπορεί να χρειαστεί να τοποθετηθεί στον ασθενή σωλήνας απορροής υγρών, του χορηγείται φαρμακευτική αγωγή και σε ακραίες περιπτώσεις, μπορεί να αφαιρεθεί το εμφύτευμα.

Με την πάροδο του χρόνου, το εμφύτευμα μπορεί να μετακινηθεί, να σπάσει, ή να πάψει να λειτουργεί σωστά, οπότε απαιτείται επιπλέον χειρουργική επέμβαση για την επισκευή ή την αντικατάστασή του. Μια πρώτη, χονδρική μη αποκλειστική, ταξινόμηση είναι η ακόλουθη [29]:

- Εμφυτεύματα στήθους.
- Συστήματα παροχέτευσης Εγκεφαλονωτιαίου Υγρού (ΕΝΥ).
- Κοχλιακά εμφυτεύματα.
- Εμφυτεύματα Μόνιμης Αντισύλληψης (Essure).
- Εμφυτεύσιμα Χειρουργικά Πλέγματα Κήλης.

- Εμφυτεύματα (μέταλλο επί μετάλλου) του Ισχίου.
- Ενδοφθάλμιοι φακοί για τη Χειρουργική ματιών.
- Ουρογυναικολογικά εμφυτεύσιμα χειρουργικά πλέγματα.

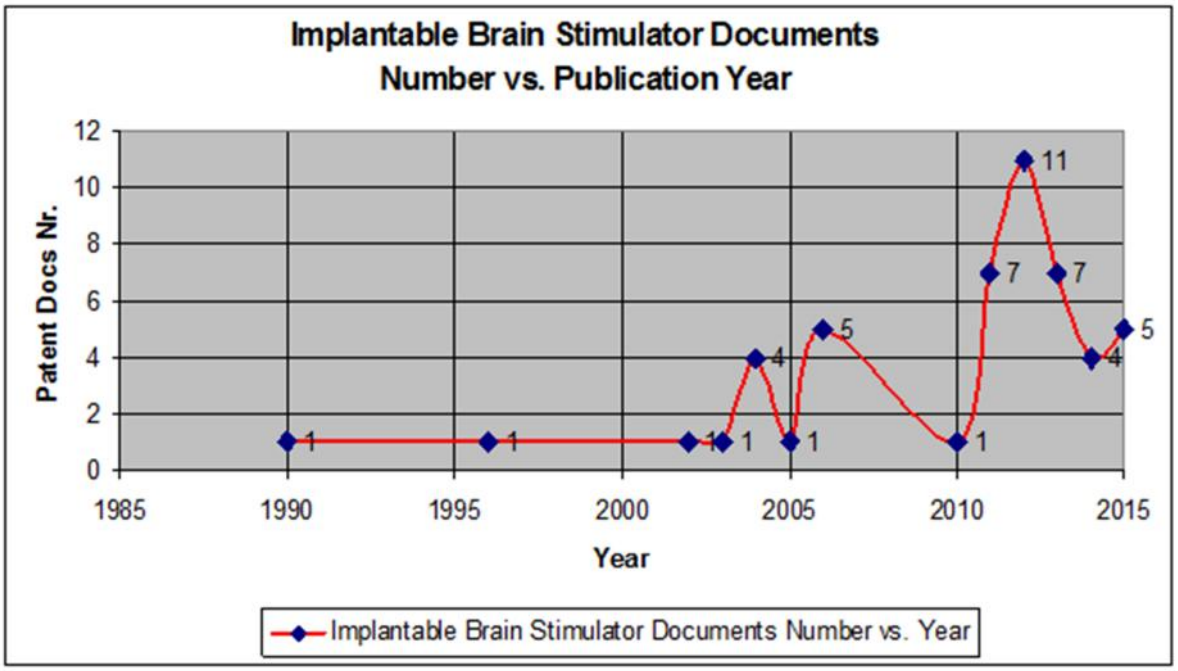


Εικόνα 7.21 *Δύο ενδεικτικά πολύ συχνά χρησιμοποιούμενα εμφυτεύματα. Αριστερά: Στήθους με βάση τον φυσιολογικό ορό. Δεξιά: Κοχλιακό εμφύτευμα [29].*

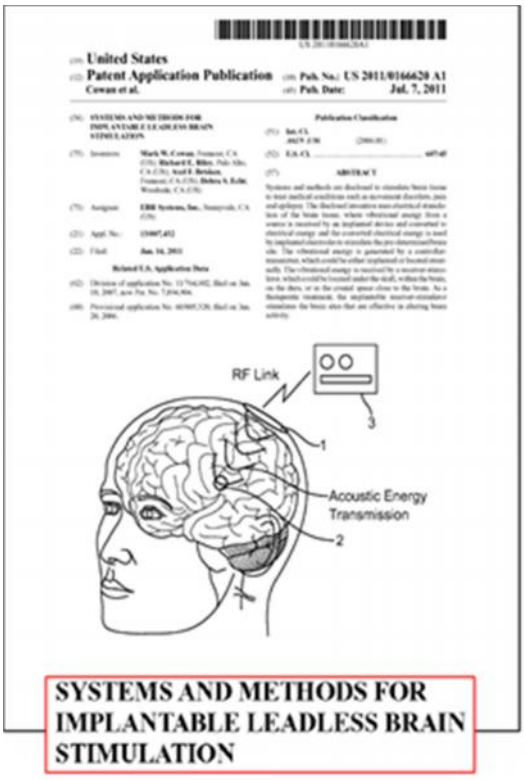
Στο πεδίο της έρευνας έχουμε Νευροεμφυτεύματα, πολλά από τα οποία τα οποία συνιστούν αναδυόμενες εφαρμογές σε Νευροεκφυλιστικές Νόσους, όπως:

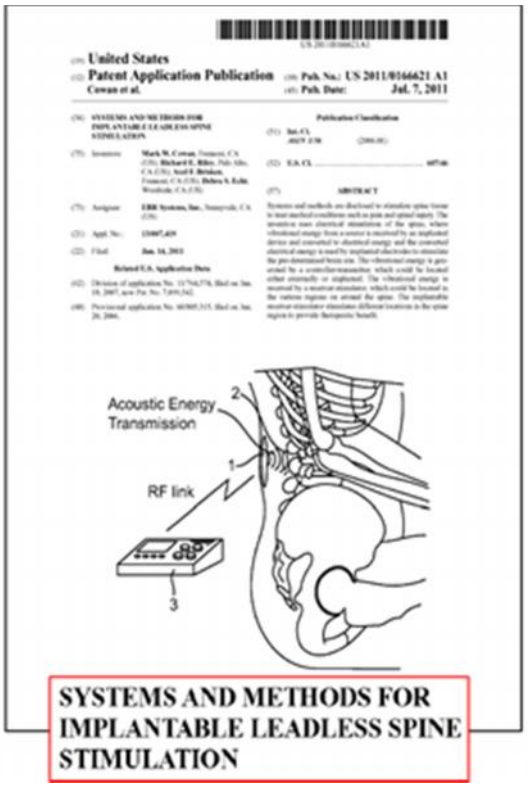
- Η Νόσος Parkinson και η χρήση της εν τω βάθει διέγερσης του Εγκεφάλου (Deep Brain Stimulation).
- Ο έλεγχος της Επιληψίας, της Κατάθλιψης κλπ. (Vagus nerve stimulation).
- Ο έλεγχος της Ακράτειας με τα αναδυόμενα περιουρηθρικά εμφυτεύματα.
- Τα αναδυόμενα εμφυτευόμενα συστήματα οπτικής διέγερσης που μπορούν να αποκαταστήσουν εν μέρει μια λειτουργία «οιονεί» όρασης.

Η αλματώδης αύξηση των Αιτήσεων Διπλωμάτων Ευρεσιτεχνίας - ΔΕ (Εικ. 21) τα τελευταία χρόνια γύρω από εμφυτευόμενους διεγέρτες του εγκεφάλου, επιβεβαιώνουν τη σχετική τάση.

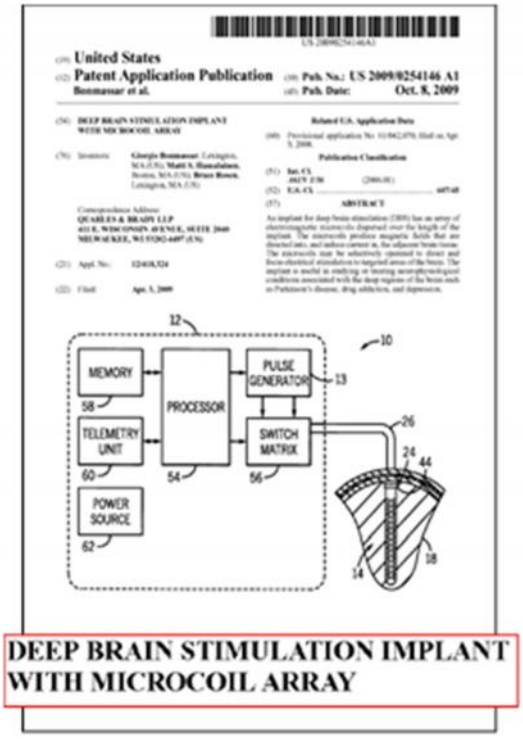


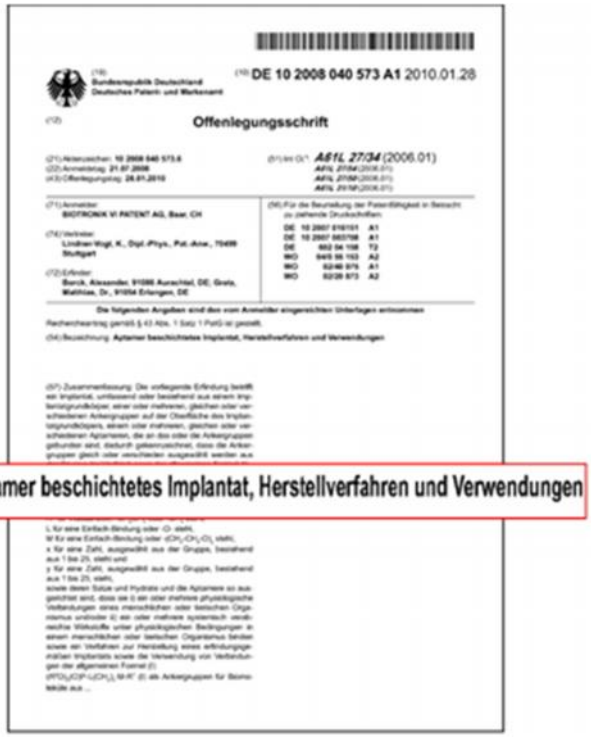
Εικόνα 7.22 *Αριθμός αιτήσεων ΔΕ τα τελευταία χρόνια γύρω από εμφυτευόμενους διεγέρτες του ΚΝΣ επιβεβαιώνει το ερευνητικό ενδιαφέρον στον τομέα αυτό [30]. Ακολουθούν 8 ιδιαίτερα ενδιαφέρουσες πρόσφατες αιτήσεις Δ.Ε.*



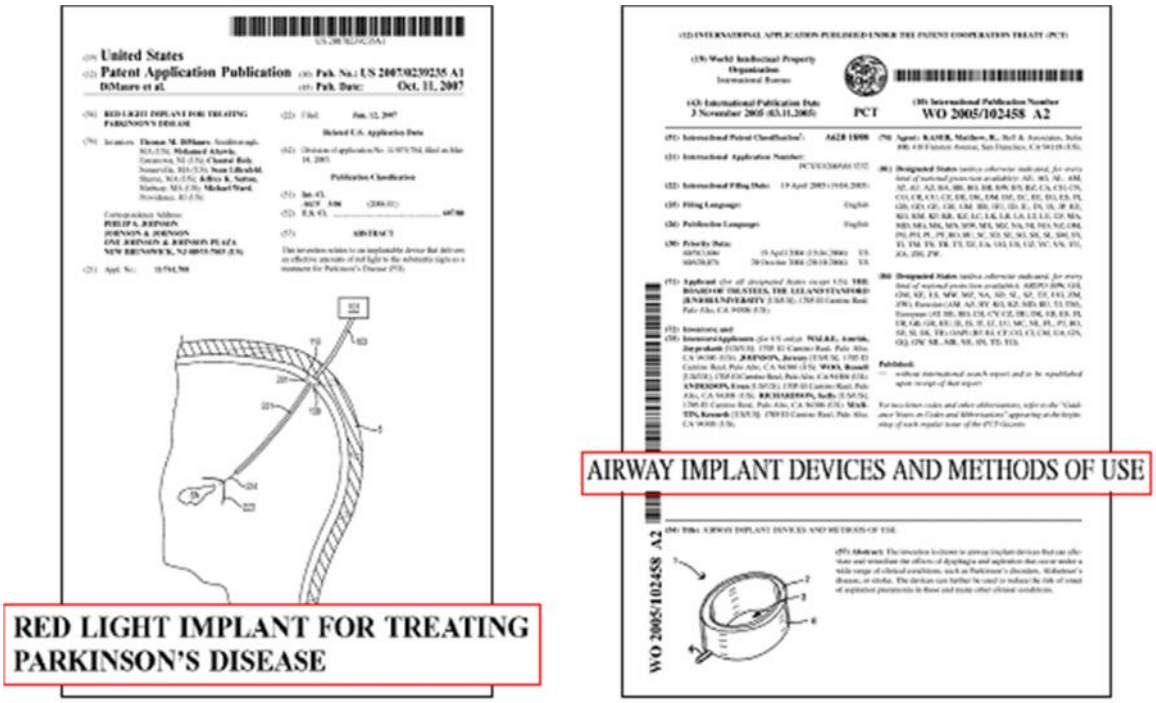


Εικόνα 7.23 *Διέγερση Εγκεφάλου και Νωτιαίου Μυελού με εμφυτευόμενους διεγέρτες χωρίς Ηλεκτρόδια (Brain and spine implantable leadless stimulators [31], [32].*

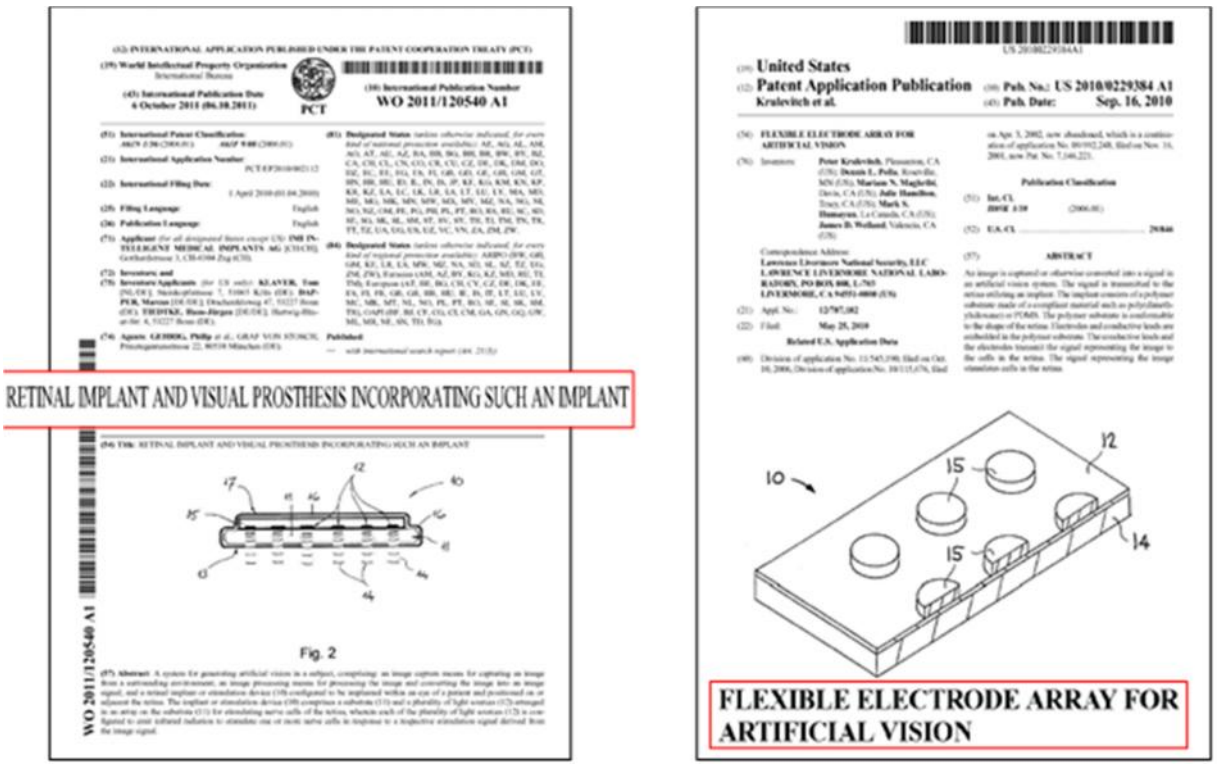




Εικόνα 7.24 *Αριστερά: Εν τω βάθει διέγερση του Εγκεφάλου (Deep Brain Stimulation) και μια τεχνική επένδυσης micro-chips με Απταμερή (An Aptamer Chip-coating Technique) [33], [34].*



Εικόνα 7.25 *Αριστερά: Εμφύτευμα που εκπέμπει ερυθρό φως. Δεξιά: Εμφύτευμα στους Αεραγωγούς για την αγωγή της Νόσου του Parkinson [35], [36].*

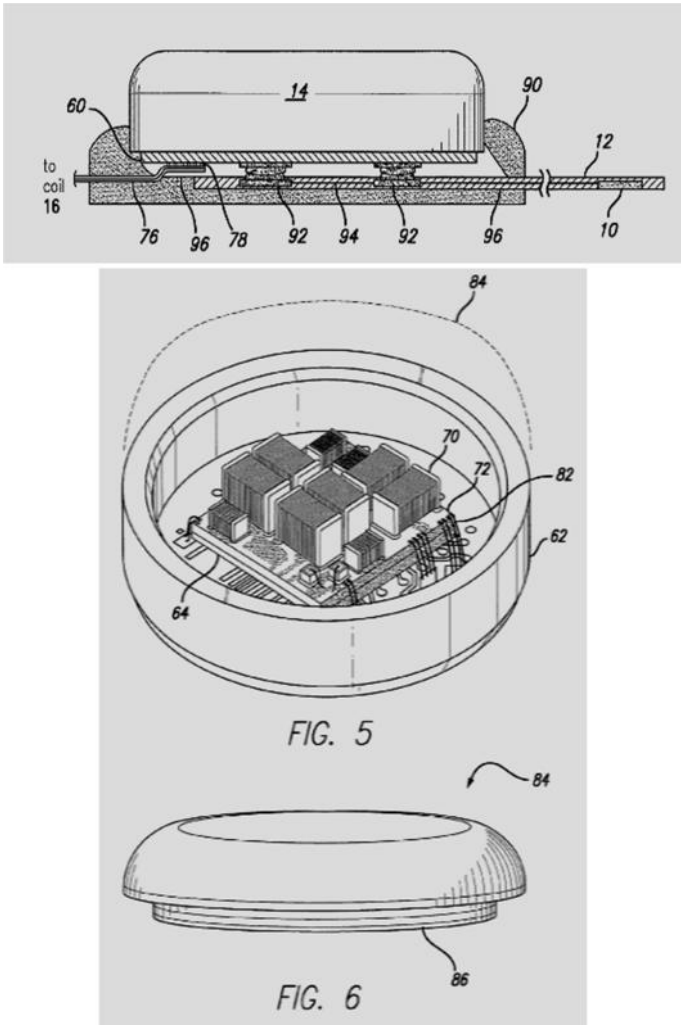


Εικόνα 7.26 *Αριστερά: Εμφύτευμα στον Αμφιβληστροειδή και πρόθεση για την όραση. Δεξιά: Ευέλικτη διάταξη για την Τεχνητή Όραση Ηλεκτροδίων [37], [38].*

Η πιο ενδιαφέρουσα αίτηση ΔΕ, από τις πολύ πρόσφατες (δημοσιεύθηκε το 2015) από τις 49 συνολικά που εξετάσαμε, αφορά στην US2015157862 (A1), “Cortical Implant System for Brain Stimulation and Recording”, 2015-JUN-11 [39]. Η παρούσα εφεύρεση αποτελείται από μία εμφυτεύσιμη συσκευή με τουλάχιστον ένα πακέτο, που στεγάζει τα ηλεκτρονικά, που στέλνουν και λαμβάνουν δεδομένα ή σήματα, και προαιρετικά ισχύ, από ένα εξωτερικό σύστημα, μέσω ενός τουλάχιστον πηνίου, συνδέεται με τουλάχιστον ένα πακέτο και επεξεργάζεται τα δεδομένα, συμπεριλαμβανομένων των εγγραφών της νευρικής δραστηριότητας,

και μεταφέρει ηλεκτρικούς παλμούς, για το νευρικό ιστό, μέσω τουλάχιστον μιας συστοιχίας πολλαπλών ηλεκτροδίων, που συνδέονται με τουλάχιστον ένα πακέτο.

Η συσκευή είναι προσαρμοσμένη σε σήματα (Ηλεκτροφλοιογράφημα EcoG, Electrocorticography) και σε σήματα Δυναμικού Τοπικού Πεδίο (LFP). Ένας διεγέρτης του εγκεφάλου, κατά προτίμηση ένας διεγέρτης του βαθέως εγκεφάλου, διεγείρει τον εγκέφαλο, ως απόκριση σε νευρωνικές εγγραφές, σε ένα κλειστό βρόχο ανάδρασης. Η συσκευή είναι επωφελής στην παροχή θεραπειών Νευροδιαμόρφωσης (Neuromodulation), για νευρολογικές διαταραχές όπως ο χρόνιος πόνος, διαταραχή μετα-τραυματικού στρες (PTSD), μείζονα κατάθλιψη ή παρόμοιες διαταραχές. Η εφεύρεση και τα συστατικά της προορίζονται να εγκατασταθούν στο κεφάλι, ή επάνω από, ή μέσα στο κρανίο, ή στη σκληρά μήνιγγα, ή επί/εντός του εγκεφάλου.



Εικόνα 7.27 *Τα βασικά σχήματα του εμφυτεύματος στο Φλοιό του Εγκεφάλου που στοχεύει στη διαχείριση του χρόνιου πόνου, της διαταραχής μετα-τραυματικού στρες της μείζονος κατάθλιψης κλπ. [39].*

7.7. Τα Βιολογικά Εμφυτεύματα: Βλαστοκύτταρα, Ιστοί και Όργανα

Η Ιστομηχανική είναι ένας «διεπιστημονικός τομέας», που συνδυάζει τις φυσικές επιστήμες, την τεχνολογία και την ιατρική, για την ανάπτυξη βιολογικών υποκατάστατων, τα οποία θα μπορούν να επαναφέρουν, να διατηρούν ή να βελτιώνουν τις λειτουργίες ιστών ή οργάνων [40].

Για να είναι δυνατή η παραγωγή βιολογικού ιστού σε συνθήκες εργαστηρίου (in vitro ή ex vivo), απαιτείται η συνεργασία των ακόλουθων βασικών παραγόντων:

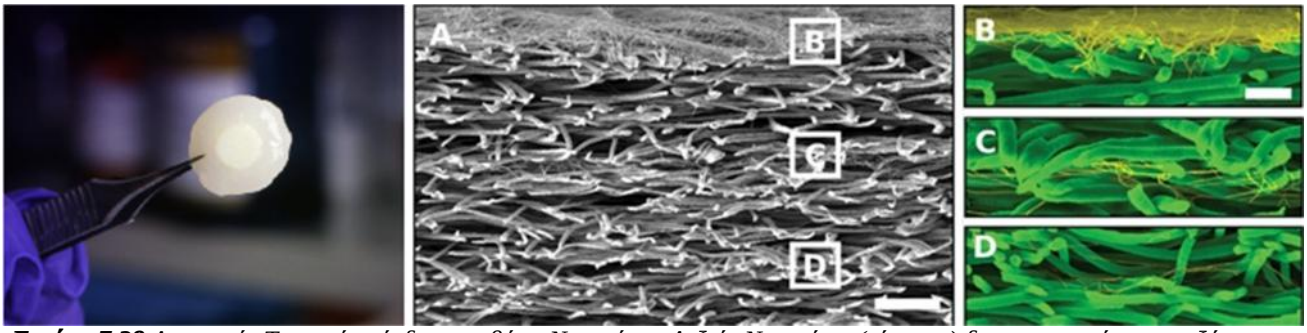
Των κατάλληλων Κυττάρων: Αυτά αποτελούν τη βασική ύλη του ιστού που θέλουμε να συνθέσουμε και με την κατάλληλη καλλιέργεια και επεξεργασία να οδηγηθούμε στην δημιουργία ενός νέου λειτουργικού συστήματος (ιστού). Τα κύτταρα μπορεί να είναι:

- Αυτόλογα, δηλαδή προέρχονται από το άτομο για το οποίο προορίζεται ο ιστός.
- Συγγενή, που προέρχονται από δότη πρώτου βαθμού συγγενείας με το λήπτη του ιστού.
- Αλλογενή, που προέρχονται από άλλο άτομο με τον ίδιο ή κοντινό Ανοσολογικό Τύπο (ABO, Rhesus, HLA κλπ.) με αυτό για το οποίο κατασκευάζεται ο ιστός.
- Ξενογενή, κύτταρα που προέρχονται από άτομο, άλλου είδους Ανοσολογικού ή γενικότερα Βιολογικού τύπου, από αυτόν για το οποίο προετοιμάζεται ο ιστός.

Ανάλογα με την κατάσταση ή το στάδιο στην οποία βρίσκονται τα κύτταρα θεωρούνται ως:

- Αδιαφοροποίητα ή Αρχέγονα, δηλαδή μια μορφή κυττάρων, τα οποία μπορούν να διαφοροποιηθούν σε όλους, σε πολλούς ή σε οριδμένους τύπους κυττάρων ενός οργανισμού (π.χ. διάφοροι τύποι Βλαστοκυττάρων).
- Διαφοροποιημένα, δηλαδή αυτά που ανήκουν ήδη σε κάποιο ιστό και επιτελούν συγκεκριμένες λειτουργίες (π.χ. Ηπατικά, Οστικά, Μυοκαρδιακά κλπ. κύτταρα).

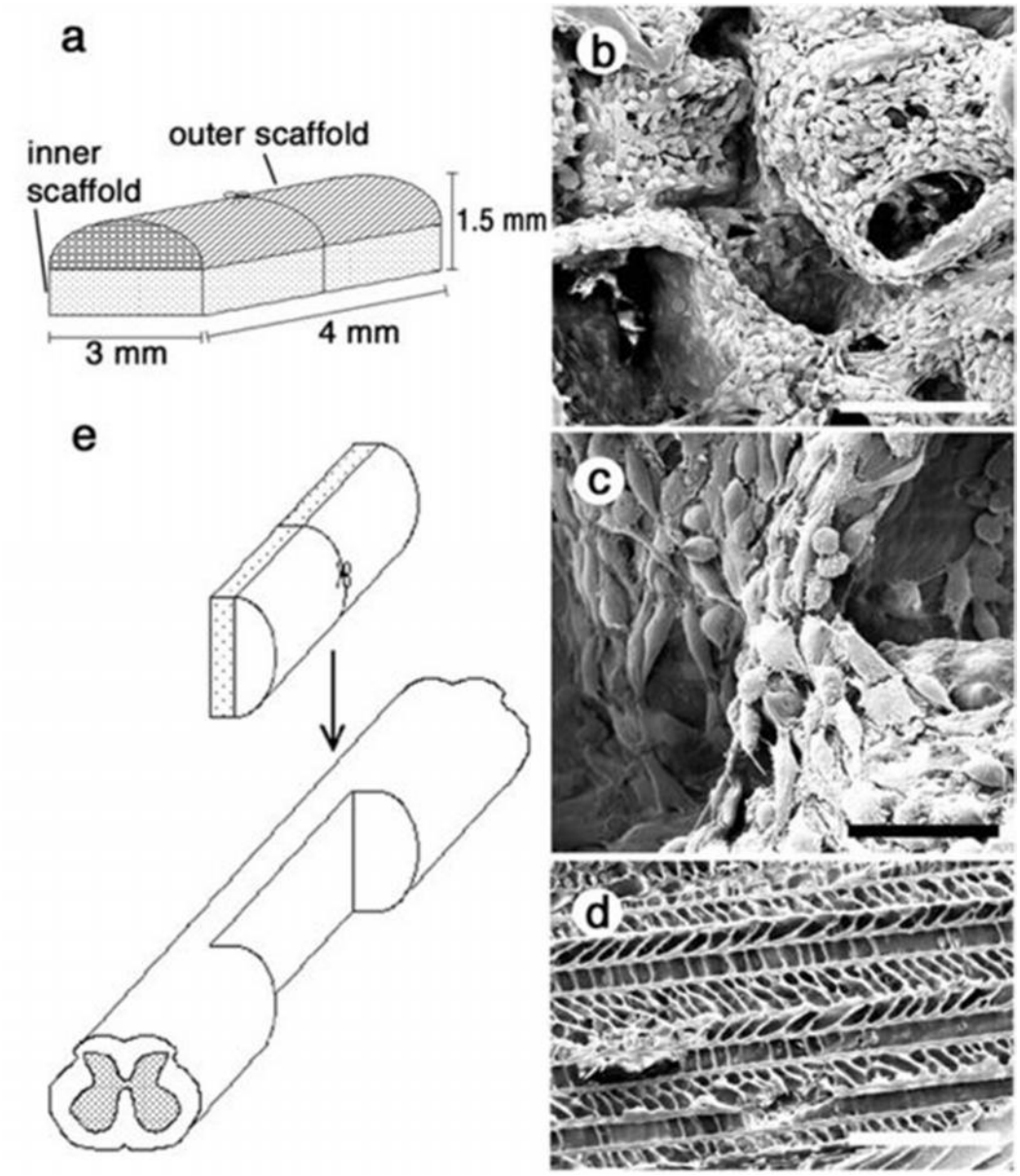
Το Ικρίωμα: Αυτό φτιάχνεται από πορώδη πολυμερή ή νανοϋλικά, ανάλογα με την αποστολή του και αποτελεί το «σκελετό» πάνω στον οποίο θα αρχίσει να δημιουργείται ο «οιονεί ιστός». Μορφοποιεί τη δομή των πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων και ευνοεί τις διαφοροποιήσεις της «κυτταρικής αποκίας», μέσω της τρισδιάστατης γεωμετρίας του και έτσι καθορίζει το τελικό σχήμα και τη στατική δομή ανάλογα με τον υπό προετοιμασία ιστό. Χρησιμοποιούνται βιοδιασπώμενα ή αποπολυμεριζόμενα υλικά, που απομακρύνονται εύκολα από την επιδιωκόμενη βιολογική δομή, πριν αυτή εμφυτευθεί στο πειραματόζωο ή στον ασθενή.



Εικόνα 7.28 *Αριστερά: Τεχνητός χόνδρος με βάση Νανο-ίνες. Δεξιά: Νανο-ίνες (κίτρινες) διασκορπισμένες μεταξύ μικρο-ινών (πράσινες) ικριωμάτων PCL [41], [42].*

Στην Εικόνα 7.29 που ακολουθεί [43] παρουσιάζεται:

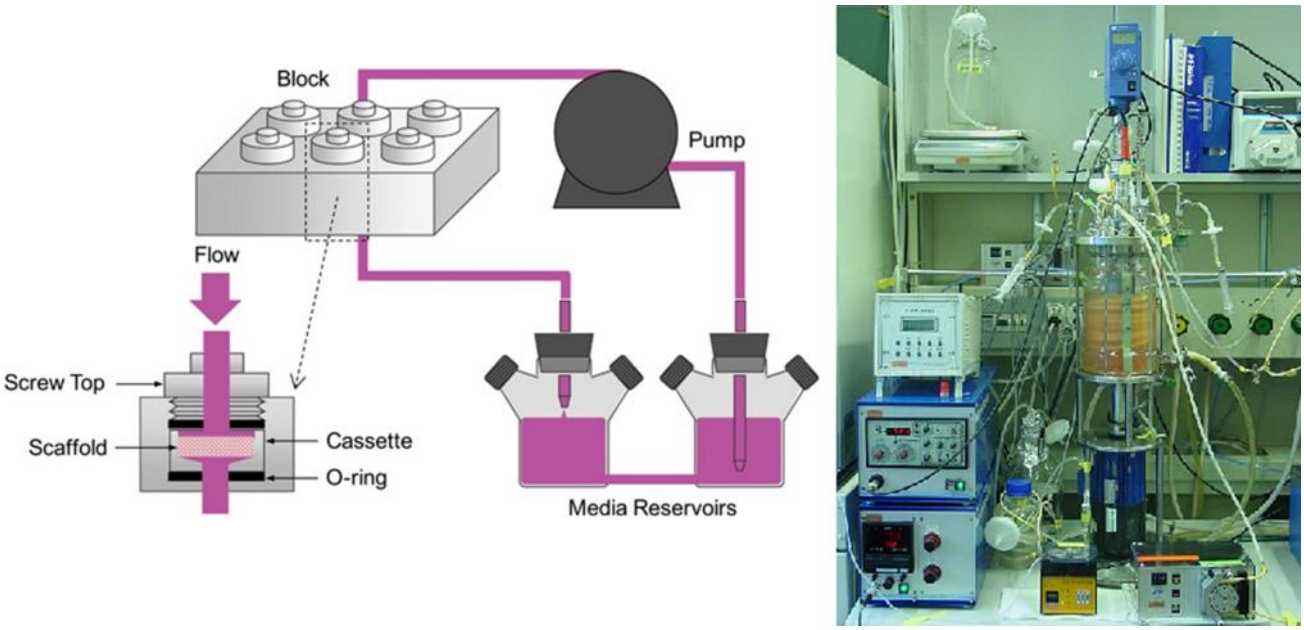
- a. Η σχηματική απόδοση του σχεδιασμού του εσωτερικού και εξωτερικού ικριώματος.
- b & c. Εσωτερικά ικριώματα διάσπαρτα με Neural Stem Cells (NSCs) (κλίμακα μεγέθους γραμμής 200 μm και 50 μm αντίστοιχα).
- d. Το εξωτερικό τμήμα του ικριώματος που παρήχθη μέσω μιας τεχνικής διαχωρισμού στερεάς-υγρής φάσης, που παρήγαγε μακρείς, αξονικά προσανατολισμένους πόρους, για την αξονική οδήγηση, καθώς και ακτινικούς πόρους, για να επιτρέπει τη μεταφορά του ρευστού και να αναστέλλεται η εσωτερική ανάπτυξη ουλώδους ιστού (κλίμακα μεγέθους γραμμής: 100 μm).
- e. Σχηματική χειρουργική εισαγωγή του εμφυτεύματος μέσα στο νωτιαίο μυελό.



Εικόνα 7.29 *Σχεδιασμός PLGA ικριώματος που μιμείται την αρχιτεκτονική του νωτιαίου μυελού [43].*

Το Βιοενεργό περιβάλλον: Με τον όρο αυτό περιγράφονται όλες οι απαιτούμενες εξωτερικές συνθήκες (π.χ. pH, θερμοκρασία, συγκέντρωση, αυξητικούς παράγοντες, ροή σε συγκεκριμένες περιοχές του ικριώματος κλπ.) στις οποίες τα κύτταρα θα μπορέσουν να δημιουργήσουν τον επιδιωκόμενο ιστό.

Ο Βιοαντιδραστήρας: Αποτελεί τη συσκευή ή το σύστημα που ορίζει, περιβάλλει και προφυλάσσει το χώρο που δημιουργείται ο νέος ιστός και παράλληλα εξασφαλίζει τη δημιουργία και διατήρηση του βιοενεργού περιβάλλοντος. Η διαδικασία πρέπει να μιμείται τις συνθήκες, υπό τις οποίες βρίσκεται ο ιστός in vivo στον οργανισμό, διασφαλίζοντας έτσι τη λειτουργικότητα του ιστού που προετοιμάζεται. και να επιτρέπει την επιτυχή ολοκλήρωσή της.



Εικόνα 7.30 *Αριστερά: Σχηματική αναπαράσταση ενός συστήματος βιοαντιδραστήρα διαπότισης ροής, ο οποίος αναγκάζει τη ροή του μέσου καλλιέργειας, μέσω ενός πορώδους ικριώματος [44]. Δεξιά: «Επιτραπέζιος» Βιοαντιδραστήρας κυττάρων [45].*

Τα βλαστοκύτταρα επηρεάζουν το περιβάλλον τους, με τους ακόλουθους τρόπους, που οδηγούν σε ορισμένες περιπτώσεις σε αναστροφές των υφισταμένων βλαβών:

- Δημιουργούν νέα αγγεία.
- Επιδρούν καταλυτικά στην επιδιόρθωση των ιστών μέσω:
  - Αγγειογένεσης.
  - Μείωσης του κυτταρικού θανάτου.
  - Αύξησης της κυτταρικής επιβίωσης.
  - Μείωσης της φλεγμονής.
- Αντικαθιστούν τον τραυματισμένο ιστό.
- Αποκαθιστούν τη λειτουργία των οργάνων.
- Στοχεύουν τον ισχαιμικό ιστό.
- Βελτιώνουν τοπικά το περιβάλλον τους, δημιουργώντας πρόσφορες συνθήκες για ανάπλαση των ιστών.

Τα Βιολογικά Εμφυτεύματα, Βλαστοκύτταρα, Ιστοί και Όργανα, δίδουν βάσιμες ελπίδες στο άμεσο μέλλον, για ανατρεπτικές αλλαγές στην ιατρική, όμως η λεπτομερής περιγραφή των οποίων εκφεύγει των ορίων ενός διδακτικού συγγράματος Βιοϊατρικής Τεχνολογίας των Χειρουργείων.

Τίθενται όμως εκ των πραγμάτων σοβαρά ηθικά, νομικά και δεοντολογικά ζητήματα, συνδεδεμένα με τα Ηλεκτρονικά και τα Βιολογικά Εμφυτεύματα, τα οποία θα παρουσιασθούν εν περιλήψει στην επόμενη παράγραφο.

7.8. Κοινωνικές και Ηθικές παράμετροι σχετιζόμενες με τα Εμφυτεύματα

Οι τεχνικές για την παρακολούθηση και τη χειραγώγηση των λειτουργιών του νευρικού συστήματος και ιδιαίτερα του εγκεφάλου, αναπτύσσονται ραγδαία. Ωστόσο, εμείς ακόμα δεν γνωρίζουμε επακριβώς τις αλληλεπιδράσεις των διαφόρων συστημάτων του εγκεφάλου. Εξακολουθούν να υπάρχουν «γκρίζες ζώνες» που αφορούν για παράδειγμα:

- Τη σύνδεση μιας συγκεκριμένης ανωμαλίας του εγκεφάλου και μια πιθανή μελλοντική ψυχοπαθολογία.
- Την επίδραση των φαρμάκων, των ηλεκτρονικών και των βιολογικών εμφυτευμάτων, σχετικά με τις πεποιθήσεις, τις επιθυμίες, τις προθέσεις και τα συναισθήματα που συγκροτούν την ανθρώπινη προσωπικότητα.

Ως εκ τούτου, η αναζήτηση εγγράφων Βιομηχανικής Ιδιοκτησίας, που να μας προϊδεάζουν για το μέλλον της τεχνολογίας στους εν λόγω τομείς, έχει επικεντρωθεί σε τομείς καίριας σημασίας, με άμεσες κοινωνικές και δεοντολογικές επιπτώσεις.

Όμως, το «όνειρό μας» θα μπορούσε να γίνει εύκολα ένας εφιάλτης, αν η ηθική, η κοινωνική, οικονομική και πολιτιστική επίπτωση αυτών των αναδυόμενων τεχνολογιών παραμεληθεί. Η τεχνολογία Ηλεκτρονικών ή/και Βιολογικών εμφυτευμάτων στο ΚΝΣ, είναι φορτισμένη με επικίνδυνες και σχεδόν τρομακτικές επιπτώσεις, που σχετίζονται με την αλλαγή σε βάθος του πυρήνα της ανθρώπινης φύσης. Η αποκατάσταση και η παρακολούθηση των νευρικών λειτουργιών για θεραπευτικούς σκοπούς είναι απαραίτητη και ηθικά απολύτως αποδεκτή. Ωστόσο, ο έλεγχος, η μεταβολή και η «βελτίωση» αυτών των λειτουργιών, αν και προς το παρόν δεν είναι δυνατή, αποτελούν σημαντική αναδυόμενη απειλή για την ανθρωπότητα, που αφορά, τόσο στις βιολογικές όσο και στις κοινωνικές πτυχές της ανθρώπινης προσωπικότητας.

Όχι μόνο τα «Εγκεφαλικά Εμφυτεύματα» (Brain-Chips), αλλά και η Νευροαπεικόνιση και άλλες μέθόδοι Νευροτεχνολογίες, διαθέτουν επίσης το δυναμικό της:

- Αποκάλυψης ασυνείδητων πλευρών της συμπεριφοράς.
- Ανίχνευση της εξαπαπάτης.
- Άλλα σχετικά ηθικά προβλήματα, σχετικά με την αντίληψη της ανθρώπινης φύσης και των χαρακτηριστικών της.

Όπως είναι φυσικό, έχουν προσελκύσει την προσοχή μας τα εν δυνάμει ηθικά και νομικά ζητήματα, τα οποία αφορούν:

- Σε πτυχές παραβίασης της ιδιωτικής ζωής.
- Στην αξιοπιστία και την εγκυρότητα ορισμένων πλευρών των προβλέψεων της Νευροαπεικόνισης.

Γίνεται έντονη συζήτηση για τις «Τεχνικές Βελτίωσης του Εγκεφάλου» (Brain Enhancement) και τα σχετικά ηθικά ζητήματα, που αναδύονται και αφορούν στην:

- Προσοχή.
- Εγρήγορση.
- Μνήμη.
- Ψυχική διάθεση.
- Ευτυχία.

Τα αναδυόμενα εν δυνάμει ηθικά και νομικά ζητήματα αφορούν στην ασφάλεια, στον ανταγωνισμό και στη μεταβολή των συνθηκών, που σχετίζονται ειδικά με τον άνθρώπο. Ορισμένες μέθοδοι και επιλογές της Νευροτεχνολογίας, θα μπορούσαν να προκαλέσουν ηθικά προβλήματα, σχετικά με τα επιμέρους χαρακτηριστικά, αλλά και την συνολική αντίληψη της ανθρώπινης φύσης. Η Νευροεπιστήμη φαίνεται να δείχνει, ότι οι νοητικές καταστάσεις, είναι δυνατόν να αναχθούν σε εγκεφαλικές καταστάσεις, ενδεχομένως ακόμη και σε κατάλληλες Κβαντομηχανικές καταστάσεις του πληθυσμού Ηλεκτρονίων, του τεράστιου αριθμού των Μορίων, που απαρτίζουν την Εγκεφαλική Ουσία.

Τέτοιες προσεγγίσεις και έννοιες, που θέτουν υπό έρευνα, πρώτον, τη φύση και την ταυτότητα της ανθρώπινης προσωπικότητας και δεύτερον, τη σχέση της με τις σωματικές λειτουργίες, γεννούν σοβαρά ηθικο-θρησκευτικά ή/και ηθικο-νομικά ζητήματα:

- Πρώτον, την άμεση συσχέτιση της προσωπικής ευθύνης με συγκεκριμένες (ακόμη υπό διερεύνηση) νευροβιολογικές διεργασίες του εγκεφάλου.
- Δεύτερον, την επιλεξιμότητα των ψυχιατρικών (;) θεραπειών των ψυχικών διαταραχών ως «απλώς» ασθενειών του εγκεφάλου.

Τέλος, οι τεχνικές «βελτίωσης» του ΚΝΣ υπονομεύουν την παραδοσιακή πίστη, θρησκευτική ή φυσική, για την ύπαρξη καν της ενότητας και της αυτονομίας της ανθρώπινης προσωπικότητας.

Τα οφέλη από την αναζήτηση, την ανάκτηση και την αξιολόγηση των Εγγράφων Βιομηχανικής Ιδιοκτησίας (Ε.Β.Ι), που αφορούν τα προαναφερθέντα ζητήματα είναι σημαντικά. Τα ερευνούμε με την ελπίδα να αποκαλύψουμε έμμεσα δηλώσεις, σχετιζόμενες με τις Νευροεπιστημες, που αφορούν αναδυόμενα ηθικά και νομικά ζητήματα, συνδεόμενα με τις περιγραφόμενες καινοτομίες. Η ανάκτηση και η αξιολόγηση των τεχνικών-οικονομικών- νομικών Ε.Β.Ι, προσφέρει διπλό όφελος, σε σχέση με τα παραδοσιακά δοκίμια εφαρμοσμένης Ηθικής Φιλοσοφίας.

Publication Number	Publication Date	Document Title
US2011130615	2011-06-02	MULTI - MODALITY NEUROMODULATION OF BRAIN TARGETS
WO2007149936	2006-06-20	SYSTEMS AND METHODS FOR IMPLANTABLE LEADLESS TISSUE STIMULATION
US2011166620	2011-07-07	SYSTEMS AND METHODS FOR IMPLANTABLE LEADLESS BRAIN STIMULATION
US2011166621	2011-07-07	SYSTEMS AND METHODS FOR IMPLANTABLE LEADLESS SPINE STIMULATION
US2009254146	2009-10-08	DEEP BRAIN STIMULATION IMPLANT WITH MICRO-COIL ARRAY
DE102008040573	2010-01-28	IMPLANT, PREFERABLY BRAIN PACEMAKER USEFUL FOR TREATING PARKINSON'S DISEASE, COMPRISES AN IMPLANT BASE BODY, ANCHOR GROUPS ON THE SURFACE OF THE IMPLANT BASE BODY, AND APTAMERS, WHICH ARE BONDED TO THE ANCHOR GROUPS
US20070239235	2007-10-11	RED LIGHT IMPLANT FOR TREATING PARKINSON'S DISEASE
WO2005102458	2005-11-03	AIRWAY IMPLANT DEVICES AND METHODS OF USE
WO2011120540	2011-10-06	RETINAL IMPLANT AND VISUAL PROSTHESIS INCORPORATING SUCH AN IMPLANT
US20100229384	2010-09-16	FLEXIBLE ELECTRODE ARRAY FOR ARTIFICIAL VISION

Πίνακας 7.3 *Ενδεικτικά ενδιαφέροντα έγγραφα Βιομηχανικής Ιδιοκτησίας που ανακτήθηκαν και αξιολογήθηκαν χωρίς να βρεθούν ηθικά ζητήματα [30].*

Το πρώτο πλεονέκτημα είναι, ότι τα δικαιώματα Βιομηχανικής Ιδιοκτησίας, σχετίζονται με τις υψηλές δαπάνες κατωχύρωσής τους, γεγονός που μειώνει δραματικά τον αριθμό των χορηγηθέντων και ιδιαίτερα των «επιζώντων» Διπλωμάτων Ευρεσιτεχνίας (Δ.Ε.), σε σύγκριση με τον αριθμό των ακαδημαϊκών δημοσιεύσεων. Έτσι, οι συλλογικές τεχνολογικές και κεφαλαιουχικές-επενδυτικές τάσεις, «χαρτογραφούνται» πολύ πιο αξιόπιστα από το «μονοπάτι της καινοτομίας» που σχηματίζουν τα σχετιζόμενα Δ.Ε., στο υπό έρευνα πεδίο.

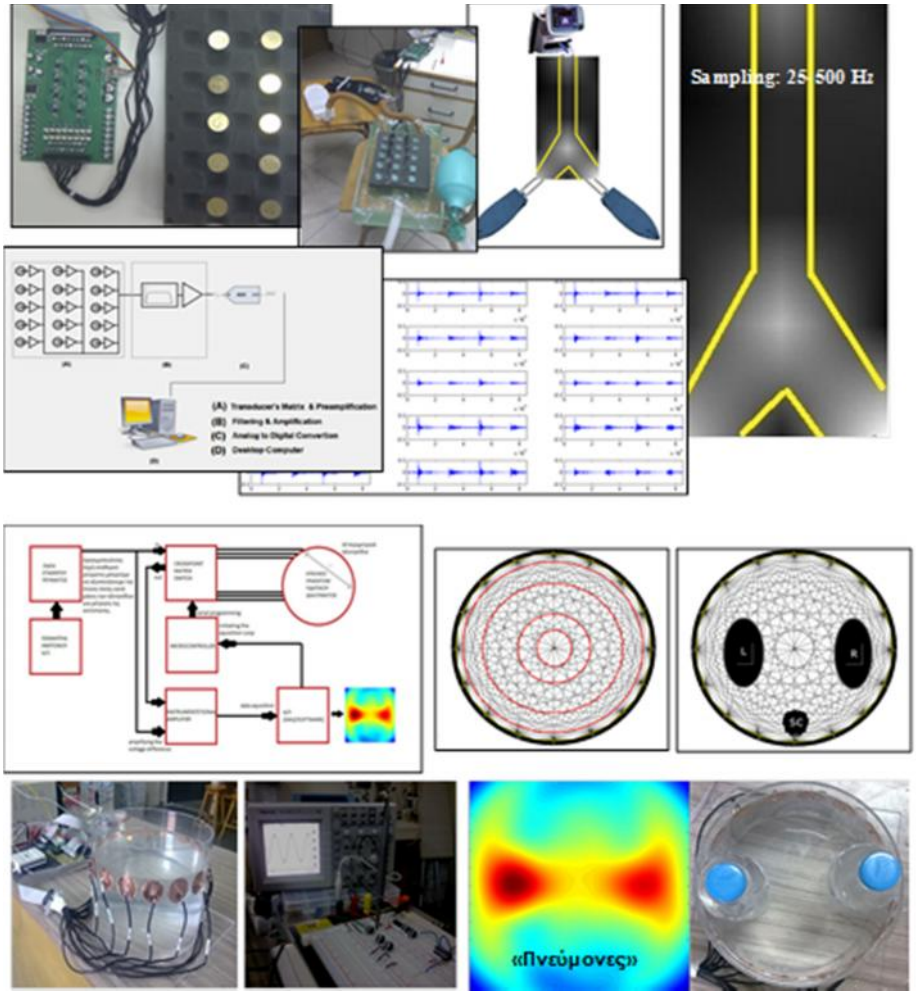
Το δεύτερο πλεονέκτημα είναι ότι υπάρχει συνήθως αρκετός χρόνος μεταξύ της πρώτης δημοσίευσης ενός σημαντικού Εγγράφου Βιομηχανικής Ιδιοκτησίας ή της απονομής ενός Διπλώματος Ευρεσιτεχνίας και της ενσωμάτωσης της καινοτομίας που περιγράφεται σε αυτό στο βιομηχανικό «κύριο ρεύμα». Το χρονικό αυτό διάστημα, επιτρέπει τουλάχιστον την επισήμανση των κρίσιμων ηθικών και νομικών ζητημάτων, απαιτώντας έτσι επιφυλακτικότητα και αυτοσυγκράτηση κατά την εφαρμογή τους, απέναντι σε διαφαινόμενους τεχνολογικούς κινδύνους και αν είναι τελικά αναγκαίο, τα κατάλληλα Νομοθετικά μέτρα, για την προστασία του κοινού.

Συμπεράσματικά, πέρα από το αν η πρόβλεψή μας για τη μελλοντική πορεία της έρευνας και ανάπτυξης είναι ακριβής ή όχι, η εκτίμηση και η αξιολόγηση εκ των προτέρων, όλων των σχετικών ηθικών και δεοντολογικών ζητημάτων, που σχετίζονται με κάθε σημαντική αναδυόμενη τεχνολογία, είναι μια αναγκαία προϋπόθεση, προκειμένου η επιστήμη και η τεχνολογία να υπηρετούν την κοινωνία και όχι να κυριαρχούν πάνω της [30].

7.9. Η κατ' οίκον Μετεγχειρητική επιτήρηση ασθενούς

Όπως έχει ήδη αρχίσει να γίνεται αντιληπτό, ο 21^{ος} αιώνας φαίνεται να παρέχει ένα αλλαγμένο περιβάλλον επαγγελματικής δραστηριότητας, ενώ έχει αρχίσει παράλληλα να διαμορφώνεται και ένας νέος τρόπος αλληλεπίδρασης ιατρού-ασθενούς διαμορφώνεται, μέσω της σύντηξης της Βιοϊατρικής Τεχνολογίας, των συστημάτων Ιατρικής Πληροφορικής και των Διαδικασιών Λήψης Ιατρικών και Επιχειρησιακών Αποφάσεων σε ένα ενιαίο σύνολο.

Η προσαρμογή των μεθόδων λήψης ιατρικών αποφάσεων και επεξεργασίας, στο αναδυόμενο υψηλής τεχνολογίας περιβάλλον της κατ' οίκον νοσηλείας και η κατάρτιση και ο εξοπλισμός του ιατρού, με τις κατάλληλες συσκευές και το αντίστοιχο ιατρικό και διαχειριστικό λογισμικό, είναι ένας ουσιαστικός όρος, προκειμένου να εξασφαλιστεί, πρώτον, βιώσιμη υψηλής ποιότητας υγειονομική περίθαλψη του γηράσκοντος πληθυσμού, δεύτερον, αποκατάσταση και βοήθεια για ομάδες ατόμων με ειδικές ανάγκες και τέλος, η απαραίτητη ψυχοσωματική υποστήριξη του πληθυσμού.

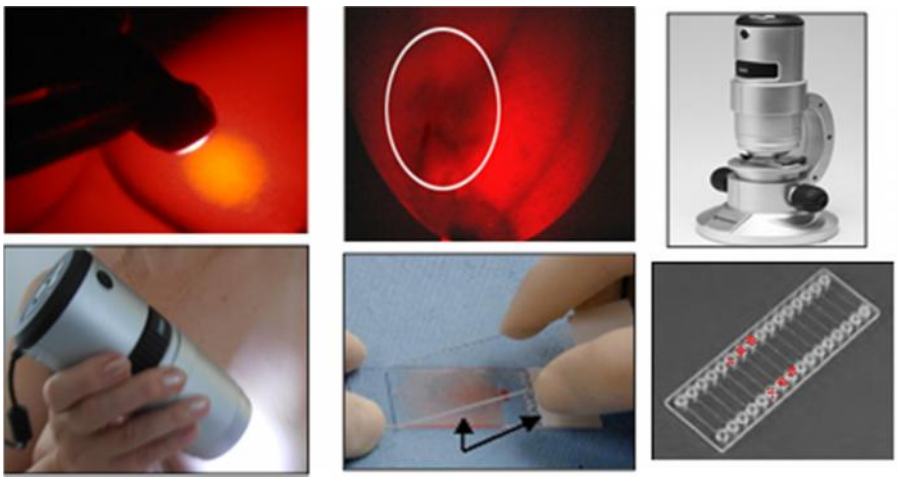


Εικόνα 7.31 *Άνω: Εξοπλισμός και λογισμικό οπτικοποίησης Αναπνευστικών Καρωτιδικών και Πνευμονικών Ήχων [46]. Κάτω: Οπτικοποίηση των ανομοιογενειών της θωρακικής Σύνθετης Αντίστασης: Εφαρμογή σε phantom [47].*

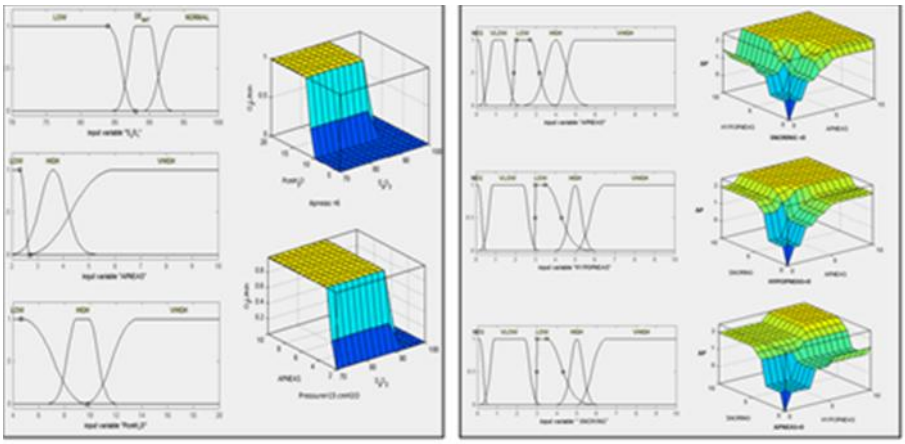
Ένα σημαντικό μέρος της μετεγχειρητικές φροντίδας του χειρουργικού ασθενούς, παρέχεται κατ' οίκον, συνήθως αλλά όχι αποκλειστικά, μετά από την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο. Έχουμε αναπτύξει τα τελευταία 12 χρόνια μια σειρά από συστήματα, καθώς η τεχνολογία εξελίσσονταν, που υποστηρίζουν τη συνέχεια της μετεγχειρητικές φροντίδας κατ' οίκον, και που περιλαμβάνουν:

- Πλήρες εγχειρίδιο τεχνικής υποστήριξης της συνέχειας της Ιατρικής Φροντίδας (Continuity of Medical Care).
- Λογισμικό για τη δημιουργία ενός Αρχείου Συνεχιζόμενης Φροντίδας που συνδυάζει τα Πρότυπα: ANSI-E2369 (CCR), ISO 13606-1 και prEN.
- Ένα ολοκληρωμένο και λειτουργικό πρωτότυπο I/T φορητού Εξοπλισμού, συνοδευόμενο από ειδικό λογισμικό για την επιτήρηση Βιοσημάτων, της Θωρακικής Σύνθετης Αντίστασης, των Αναπνευστικών, Καρωτιδικών και Πνευμονικών Ήχων, in vitro Διαγνωστικών Δοκιμασιών στο σημείο φροντίδας (PoCT) και κατ' οίκον υποστηριζόμενη αναπνοή και αερισμό.
- Λογισμικό υποστήριξης λήψης ιατρικής απόφασης σχετικά με Ταχυκαρδία και Κοιλιακό Ινιδισμό και λογισμικό βελτιστοποίησης του κατ' οίκον μηχανικού αερισμού ασθενών, βασισμένου σε κανόνες ασαφούς λογικής (Fuzzy-rules).

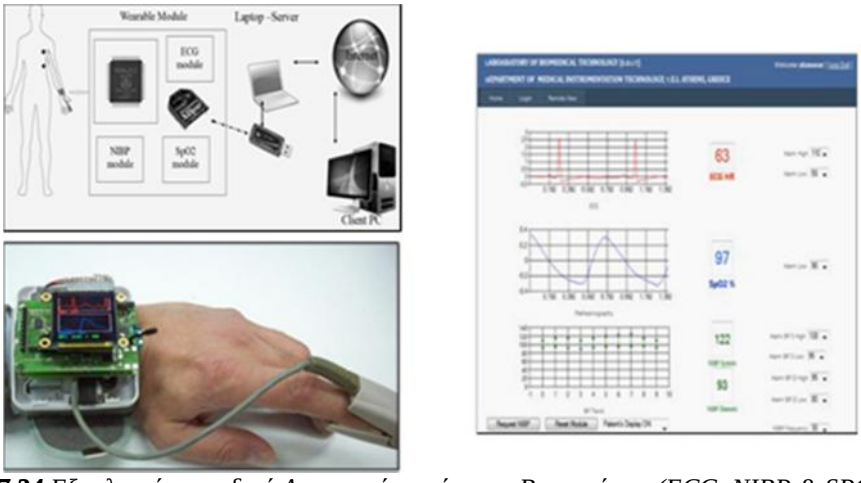
- Σχεδιασμό σημασιολογικά εμπλουτισμένων διαδικτυακών υπηρεσιών που εξασφαλίζουν την συνέχεια της Ιατρικής Φροντίδας μέσω πλάνων νοσηλείας και φαρμακοεπαγρύπνησης κατ' οίκον.
- Λογισμικό εικονικής μακρόθεν οπτικοακουστικής επιτήρησης.
- Έκθεση εσωτερικής αξιολόγησης της επιτυχούς ολοκλήρωσης των συνιστωσών του αναπτυχθέντος I/T Εξοπλισμού και των επιμέρους ενοτήτων του Λογισμικού.



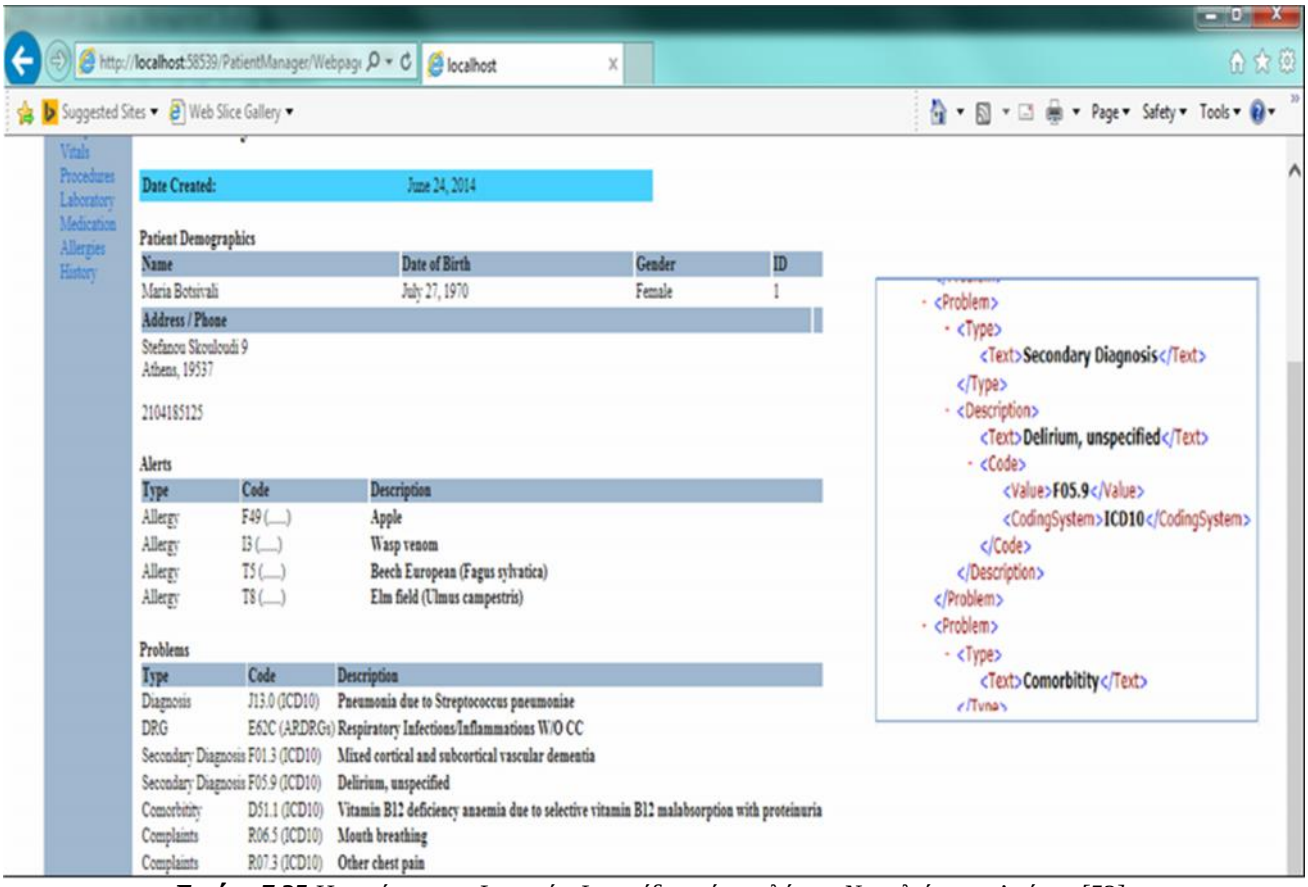
Εικόνα 7.32 *Παρακλίνια in vivo Οπτική Επιθεώρηση (Μαστός) Μικροσκοπία και in vitro Διαγνωστική [48-[50].*



Εικόνα 7.33 *Λογισμικό βελτιστοποίησης του κατ' οίκον μηχανικού αερισμού ασθενών βασισμένο σε κανόνες ασαφούς λογικής [51].*



Εικόνα 7.34 *Εξοπλισμός με ειδικό Λογισμικό επιτήρησης Βιοσημάτων (ECG, NIBP & SPO2) [52].*



Εικόνα 7.35 *Η συνέχεια της Ιατρικής Φροντίδας μέσω πλάνων Νοσηλείας κατ' οίκον [53].*

Η τρέχουσα εργαστηριακή δοκιμή του συστήματος που σχεδιάστηκε και αναπτύχθηκε δείχνει ότι είναι σε θέση να συμβάλλει ουσιαστικά στη δημιουργία ενός συστήματος υποστήριξης της κατ' οίκον περίθαλψης καρδιοαναπνευστικών παθήσεων. Το εν λόγω σύστημα είναι αποτελεσματικό, χαμηλού κόστους και βασίζεται στη σύγχρονη και διαθέσιμη στο εμπόριο τεχνολογία.

Επίσης, η χρήση των οντολογιών και των σημασιολογικά εμπλουτισμένων υπηρεσιών του Ιστού, σε συνδυασμό με τη χρήση καθιερωμένων προτύπων και ιατρικών λεξιλογίων, είναι ζωτικής σημασίας, πρώτον, για τη σύλληψη σε επίπεδο αρχής μιας διαδικασίας ανταλλαγής δεδομένων ιατρικής και νοσηλευτικής φροντίδας, και δεύτερον, για την ολοκλήρωση των δομημένων ιατρικών δεδομένων και άλλων στοιχείων μιας παραπομπής, σε οποιοδήποτε σύστημα, ηλεκτρονικών ή μη, ιατρικών αρχείων ασθενών.

Επομένως, μπορούμε να υποθέσουμε, ότι αν και υπάρχει ακόμα ένα πολυσχιδές σύνολο προβλημάτων προς περαιτέρω διερεύνηση, υπάρχουν αρκετές ενδείξεις, ότι ο εύκαμπτος σχεδιασμός του υλικού και ο προσαρμόσιμος μηχανισμός ανταλλαγής δεδομένων του συστήματος που παρουσιάστηκε, παρέχει ένα χρήσιμο και συμμορφούμενο με τις πλέον διαδεδομένες τυποποιήσεις (standards) εργαλείο, για την υποστήριξη της συνέχειας της κατ' οίκον περίθαλψης καρδιοαναπνευστικών παθήσεων.

Παρουσιάστηκε εν συντομία η κατ' οίκον μετεγχειρητική επιτήρηση του ασθενούς. Η περαιτέρω εμβάνθυνση και επέκταση στο θέμα, ξεφεύγει από τα όρια του παρόντος διδακτικού συγγράμματος.

Βιβλιογραφία/Αναφορές

1. http://www.thecardioclinic.com.cy/2010/07/05/%CE%B7%CF%80%CF%81%CF%8E%CF%84%CE%B7%CF%80%CE%B5%CF%81%CE%AF%CF%80%CF%84%CF%89%CF%83%CE%B7%CE%B5%CF%80%CE%B9%CF%84%CF%85%CF%87%CE%BF%CF%8D%CF%82%CE%B1%CF%80%CE%B9%CE%BD%CE%AF%CE%B4%CF%89%CF%83/ Η πρώτη περίπτωση επιτυχούς απινίδωσης – Claude Beck.
2. http://www.case.edu/artsci/dittrick/site2/museum/artifacts/group-c/c-8defrib.htm "Claude Beck, defibrillation and CPR". Case Western Reserve University. Retrieved 2007-06-15.

3. V. Eskin, A. M. Klimov, “Some results with the use of the DPA-3 developed defibrillator in the treatment of terminal states”, *Sov Zdravookhr Kirg*. 1965, Jul-Aug;4:23-5.
4. Spyropoulos B., Botsivaly M., Coutsourakis C., “Development of a mobile Internet-fitting Patient Monitoring System”, *Proceedings of the 4th World Congress on the Internet in Medicine, MEDNET* 99, Heidelberg, Germany, 18-21 September 1999, p.45 (MED17/387).
5. Khandpur R.S., *Handbook of Biomedical Instrumentation*, Tata McGraw-Hill, New Delhi, 1989.
6. Carr J.J., *Biomedical Equipment: Use, Maintenance & Management*, Prentice Hall, New Jersey, 1992.
7. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Defibrillation_Electrode_Position.jpg Philipp N., View of defibrillator electrode position and placement.
8. https://en.wikipedia.org/wiki/Defibrillation#/media/File:Defib_electrode_placement.png Owain Davies, Placement of electrodes for defibrillation.
9. В. Я. Эскин, "ПОРТАТИВНЫ ЙДЕФИБРИЛЛЯТОР С УНИВЕРСАЛЬНЫМ ПИТАНИЕМ" (Portable defibrillator with universal power supply). http://www.defibrillation.ru/download/Trudih_Instituta_kraevoyj_medicinih_AN_Kirgizskoyj_SSR_Vihp2,1959,219-225.pdf
10. http://wwwmayr.informatik.tu-muenchen.de/konferenzen/MB-Jass2009/courses/1/Telyshev.pdf Ο πρώτος φορητός Ρωσσικός Απινιδωτής (1952).
11. https://commons.wikimedia.org/wiki/Defibrillator#/media/File:Defibrillator_Monitor_Closeup.jpg Closeup of a defibrillator/monitor/pacer from an ambulance in Graz, Austria. Permission details CC-BY-SE-2.5.
12. https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/02/Defi_hellige.jpg M. Ansorena, Defi Hellige.
13. Σπυρόπουλος Β., Μποτσιβάλη Μ., Κουτσουράκης Κ., «Ανάπτυξη ενός Αυτομάτου Συστήματος Εξωτερικής Απινίδωσης», *Πρακτικά 25ου Πανελληνίου Ιατρικού Συνεδρίου*, Αθήνα 4-8 Μαϊου 1999.
14. https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/ed/AED_Oimachi_06z1399sv.jpg
15. http://gifsgallery.com/defibrillator+gif?image=211328222
16. Webster J. G. (Editor), Medical Instrumentation, Houghton Mifflin, Boston 1978.
17. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3232561/figure/F40/, Albert Hyman’s “artificial pacemaker”.
18. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:First_pacemaker_%28Siemens-Elema_1958%29.jpg First implantable pacemaker Siemens-Elema 1958.
19. https://data.epo.org/publication-server/rest/v1.0/publication-dates/19820421/patents/EP0050038NWA2/document.html, Heart pacemaker with separate A-V intervals for atrial synchronous and atrial-ventricular sequential pacing modes, EP 0 050 038 A2.
20. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:St_Jude_Medical_pacemaker_with_ruler.jpg St Jude Medical pacemaker with ruler.
21. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Lithium-Iodine_Battery_-_Flickr_-_The_Central_Intelligence_Agency.jpg Lithium-Iodine Battery.
22. http://professional-intl.sjm.com/products/crm/leadless-pacemakers/dual-and-single-chamber/nanostim#tech-specs Nanostim™ Leadless Pacemaker.
23. http://www.technologyreview.com/news/522306/worlds-smallest-pacemaker-can-be-implanted-without-surgery/ A new Medtronic pacemaker small enough to fit inside the heart and can be implanted through a patient’s veins.
24. http://www.mayoclinic.org/tests-procedures/holter-monitor/multimedia/holter-monitor/img-20008245 Portable Holter Monitor.

25. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:HD.17.056_%2812661751434%29.jpg A drawing of a nuclear-powered heart pacemaker developed by the ARCO Nuclear Company for the U.S. Atomic Energy Commission (~1973).
26. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:HD.17.071_%2811966200113%29.jpg A radioisotope-powered cardiac pacemaker being developed by the Atomic Energy Commission, is planned to stimulate the pulsing action of a malfunctioning heart. Circa 1967 & A Lifetime Pacemaker Revisited:, http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc072143 Victor Parsonnet,MD, N Engl J Med 2007; 357:2638-2639.
27. http://imagebasket.net/25-external-pacemaker-pictures.php?pics=true
28. http://www.prutchi.com/pdf/implantable/nuclear_pacemakers.pdf
29. http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/ U.S. Food and Drug Administration (FDA), Implants and Prosthetics.
30. B. Spyropoulos, "Dreaming of future CNS Implantable Medical Micro-devices: Following the Innovation Patent-trail and appraising relevant Ethical Issues", *ITU Kaleidoscope* 2011, "The fully networked human Innovations for future networks and services", Cape Town, South Africa 12–14 December 2011.
31. US 2011/0166620.
32. US 2011/0166621.
33. US 2009/0254146.
34. DE 2008 040573.
35. US 2007/0239235.
36. WO 2005/102458.
37. WO 2011/120540.
38. US 2010/0229384.
39. US 2015/0157862.
40. Tissue Engineering, R Langer JP Vacanti, Science, 14.5.1993, vol 260, no. 5110.
41. Nanofiber Based Engineered Cartilage. Image # 00175 in National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS). https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Nanofiber-based_engineered_cartilage.jpg A sample of tissue engineered cartilage produced using a biodegradable nanofibrous scaffold seeded with adult human mesenchymal stem cells.
42. Micro- and nano-fiber composite PCL scaffolds fabricated by electro-spinning, American Chemical Society, https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Micro_and_nanofiber_composite_PCL_scaffolds_fabricated_by_electrospinning.jpg
43. Teng et al. (2002), National Academy of Sciences, U.S.A. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Designing_PLGA_scaffolds_that_mimicks_the_architecture_of_the_spinal_cord..jpg Αναδημοσίευση από: Teng et al., "Designing PLGA scaffolds that mimicks the architecture of the spinal cord", USA National Academy of Sciences, 2002.
44. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Schematic_representation_of_a_flow_perfusion_bioreactor_system,_which_forces_the_flow_of_culture_med.jpg Kasper, F.K., Liao, J., Kretlow, J.D., Sikavitsas, V.I., and Mikos, A.G., "Flow perfusion culture of mesenchymal stem cells for bone tissue engineering",15/08/2008, StemBook, Editor: The Stem Cell Research Community, http://www.stembook.org .
45. Jonas Schenk, Mammalian cell culture in a bench-scale bioreactor, https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Bench-scale_Bioreactor.JPG

46. B. Spyropoulos, A. Tzavaras, P. Afentoulidis, M. Botsivaly, “Supporting Medical House-Call by expanding bedside in vitro Point of Care Test Range and attaining Respiratory Sounds’ Visualization”, *Proc. IEEE-EMBS POCHT*, 16-18 Jan. 2013, Bangalore, India.

47. G. Angelopoulos, C. Tsigkas, A. Tzavaras, B. Spyropoulos, “Digital Multiplexer supported scanning Data Collection Method to be employed in Electrical Impedance Tomography simulation measurements”, *ESCR 2010 Meeting*, Prague, Czech Republic, October 28-30, 2010.

48. B. Spyropoulos, M. Botsivaly, A. Tzavaras, et. al. “Enriching in vitro Diagnostics Point-of-Care Testing by developing appropriate software on a Charge-Coupled Device based Digital Microscope”, *Proc. 20th IFCC-EFCC Congr*. 2013 Milano.

49. B. Spyropoulos, “A low-cost and risk-free Optical System for Female Breast Inspection and Documentation at Home completing current early-detection plans”, *AMIA Ann. Symp*. 16-20 Nov. 2013, Washington DC, USA.

50. Jawabra Adham, Spyropoulos Basile, Diakoumi-Spyropoulou Panagiotoula, “A combined in vitro/in vivo Diagnostics point-of-care System for home-care and self-inspection”, *21st IFCC–EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, EuroMedLab JIB–2015 Exhibition Le Palais des Congrès*, 22 -24 June 2015 Paris, France.

51. A. Tzavaras, P.R. Weller, B. Spyropoulos, “Developing and Evaluating Intelligent Decision Support Systems in Ventilation Management”, *Proc. EFMI*, 17-19 Apr. 2013, Prague, CS.

52. A. Tzavaras, B. Spyropoulos, “A wireless monitoring system supporting contemporary Home-care”, *Proc. 35th IEEE-EMBS Conf*. 3-7 July 2013, Osaka, Japan.

53. M. Botsivaly, B.Spyropoulos, V. Pierros, M. Kallergi, A. Tzavaras, “Supporting in- and off-Hospital Patient Management Using a Web-based Integrated Software Platform”, *26th Medical Informatics Europe Conference (MIE2015)*, 27-29 May 2015, Madrid, Spain.

54. https://data.epo.org/publication-server/rest/v1.0/publication-dates/19820421/patents/EP0050038NWA2/document.html

Κριτήρια αξιολόγησης

Κριτήριο αξιολόγησης 1
Αναφέρατε 3 διαφορετικούς τύπους Βηματοδοτών.

Απάντηση/Λύση
Εξωτερικοί Βηματοδότες, Προσωρινό Εσωτερικό Καλώδιο Ρυθμού, Μόνιμοι Εμφυτευόμενοι Βηματοδότες.

Κριτήριο αξιολόγησης 2
Τι λειτουργία επιτελεί ένας Βηματοδότης με κωδικό VDT;

Απάντηση/Λύση
Βηματοδοτεί την κοιλία, ανιχνεύει κόλπο και κοιλία, σκανδαλίζεται από τον ανιχνευόμενο παλμό υπολειπόμενο παλμό QRS.

Κριτήριο αξιολόγησης 3
Αναφέρατε 3 τύπους Νευροεμφυτευμάτων.

Απάντηση/Λύση
1. Νευροεμφυτεύματα για έλεγχο του Parkinson.
2. Νευροεμφυτεύματα για έλεγχο της Επιληψίας.
3. Νευροεμφυτεύματα για τον έλεγχο της ακράτειας (περιουρηθρικά εμφυτεύματα).

Κεφάλαιο 8: Τεχνολογία της in vitro Διαγνωστικής Εργαστηριακής Υποστήριξης των ΤΕΠ, των ΜΕΘ και των Χειρουργείων

Σύνοψη

Στο παρόν κεφάλαιο θα καλυφθούν τα ακόλουθα θέματα:

- *Φασματοφωτομετρία.*
- *Φθορισμοφασματοφωτομετρία.*
- *Φασματοφωτομετρία Ατομικής Εκπομπής και Απορρόφησης.*
- *Υγρή και Αέριος Χρωματογραφία, HPLC, TLC κλπ.*
- *Η τεχνολογία της κλασικής, της τριχοειδούς και της δισδιάστατης Ηλεκτρο-φόρησης.*
- *Αυτόματοι αναλυτές αερίων αίματος*
- *Οι Ανοσοπροσδιορισμοί και η Οργανολογία τους.*
- *Μέθοδοι και εξοπλισμός της Μοριακής Βιολογίας και οι Διεγχειρητικές Ιστοπαθολογικές και Κυτταρολογικές εξετάσεις.*
- *Αιματολογική Υποστήριξη των Χειρουργείων.*
- *Η αυτοματοποίηση, η διαδικτύωση και η σμίκρυνση των αναλυτικών διατάξεων του IVD Εργαστηρίου και οι Παρακλίνιες Εξετάσεις (IVD-PoCT) σε ΤΕΠ, ΜΕΘ, Χειρουργεία και στην μετεγχειρητική παρακολούθηση ασθενών κατ΄οίκον.*

8.1. Φασματοφωτομετρία και Φθορισμοφασματοφωτομετρία

Η Φασματοφωτομετρία: Στην Αναλυτική Χημεία, με τον όρο Φωτομετρία εννοούμε τη μέτρηση της ικανότητας ενός διαλύματος να επιτρέπει τη διέλευση φωτός, με στόχο τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης φωτο – απορροφητικών ουσιών μέσα στο διάλυμα. Η Φωτομετρία προφανώς μπορεί να εφαρμοσθεί για τη μέτρηση της διερχομένης ενέργειας στις ακόλουθες περιοχές του φάσματος των Ηλεκτρομαγνητικών Ακτινοβολιών [1]:

- Υπεριώδη (UV): 195 – 380 nm. Η περιοχή αυτή παράγεται από μεταπηδήσεις ηλεκτρονίων σθένους σε διάφορα μόρια. Οι ενώσεις, οι οποίες παρουσιάζουν μέγιστη απορρόφηση, στην περιοχή αυτή, είναι αυτές που διαθέτουν μεμονωμένους διπλούς και τριπλούς δεσμούς, πεπτιδικούς δεσμούς, αρωματικές ενώσεις, καρβονυλικές ομάδες και άλλες ενώσεις με ετερο – άτομα.
- Ορατή (VIS): 390 – 790 nm. Η περιοχή αυτή ορίζεται ως η περιοχή των μηκών κύματος, η οποία είναι ορατή από το ανθρώπινο μάτι, παρουσιάζει συνεχές φάσμα και συγκεκριμένες περιοχές μηκών κύματος, δίδουν την υποκειμενική αίσθηση ενός χρώματος. Το ορατό χρώμα, αντιστοιχεί στα μήκη κύματος του διερχομένου και όχι του απορροφουμένου φωτός.
- Υπέρυθρη (IR): 1 – 300 μm. Η ανάλυση και η ταυτοποίηση, οργανικών, κυρίως, ουσιών βασίζεται στην απορρόφηση ενέργειας ταλαντώσεων, από τους διάφορους τύπους δεσμών, πρωτίστως στην περιοχή ανάμεσα στα 2.5 – 15.0 μm.

Μήκος κύματος λ (nm)	**Χρώμα Απορροφουμένου Φωτός**	**Χρώμα Ανακλωμένου Φωτός**
390-435	Ιώδες	Κιτρινο-πράσινο
435-490	Γαλάζιο	Κίτρινο
490-580	Πράσινο	Κόκκινο
580-595	Κίτρινο	Γαλάζιο
595-650	Πορτοκαλί	Πρασινο-γαλάζιο
650-780	Κόκκινο	Γαλάζιο-πράσινο

Πίνακας 8.1 *Το Μήκος κύματος λ (nm) και το χρώμα του αντίστοια Απορροφουμένου και Ανακλωμένου Φωτός.*

Το απορροφούμενο φως, είναι το συμπληρωματικό του διερχομένου, δηλαδή ένα κόκκινο διάλυμα απορροφά πράσινο φώς και επιτρέπει τη διέλευση (εκπέμπει) στο ερυθρό. Αντίστοιχα για τα βασικότερα χρώματα διαλυμάτων, ισχύει προσεγγιστικά στην περιοχή του ορατού ο νόμος των Lambert – Beer.

Ο Νόμος των Lambert – Beer: Αν υποθέσουμε ότι μια δέσμη μονοχρωματικού φωτός, έντασης I_0, διέρχεται μέσω μιας κυψελλίδας, η οποία περιέχει ένα διάλυμα μιας ουσίας, ένα μέρος του φωτός απορροφάται από τα μόρια του δείγματος ενώ το υπόλοιπο διέρχεται μέσω του διαλύματος. Η ένταση του διερχομένου φωτός I, θα είναι μικρότερη από την I_0 και τον λόγο:

$$T = I/I_0$$

τον καλούμε Διαπερατότητα (Transmittance) της ουσίας στο διάλυμα. Η διαπερατότητα συνήθως παρουσιάζεται ως ποσοστό:

$$\%T = I/I_0 \, x \, 100 \, (\%)$$

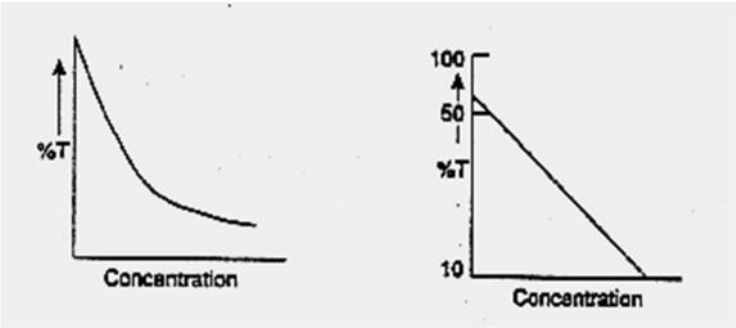
Η σχέση μεταξύ %T και συγκέντρωσης, δεν είναι γραμμική αλλά αντίστροφη λογαριθμική. Για να μην χρησιμοποιούμε λογαριθμικές μονάδες, στην πράξη, χρησιμοποιούμε το μέγεθος της Απορρόφησης (Absorbance) A, η οποία ορίζεται ως:

$$A = \log(1/T) = -\log(T) = -\log(I/I_0)$$

Η ποσοστιαία Διαπερατότητα %T συνδέεται με την Απορρόφηση με τη σχέση:

$$A = \log(100/\%T) = 2 - \log(\%T)$$

Το πλεονέκτημα της χρήσης των μετρήσεων της απορρόφησης, αντί της διαπερατότητας, βρίσκεται στο ότι η απορρόφηση συνδέεται γραμμικά με τη συγκέντρωση, όπως προκύπτει από τον λεγόμενο νόμο των Lambert – Beer, ο οποίος προέκυψε από μια σειρά εργασιών των Bouguer (1729), Lambert (1760), Bernard και Beer (1852). Οι σχέσεις αυτές, μεταξύ Απορρόφησης, ΠΟσοστιαίας Διαπερατότητας και Συγκέντρωσης ενός διαλύματος, θα παραχθούν στην συνέχεια [2], [3].



Εικόνα 8.1 *Διαπερατότητα T μονοχρωματικού φωτός I,I_0 μέσω κυψελλίδας και η εξάρτηση της %T από τη συγκέντρωση c, σε γραμμικές και ημιλογαριθμικές συντεταγμένες [1].*

Το ποσοστό του προσπίπτοντος φωτός – dI/I, το οποίο απορροφάται από μια κυψελλίδα, εξαρτάται από το μήκος της διαδρομής l και προκαλείται από μια στοιχειώδη αύξηση dc της συγκέντρωσης του διαλύματος, για σταθερό μήκος διαδρομής:

$$-d\ /I = k.l.d$$

Μέσω ολοκληρώσεως προκύπτει:

$$-\ln(I/I0) = k.l.c$$

Ισχύει:

$$\ln(I_0/I) = k.l.c \ \ll\!=\!\gg 2.3 \ \log(I_0/I) = k.l.c \ \ll\!=\!\gg \ \log(I_0/I) = k.l.c/2.3 \ \ll\!=\!\gg A = a.1.c$$

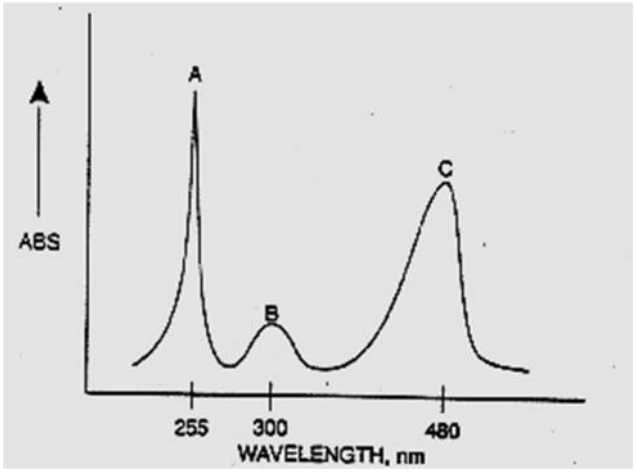
όπου:

$$A = \log(I_0/I) \text{ και } \alpha = k/2.3$$

Τελικά:

$$A = a.l.c \; O \; N\acute{o}\mu \quad \tau \quad L\alpha \qquad - B$$

Συγκέντρωση ως συνάρτηση της Απορρόφησης: Όταν η Απορρόφηση Α μιας ουσίας μετρηθεί σε διάφορα μήκη κύματος, προκύπτει μια καμπύλη φασματικής απορρόφησης ή ένα φάσμα απορρόφησης. Κάθε ουσία έχει ένα χαρακτηριστικό φάσμα απορρόφησης, πάνω στο οποίο είναι δυνατόν να προσδιορισθούν τα σημεία στα οποία η απορρόφηση είναι τοπικά μέγιστη. Ένα η περισσότερα από αυτά, είναι κατάλληλα για τον ποσοτικό προσδιορισμό της συγκέντρωσης μιας ουσίας.



Εικόνα 8.2 *Τυπική καμπύλη φασματικής απορρόφησης. Το μέγιστο C είναι το καταλληλώτερο για τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης [1].*

Κριτήρια για την επιλογή του κατάλληλου τοπικού μεγίστου του φάσματος, είναι κυρίως:

- Το ύψος (peak) του μεγίστου, από το οποίο εξαρτάται η ευαισθησία της μεθόδου.
- Το εύρος του μεγίστου, διότι πολύ στενές κορυφές είναι δυνατόν να μην εντοπίζονται εύκολα, λόγω σφάλματος επιλογής του καταλλήλου μήκους κύματος (αξιοπιστία).
- Η σχετική του θέση ως προς τα μέγιστα απορρόφησης άλλων ουσιών, που τυχόν ευρίσκονται στο διάλυμα (ειδικότητα).

Στους φασματοφωτομετρικούς προσδιορισμούς, η Απορρόφηση μιας άγνωστης συγκέντρωσης Cx ουσίας Ax συγκρίνεται με την απορρόφηση As γνωστής συγκέντρωσης Cx της ίδιας ουσίας και κάτω από τις ίδιες συνθήκες μέτρησης. Τότε, σύμφωνα με τον νόμο των Lambert – Beer ισχύει:

$$A \;\; = a.l.C$$

και

$$A \;\; = a.l.C$$

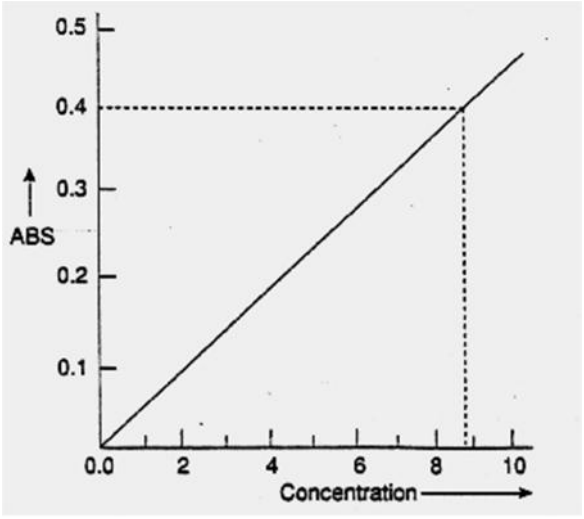
Συνεπώς:

$$Ax/A \;\; = C \;\; /C \;\; \ll\!=\!\gg C \;\; = (A \;\; /A \;\;)x\, C$$

Η εξίσωση:

$$C \;\; = (A \;\; /A \;\;)x\, C$$

είναι η βασική σχέση, η οποία χρησιμοποιείται για τον φασματοφωτομετρικό προσδιορισμό αγνώστων συγκεντρώσεων, βάσει γνωστών διαλυμάτων αναφοράς (standard). Με βάση τη γραμμική αυτή εξίσωση, μπορούν να χαραχθούν και καμπύλες (ευθείες) αναφοράς, από τις οποίες θα προκύπτει η άγνωστη συγκέντρωση, με βάση τη μετρουμένη απορρόφηση.



Εικόνα 8.3 *Εξάρτηση της απορρόφησης ενός διαλύματος από τη συγκέντρωση της ουσίας η οποία απορροφά, σε συγκεκριμένο μήκος κύματος λ του προσπίπτοντος φωτός [1].*

Η καμπύλη αυτή είναι ευθεία, μόνον σε χαμηλές συγκεντρώσεις, μικρότερες από 0.2 Μ. Σε υψηλότερες συγκεντρώσεις, η καμπύλη δεν είναι πια γραμμική, επειδή μέρος της απορροφουμένης ενέργειας, χάνεται στις συγκρούσεις γειτονικών μορίων. Στις περιπτώσεις αυτές, η απλούστερη λύση είναι η ελεγχόμενη αραίωση του διαλύματος, πριν τη φωτομέτρηση και στη συνέχεια, η αναγωγή των αποτελεσμάτων, στην αρχική αραίωση.

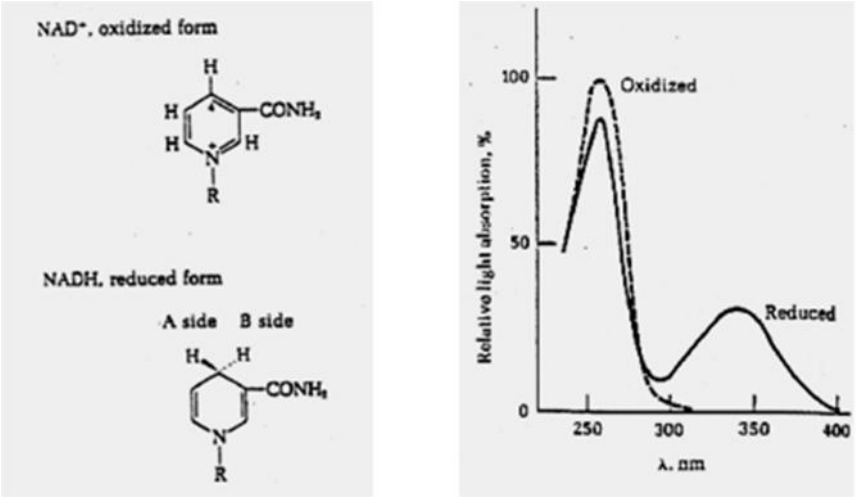
Η έννοια του Αντιδραστηρίου: Στην Κλινική Βιοχημεία, σπανίως τα υπό ανίχνευση Βιομόρια, απορροφούν σε χαρακτηριστικά μήκη κύματος, τα οποία να μην επικαλύπτονται με αντίστοιχα άλλων Βιομορίων (όπως π.χ. η Αιμοσφαιρίνη ή η Χολερυθρίνη). Τα περισσότερα Βιομόρια, θα πρέπει να εμπλακούν σε μία αντίδραση, με τα μόρια ενός Αντιδραστηρίου, του οποίου η παραγωγή ή η κατανάλωση στο διάλυμα, να είναι γραμμική συνάρτηση της συγκέντρωσης του υπό ανίχνευση Βιομορίου. Το αντιδραστήριο αυτό, θα πρέπει να παρουσιάζει ένα σαφώς διακριτό μέγιστο απορρόφησης, το οποίο να είναι δυνατόν να μετράται φωτομετρικά και στην συνέχεια, να επιτρέπει τον κατ' αναλογία προσδιορισμό της συγκέντρωσης, του υπό ανίχνευση Βιομορίου. Ένα τέτοιο κατάλληλο μόριο είναι π.χ. το συνένζυμο

NAD+/NADH (Nicotinamide Adenine Dinucleotide)

ή η φωσφορυλλιωμένη μορφή του

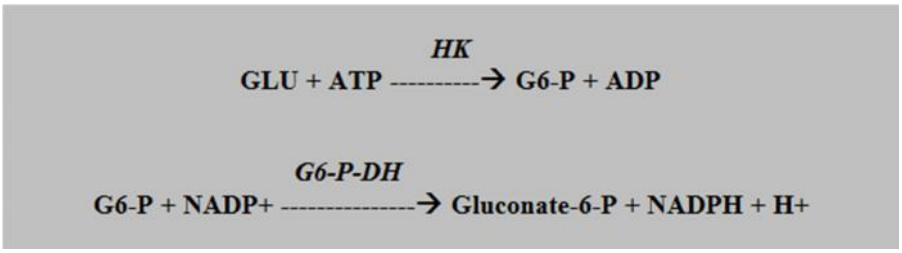
NADP+/NADPH (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate)

του οποίου η ανηγμένη μορφή παρουσιάζει ένα πρόσθετο χαρακτηριστικό μέγιστο απορρόφησης στα 340 nm, το οποίο δεν παρουσιάζει η οξειδωμένη μορφή.



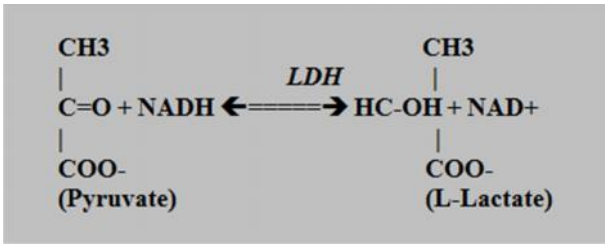
Εικόνα 8.4 *Αριστερά:Οξειδωμένη και Ανηγμένη μορφή του NAD+/NADH. Δεξιά: Η φασματική απορρόφηση του συνενζύμου NAD+/NADH σε υδατικό διάλυμα [4].*

Αξιοποιώντας την ιδιαιτερότητα αυτή, είναι δυνατόν να προσδιορίσουμε σειρά Βιομορίων, τα οποία εμπλέκονται, αμέσως ή εμμέσως, στην οξειδοαναγωγή του NAD+/NADH ή NADP+/NADPH. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα, αποτελεί η ακόλουθη μέθοδος προσδιορισμού της στάθμης της Γλυκόζης (GLU) του αίματος:



Εικόνα 8.5 *Μέθοδος προσδιορισμού της στάθμης της Γλυκόζης (GLU) του αίματος.*

Δεδομένου ότι η αντιστοιχία των παραγομένων μορίων NADPH που παράγονται, προς τα υπό ανίχνευση μόρια Γλυκόζης (GLU) είναι 1:1, προσδιορίζοντας φωτομετρικά τη συγκέντρωση του NADPH στο διάλυμα, προσδιορίζεται και η αντίστοιχη συγκέντρωση της Γλυκόζης. Σε ένα δεύτερο παράδειγμα, το υπό ανίχνευση Βιομόριο, είναι το ένζυμο LDH (Lactate Dehydrogenase), το οποίο μεσόλαβεί στην παρακάτω αντίδραση:



Εικόνα 8.6 *Ανίχνευση μορίου LDH.*

Όσο μεγαλύτερη είναι η συγκέντρωση του LDH, στην κυψελλίδα, στην οποία πραγματοποιείται η αντίδραση, τόσο περισσότερο μετατοπίζεται η ισορροπία προς τα δεξιά, η αντίδραση «επιταχύνεται» και ο ρυθμός κατανάλωσης του NADH θα αυξάνει. Αν μετράται η μεταβολή της Απορρόφησης ΔΑ/Δt συναρτήσει του χρόνου, η οποία είναι προφανώς ανάλογη της μεταβολής της Συγκέντρωσης ΔC/Δt του NADH, τότε, η κλίση της καμπύλης που προκύπτει, είναι μέτρο της συγκέντρωσης του υπό ανίχνευση μορίου LDH. Στη συγκεκριμένη αντίδραση, η κινητική της αντίδρασης είναι αρχικά μηδενικού βαθμού (χρόνος επώασης) και στη συνέχεια πρώτου βαθμού και άρα η καμπύλη θα είναι ευθεία. Συνεπώς απαιτούνται πρακτικά μόνο δύο μετρήσεις, μετά την πάροδο του χρόνου επώασης.

Γενικότερα όμως, επειδή η κινητική των αντιδράσεων, μπορεί να επηρεαστεί από σωρεία παραγόντων και να καταστεί μη γραμμική, απαιτείται η λήψη πολλών σημείων - μετρήσεων, κατά τη διάρκεια της φωτομέτρησης (multiple point reaction). Στην περίπτωση αυτή χρησιμοποιούμε μια τυπική (standard) καμπύλη, για να προσδιορίσουμε τη συγκέντρωση ενός αγνώστου διαλύματος. Μια τέτοια καμπύλη προκύπτει με την απεικόνιση των απορροφήσεων στον άξονα των y συναρτήσει των συγκεντρώσεων στον άξονα των x, μιας σειράς τυπικών διαλυμάτων, γνωστής συγκέντρωσης. Εντοπίζεται τότε η απορρόφηση του αγνώστου διαλύματος στον άξονα των y και η αντίστοιχη συγκέντρωση διαβάζεται από την προβολή του σημείου αυτού, στον άξονα των x.

Οι συνιστώσες του Φασματοφωτομέτρου: Ένα φασματοφωτόμετρο είναι ένα όργανο που χρησιμοποιείται για να μετρήσει το φως που διέρχεται μέσα από ένα διάλυμα σε μια κυψελλίδα. Η ένταση του διερχομένου φωτός, μετατρέπεται σε μονάδες απορρόφησης, ώστε να προσδιορισθεί η συγκέντρωση της ουσίας που απορροφά το φως μέσα στο διάλυμα. Όλα τα φασματοφωτόμετρα έχουν τις ίδιες βασικές συνιστώσες:

- Πηγή Φωτός.
- Μονοχρωμάτορα.
- Κυψελλίδα(-ες) δείγματος.
- Ανιχνευτής.
- Διάταξη ανάγνωσης αποτελέσματος.

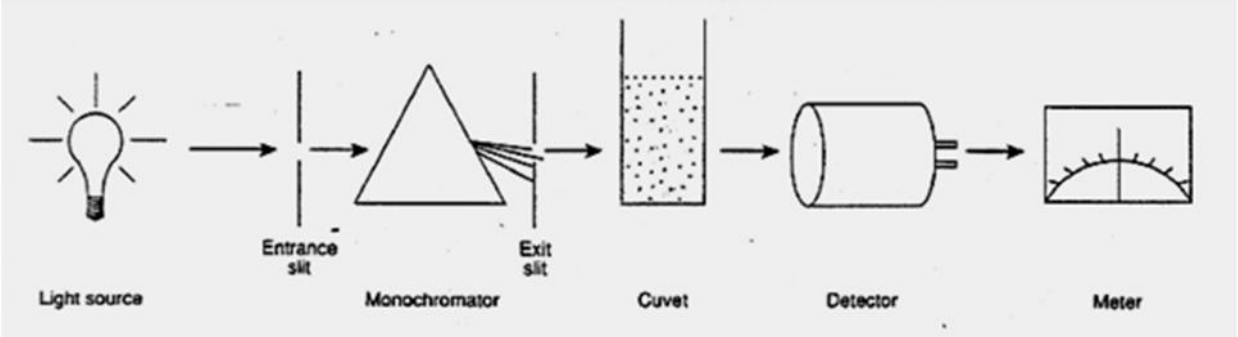
Η δομή και η διάταξη των συνιστωσών, όμως, διαφέρει σημαντικά, στα διάφορα φασματοφωτόμετρα.

Πηγές φωτός: Μια πηγή φωτός πρέπει να εκπληρώνει τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

- Να παράγει δέσμη επαρκούς έντασης.
- Να παράγει ένα συνεχές φάσμα στην περιοχή μηκών κύματος που είναι ενδιαφέρουσα για τη μέτρηση.
- Να είναι σταθερή.

Οι πιο διαδεδομένες πηγές φωτός είναι:

- Λυχνίες πυρακτωμένου (3000 °K) νήματος Βολφραμίου (Wo): Για την περιοχή του Ορατού (VIS) με $\lambda > 350$ nm.
- Λυχνίες εκκένωσης Υδρογόνου (H2) ή Δευτερίου (D2): Για τη (συνεχή) περιοχή του Υπεριώδους (UV) με $195 < \lambda < 380$ nm. Το Δευτέριο δίδει τριπλάσια ένταση από το Υδρογόνο. Για πολύ υψηλά επίπεδα Υπεριώδους ακτινοβολίας και υψηλής ενέργειας χαρακτηριστικές φασματικές γραμμές, χρησιμοποιούνται λυχνίες τόξου Ξένον (Xe) ή υψηλής πίεσης λυχνίες Υδραργύρου (Hg).
- Λυχνίες νήματος θερμοκρασίας 800 °C χρησιμοποιούνται, τέλος, ως πηγές υπερύθρου ακτινοβολίας (IR). Ενδιαφέρον παρουσιάζει η περιοχή 2.5 - 10 μm για τη μελέτη οργανικών ενώσεων και 10 - 25 μm για τη μελέτη ανόργανων ενώσεων.



Εικόνα 8.7 *Βασικές συνιστώσες ενός Φασματοφωτομέτρου. Διακρίνονται από αριστερά προς τα δεξιά: Πηγή φωτός, σχισμή εισόδου, Μονοχρωμάτορας, σχισμή εξόδου, Κυψελλίδα, Ανιχνευτής, Διάταξη ανάγνωσης αποτελέσματος [1].*

Μονοχρωμάτορες: Οι μονοχρωμάτορες είναι διατάξεις, οι οποίες χρησιμοποιούνται για την απομόνωση των απαιτουμένων περιοχών μηκών κύματος, ώστε να έχουμε κατά προσέγγιση «μονοχρωματικό» φως, για το

οποίο ισχύει ο συνδυασμός των νόμων των Lambert - Beer, που εξετάσαμε προηγουμένως. Οι μονοχρωμάτορες αποτελούνται συνήθως από:

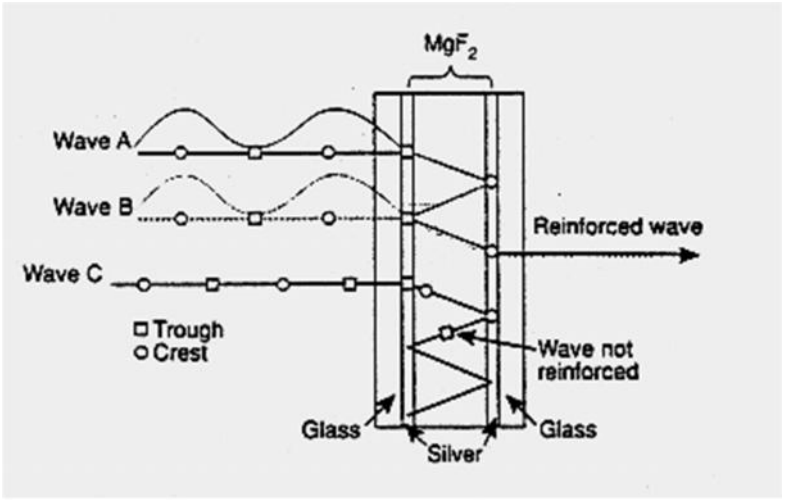
- Φίλτρα
- Περιθλαστικά φράγματα
- Πρίσματα

σε συνδυασμό με σχισμές εισόδου και εξόδου, οι οποίες εμποδίζουν την είσοδο ανεπιθύμητου ή σκεδαζομένου φωτός στον μονοχρωμάτορα και επιτρέπουν τη διέλευση μιας στενής μόνον δέσμης του φάσματος αντίστοιχα. Η αποτελεσματικότητα του μονοχρωμάτορα (efficiency) εξαρτάται από το εύρος των μηκών κύματος τα οποία είναι δυνατό να δώσει. Προφανώς, είναι επιθυμητή η παροχή κατα το δυνατόν μικρότερου εύρους περιοχής μηκών κύματος (bandpasss width).

Φίλτρα: Διακρίνουμε δύο κατηγορίες φίλτρων (ηθμών):

- Φίλτρα απορρόφησης.
- Φίλτρα συμβολής.

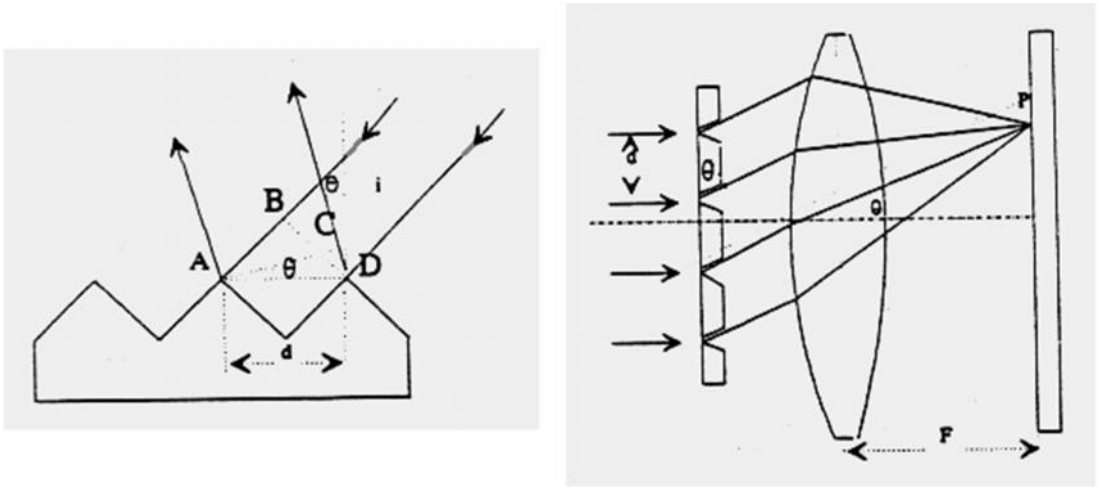
Τα φίλτρα απορρόφησης (π.χ. έγχρωμα διαλύματα, έγχρωμα γυαλιά ή ζελατίνες κλπ.) απορροφούν επιλεκτικά τα μη επιθυμητά μήκη κύματος. Τα φίλτρα απορρόφησης παράγουν ευρείες ζώνες μηκών κύματος και τα χαρακτηριστικά τους δεν είναι σταθερά, αλλά μεταβάλλονται με την πάροδο του χρόνου. Γενικά, δεν χρησιμοποιούνται πια στη σύγχρονη Αναλυτική Χημεία. Τα φίλτρα συμβολής αποτελούνται από δύο τεμάχια γυαλιού με επίστρωση αργύρου στη μία επιφάνεια (ημιεπαργυρωμένα), τα οποία διαχωρίζονται από ένα στρώμα διηλεκτρικού, συνήθως φθοριούχο μαγνήσιο (MgF2). Μόνο το φώς για το οποίο το πάχος του MgF2 είναι ακέραιο πολλαπλάσιο τού μήκους κύματός του (συνθήκη συμβολής), διέρχεται από το φίλτρο, ενώ τα υπόλοιπα μήκη κύματος εμποδίζονται. Συνεπώς, η περιοχή διερχομένων μηκών κύματος, εξαρτάται από το πάχος του διηλεκτρικού.



Εικόνα 8.8 *Διέλευση φωτεινών κυμάτων μέσω ενός φίλτρου συμβολής. Το κύμα Α ενισχυόμενο από το κύμα Β (συνθήκη συμβολής) διέρχεται μέσω του φίλτρου. Το κύμα C δεν ενισχύεται από κάποιο άλλο κύμα και δεν διέρχεται μέσω του φίλτρου, αλλά απορροφάται, μετά από πολλαπλές ανακλάσεις, μέσα στο φίλτρο [1].*

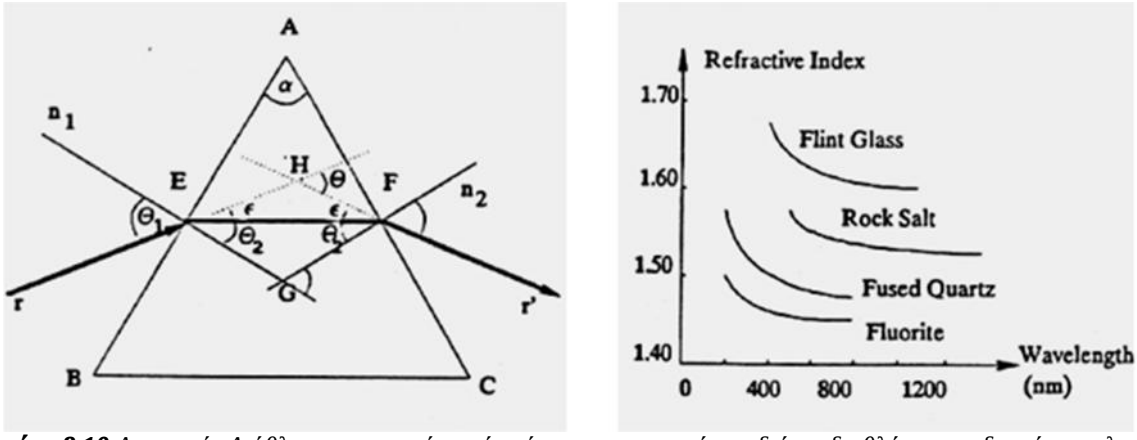
Φράγματα: Ένα περιθλαστικό φράγμα ανάκλασης αποτελείται από μια εξαιρετικά στιλβωμένη επιφάνεια ανάκλασης, η οποία φέρει μεγάλο αριθμό χαραγών (600-2000 ανά mm), με οξείες γωνίες. Καθώς το φως προσπίπτει πάνω στις χαραγές του ανακλαστικού φράγματος, σχηματίζονται πολλά μικροσκοπικά φάσματα, ένα για κάθε χαραγή. Τα μέτωπα των κυμάτων τα οποία ευρίσκονται κάθε φορά σε φάση, ανάλογα με τη γωνία πρόσπτωσης του λευκού φωτός, η οποία καθορίζεται μέσω της περιστροφής του φράγματος, ενισχύονται (συνθήκη συμβολής), ενώ τα υπόλοιπα αλληλοακυρώνονται, με αποτέλεσμα να προκύπτει μονοχρωματική δέσμη.

Εκτός από τα ανακλαστικά υπάρχουν και περιθλαστικά φράγματα διέλευσης, κατασκευασμένα από γυαλί, και ανάλογη λειτουργία. Το ανακλώμενο ή διερχόμενο μήκος κύματος, καθορίζεται από τη γωνία πρόσπτωσης (στρεπτό φράγμα) ή είναι σταθερό (φίλτρο) [5].



Εικόνα 8.9 *Αριστερά: Φυσική αρχή λειτουργίας περιθλαστικού φράγματος ανάκλασης: Η συνθήκη συμβολής είναι: mλ = (AB - CD) = [sin(i) - sin(θ)]. Δεξιά: Φυσική αρχή λειτουργίας περιθλαστικού φράγματος διέλευσης: Η συνθήκη συβολής είναι: mλ = dsin(θ) [5].*

Πρίσματα: Ένα πρίσμα αναλύει την πολυχρωματική ακτινοβολία σε ένα συνεχές φάσμα, λόγω του φαινομένου της διαθλάσεως. Τα μικρότερα μήκη κύματος (ιώδες) διαθλώνται περισσότερο από τα μεγάλα (ερυθρό), παράγοντας συνεχές, μη παράλληλο, φάσμα.

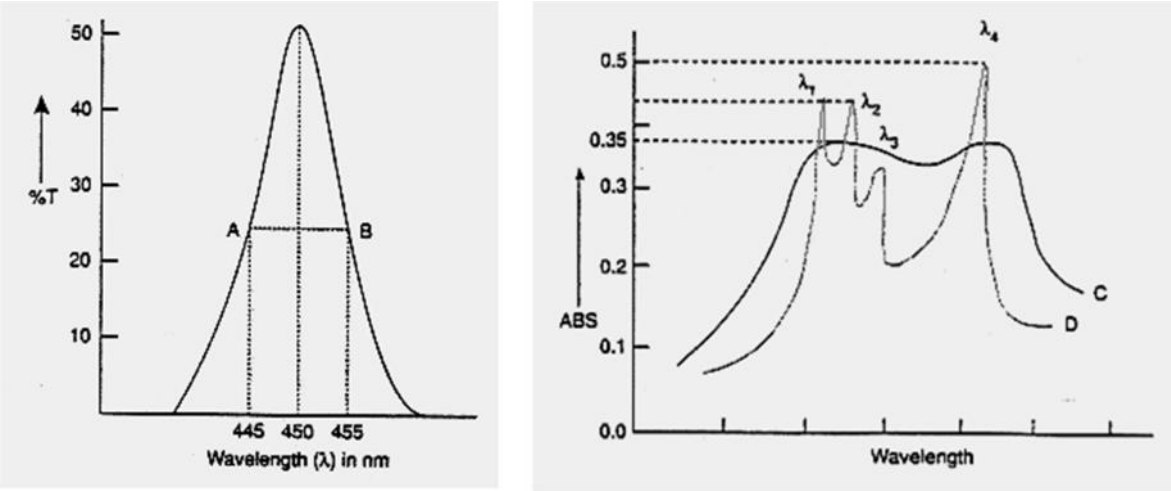


Εικόνα 8.10 *Αριστερά: Διάθλαση του φωτός από πρίσματα και η τιμή του δείκτη διαθλάσεως n διαφόρων υλικών συναρτήσει του μήκους κύματος. Η απόκλιση των προσπιπτουσών ακτίνων ακολουθεί τη σχέση του Snellius: n1sinθ1 = n2sinθ2. Δεξιά: Εξάρτηση του δείκτη διαθλάσεως από το μήκος κύματος για διάφορα συνήθη υλικά κατασκευής πρισμάτων [5].*

Επιλέγοντας κατάλληλη θέση και εύρος μιας σχισμής εξόδου, μπορεί να απομονωθεί η επιθυμητή περιοχή μηκών κύματος και να οδηγηθεί στην κυψελλίδα. Στην περιοχή του ορατού (VIS) χρησιμοποιούνται γυάλινα πρίσματα, ενώ για την περιοχή του υπεριώδους (UV) χρησιμοποιούνται πρίσματα από χαλαζία (quartz) ή τετηγμένο πυρίτιο.

Η φασματική διακριτική ικανότητα ενός πρίσματος, εξαρτάται από τον δείκτη διαθλάσεως του υλικού κατασκευής του και τη γεωμετρία του, δηλαδή το εύρος της βάσης του. Όλοι οι μονοχρωμάτορες επιτρέπουν την διέλευση όχι μονοχρωματικού φωτός, αλλά μιας ζώνης διέλευσης συγκεκριμένου εύρους.

Όσο μικρότερο το εύρος της ζώνης διέλευσης (bandpass width), τόσο καλύτερη είναι η ποιότητα του μονοχρωμάτορα, γιατί είναι αντίστοιχα στενότερη η περιοχή μηκών κύματος η οποία διέρχεται μέσω αυτού. Το εύρος της ζώνης διέλευσης καθορίζεται από το μέτρο του επάρματος (peak) της καμπύλης διέλευσης συναρτήσει του μήκους κύματος και είναι αντιστρόφως ανάλογο αυτού.

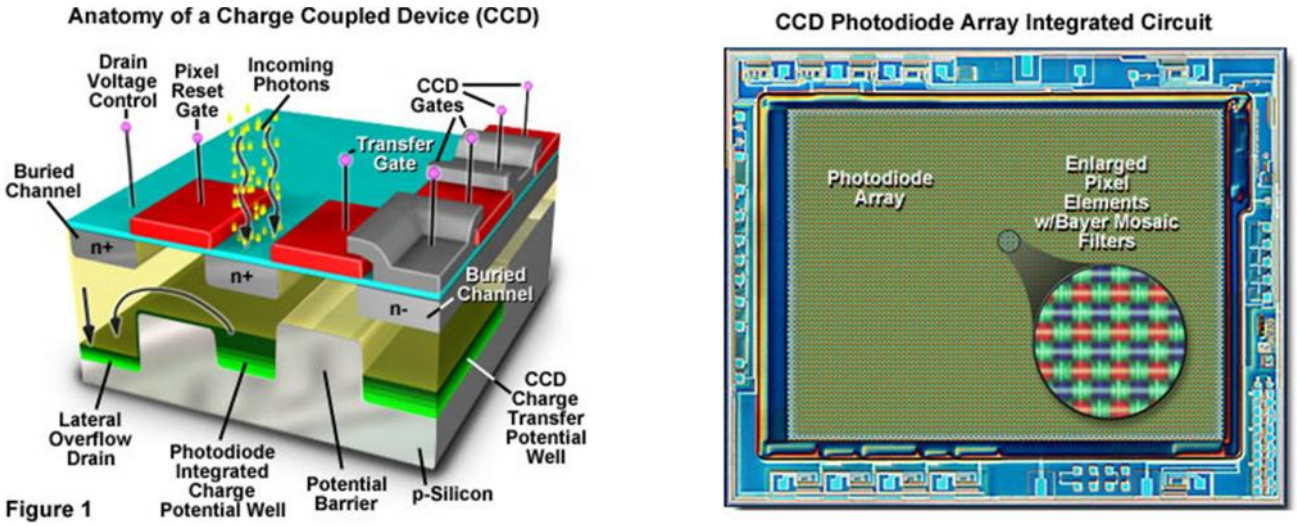


Εικόνα 8.11 *Αριστερά: Τυπική αναπαράσταση επάρματος και του αντιστοίχου εύρους ζώνης διέλευσης μέσω φίλτρου. Δεξιά: Σύγκριση των αποτελεσμάτων φασματικής σάρωσης με μονοχρωμάτορα μικρού και μεγάλου εύρους φασματικής διέλευσης [5].*

Τα πρίσματα και τα φράγματα παράγουν μικρού εύρους ζώνες διέλευσης (< 5 nm), τα φίλτρα συμβολής έχουν τυπικό εύρος 10-20 nm, ενώ τα έγχρωμα γυάλινα φίλτρα απορρόφησης παράγουν ακόμα μεγαλύτερο εύρος ζώνης διέλευσης (> 30 nm). Το μεγάλο εύρος ζώνης διέλευσης μπορεί να οδηγήσει στην παράλειψη ή υποτίμηση της απορρόφησης, σε διαλύματα ουσιών, τα οποία επιδεικνύουν πολλά επιμέρους επάρματα, στην καμπύλη απορρόφησης. Τα πρίσματα δεν χρησιμοποιούνται πλέον σε υψηλών απαιτήσεων Μονοχρωμάτορες.

Οι κυψελλίδες οι οποίες περιέχουν το μείγμα του δείγματος και των αντιδραστηρίων κατασκευάζονται από γυαλί ή διαφανές πλαστικό, για την περιοχή του ορατού (VIS) και από χαλαζία ή τετηγμένο πυρίτιο, για την περιοχή του υπεριώδους (UV).

Ανάλογα με την αποστολή τους, έχουν διαφορετικά σχήματα και μεγέθη, είναι μεμονωμένες ή σχηματίζονται σε μεγάλο αριθμό σε δίσκους ή πλάκες (π.χ. σε αυτόματους αναλυτές) και μπορεί να είναι μιας χρήσης ή πολλαπλών χρήσεων, οπότε θα πρέπει να καθαρίζονται επιμελώς, μετά από κάθε χρήση.



Εικόνα 8.12 *Η δομή ενός ανιχνευτή «συζευγμένου φορτίου» (CCD) [6]-[8].*

Τέλος, ένα σύστημα κατάλληλου Ανιχνευτή ή Ανιχνευτών συμπληρώνουν το Οπτικό τμήμα ενός Αναλυτή ή ενός Φασματοφωτομέτρου. Ιστορικά έχουν χρησιμοποιηθεί Φωτολυχνίες, Φωτοκύτταρα, Φωτοδίοδοι Φωτοκρυσταλλοτρίοδοι, Φωτοπολλαπλασιαστές κλπ. Σήμερα χρησιμοποιούνται κυρίως συστοιχίες φωτοδιόδων σχηματισμένες πάνω σε Ημιαγωγούς και διατάξεις Charge-coupled devices (CCDs). [8].

Πηγές σφαλμάτων: Τα συνηθέστερα σφάλματα τα οποία επηρεάζουν τις φασματο-φωτομετρικές μετρήσεις είναι [9]:

- Ηλεκτρονικός θόρυβος και διολίσθηση του κέρδους των ενισχυτών. Ελέγχεται με standard διαλύματα π.χ. διχρωμικού καλίου.
- Σκεδαζόμενο φως από την παρουσία σκόνης ή χαραγών στις επιφάνειες των οπτικών συνιστωσών ή από τη διάχυση εξωτερικού φωτός. Ελέγχεται με φίλτρα αποκοπής (cutoff points) μικρού εύρους διέλευσης.
- Γραμμικότητα: τα όρια της γραμμικής περιοχής ορίζονται με τη χρήση προτύπων (standard) διαλυμάτων.
- Βαθμονόμηση μήκους κύματος: είναι απαραίτητη για να διαπιστώνεται η αντιστοιχία του επιλεγομένου με το διερχόμενο μήκος κύματος, ιδίως μετά από επισκευές, αλλαγές πηγών κλπ. Ο έλεγχος της γραμμικότητας του μονοχρωμάτορα, επιτυγχάνεται με φίλτρα οξειδίου του Ολμίου που έχει οξέα επάρματα απορρόφησης στα 241, 279, 287, 333, 361, 418, 453 και 637 nm, με φίλτρα Διδυμίου με επάρματα στα 573, 586 και 685 nm ή με χρήση προτύπων διαλυμάτων CoCl2.6H2O σε 1 % HCl με μέγιστο απορρόφησης στα 512 nm.

8.2. Φθορισμοφασματοφωτομετρία

Το φαινόμενο του Φθορισμού συνίσταται στην διέγερση ηλεκτρονίων σε κάποια μόρια, λόγω της απορρόφησης ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας, συνήθως στην περιοχή του υπεριώδους (UV) και στην εν συνεχεία εκπομπή δευτερογενών φωτονίων, ενεργείας μικρότερης (ή το πολύ ίσης) της ενέργειας των πρωτογενώς διεγειρόντων φωτονίων. Η διαφορά ενέργειας «καταναλώνεται» σε μη ακτινοβολούσες μεταβάσεις σε διαφορετικά επίπεδα ταλαντώσεων [10]. Ο χρόνος επιστροφής στη θεμελειώδη κατάσταση κυμαίνεται από 1 ns - 10 μs [9]. Το φαινόμενο του φθορισμού συμβαίνει κυρίως σε μόρια με συζυγείς διπλούς δεσμούς, με Αμινομάδες κλπ.

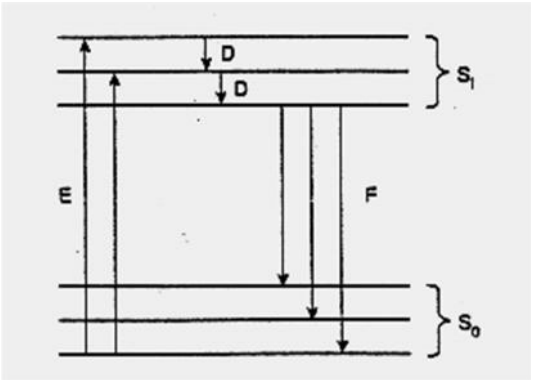
Οργανολογία: Για τη μέτρηση του φθορισμού χρησιμοποιούνται:

- Απλά Φθορισμόμετρα στα οποία παράγεται μονοχρωματική ακτινοβολία διέγερσης, μέσω φίλτρων συμβολής ή φίλτρων γυαλιού.
- Φασματοφθορισμόμετρα τα οποία διαθέτουν φράγματα ή πρισματα, για την παραγωγή μονοχρωματικού φωτός (UV).

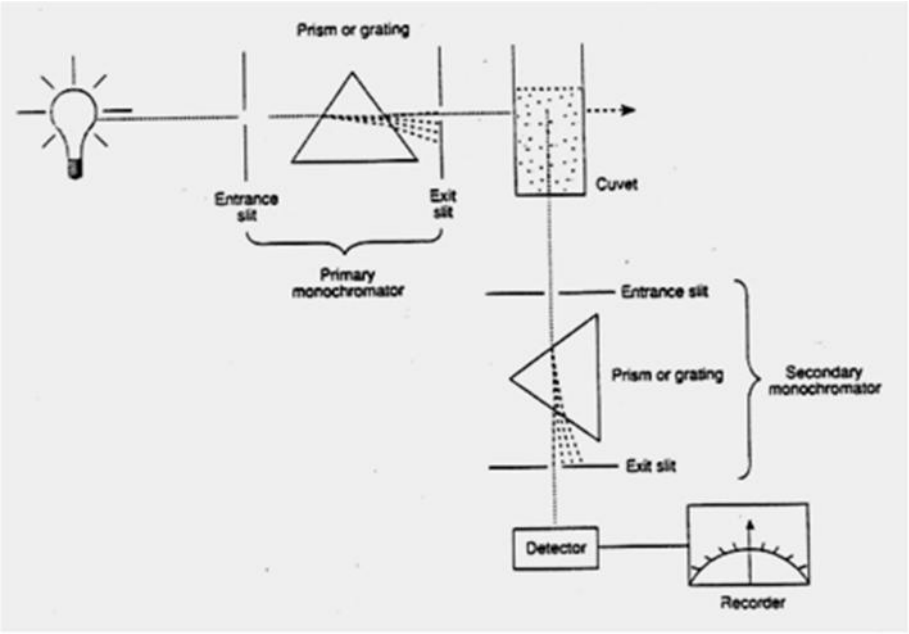
Οι συνιστώσες του είναι παρόμοιες με αυτές του κοινού φασματοφωτομέτρου, με βασική διαφορά την ύπαρξη δύο μονοχρωματόρων σε ορθή γωνία μεταξύ τους, ώστε να διαχωρίζεται η εκπεμπομένη από την απορροφούμενη (πρωτογενή) ακτινοβολία.

Επειδή η εκπεμπομένη δευτερογενής ακτινοβολία φθορισμού είναι συνάρτηση της συγκέντρωσης των φθοριζουσών ουσιών στο δείγμα (π.χ. βιομορίων), αλλά και της έντασης της πρωτογενούς ακτινοβολίας, χρησιμοποιούνται πηγές υψηλής φωτοβολίας, όπως:

- Λυχνίες Τοξου Xe: παράγει ένα συνεχές φάσμα από 200 -800 nm υψηλής φωτοβολίας, κατλληλο για οργανα με πρίσμα ή φράγμα.
- Λυχνίες Hg: τα γραμμικό φάσμα της λυχνίας αυτής είναι κατάλληλα για φθορισμόμετρα με φίλτρα.



Εικόνα 8.13 *Αναπαράσταση της φυσικής αρχής του φθορισμού. S0: Θεμελειώδης κατάσταση με τρία επίπεδα ενέργειας λόγω ταλαντώσεων. S1: Διηγερμένη κατάσταση με τρία επίπεδα ενέργειας λόγω ταλαντώσεων. E : Διαδικασία διέγερσης. D: Μη ακτινοβολούσα μετάβαση. F : Εκπομπή φθορισμού [1].*



Εικόνα 8.14 *Σχηματικό διάγραμμα ενός φασματοφθορισμομέτρου με τις επί μέρους συνιστώσες [1].*

Επειδή το γυαλί απορροφά την υπεριώδη ακτινοβολία, χρησιμοποιούνται κυψελλίδες από χαλαζία (quartz), σκούρου χρώματος, ώστε να ελαχιστοποιείται η επίδραση του σκεδαζομένου φωτός, το οποίο φθάνει στον ανιχνευτή [11]. Ως ανιχνευτές χρησιμοποιούνται συνήθως φωτοπολλαπλασιαστές, ώστε να επιτυγχάνεται η απαραίτητη ευαισθησία. Το ρεύμα του φωτοπολλαπλασιαστή είναι μέτρο της έντασης του φθορισμού. Η συγκέντρωση Cx ενός αγνώστου δείγματος, υπολογίζεται από τη σχέση:

$$C_x = C_s (F_x - F0)/(F_s - F0)$$

όπου:

- Cs: Η συγκέντρωση ενός προτύπου (standard) διαλύματος.
- Fx: Ο φθορισμός του αγνώστου δείγματος.
- Fs: Ο φθορισμός του προτύπου διαλύματος.
- F0: Ο φθορισμός του «κενού» (διαλύτης + κυψελλίδα).

Πηγές σφαλμάτων: Οι συχνότερες πηγές σφαλμάτων στη φθορισμοφασματοφωτομετρία είναι οι ακόλουθες [11], [12]:

- Γραμμικότητα: Η γραμμικότητα ισχύει για πολύ αραιά διαλύματα, ενώ σε υψηλότερες συγκεντρώσεις έχουμε απορρόφηση του εκπεμπομένου δευτερογενούς φωτός (quenching) από τα ανιχνευόμενα βιομόρια με αποτέλεσμα μείωση της έντασης του φθορισμού.
- Ευαισθησία: Η φθορισμομετρία δείχνει μια ευαισθησία 10 - 100 φορές μεγαλύτερη από αυτή της φασματοφωτομετρίας απορρόφησης.
- Ειδικότητα: Στο βαθμό που το δευτερογενές φάσμα εκπομπής της υπό ανίχνευση ουσίας δεν έχει αλληλεπικαλύψεις με άλλα συχνά απαντώμενα φθορίζοντα βιομόρια (π.χ. NADP), η μέθοδος παρουσιάζει υψηλή εξειδίκευση.

Σειρά φυσικών παραμέτρων του διαλύματος, όπως η θερμοκρασία, το ιξώδες, το pH κλπ. επηρεάζουν την ένταση του εκπεμπομένου φθορισμού. Επίσης, η ύπαρξη προσμίξεων στο διάλυμα, μπορεί να επηρεάσει το σήμα. Η φθορισμοφασματοφωτομετρία είναι σημαντική μέθοδος της Αναλυτικής Βιοχημείας και εφαρμόζεται συχνά στην ανίχνευση φθοριζόντων βιομορίων, όπως ορμόνες, βιταμίνες, ορισμένα αμινοξέα, οι πορφυρίνες κλπ. [Hallman, 1980], αλλά και στην ανίχνευση φαρμάκων, σε συνδυασμό με άλλες αναλυτικές μεθόδους (π.χ. HPLC, TLC κλπ.).

8.3. Φασματοφωτομετρία Ατομικής Εκπομπής και Απορρόφησης

Η Φλογοφωτομετρία: Χρησιμοποιείται για την ανίχνευση του Νατρίου, του Καλίου, του Λιθίου και δευτερευόντως, για την ανίχνευση του Ασβεστίου και του Βαρίου, σε βιολογικά υγρά. Αποτελεί μια ειδική περίπτωση της Φωτομετρίας Εκπομπής, δηλαδή του ποσοτικού προσδιορισμού ουσιών, μέσω του εκπεμπομένου από αυτές φωτός, όταν αυτές διεγείρονται, από ένα τόξο άνθρακα, από ηλεκτρική εκκένωση, φλόγα κλπ. Οι δύο πρώτες μέθοδοι (τόξο άνθρακα, ηλεκτρική εκκένωση) παράγουν θερμοκρασίες μέχρι 6000 °K. Έτσι, καθίσταται δυνατή η διέγερση πολλών στοιχείων, τα οποία και εκπέμπουν μεγάλο αριθμό εντόνων φασματικών γραμμών. Η φλογοφωτομετρία περιορίζεται στην ανίχνευση των στοιχείων που αναφέρθηκαν προηγουμένως [13]. Όταν ένα αραιωμένο διάλυμα βιολογικού υγρού στο οποίο περιέχονται άλατα π.χ. Na εμφυσάται μέσα στη φλόγα, συμβαίνουν οι παρακάτω αντιδράσεις:

Na+ ---> Na	Αναγωγή στη φλόγα
Na ---> Na*	Διέγερση στη φλόγα
Na* ---> Na + hv	Αποδιέγερση & Εκπομπή

Πίνακας 8.2 *Αντιδράσεις που πραγματοποιούνται κατά τη φλογοφωτομετρία.*

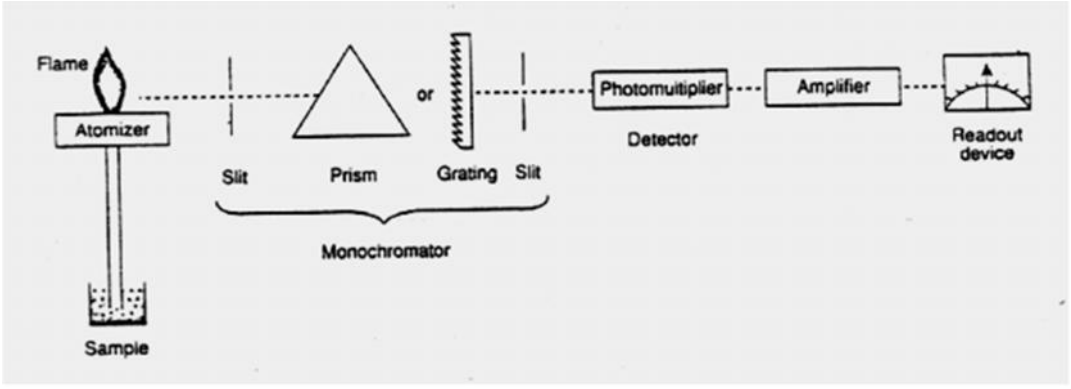
Η φλόγα δηλαδή ανάγει τα μεταλλικά ιόντα και παρέχει θερμική ενέργεια για τη μετάβαση των εξωτερικών ηλεκτρονίων από τη βασική κατάσταση (τροχιακά s) σε διηγερμένες καταστάσεις (τροχιακά p ή d). Ανάλογες αντιδράσεις συμβαίνουν και για τα υπόλοιπα μέταλλα και τα λαμβανόμενα φάσματα είναι γραμμικά, αποτελούμενα από μέγιστα εκπομπής, τα οποία αντιστοιχούν στις ενέργειες των φωτονίων hv που εκπέμπονται κατά τις δυνατές μεταβάσεις των ηλεκτρονίων από στάθμη σε στάθμη κατά την αποδιέγερση [14]. Η εντονώτερη γραμμή προκαλείται από τη μετάβαση του ηλεκτρονίου από τη χαμηλότερη διηγερμένη κατάσταση (p τροχιακό) στην θεμελειώδη κατάσταση (s τροχιακό). Για τα συχνότερα ανιχνευόμενα στοιχεία αυτό σημαίνει:

Li	2p ---> 2s	671 nm
Na	3p ---> 3s	589 nm
K	4p ---> 4s	767 nm

Πίνακας 8.3 *Οι μεταβάσεις των ηλεκτρονίων κατά την φλογοφωτομετρία.*

Το εκπεμπόμενο φως στα αντίστοιχα μήκη κύματος, ανιχνεύεται μέσω κατάλληλης διάταξης, του φλογοφωτομέτρου και αποτελεί μέτρο της συγκέντρωσης των αντιστοίχων ιόντων στα βιολογικά υγρά.

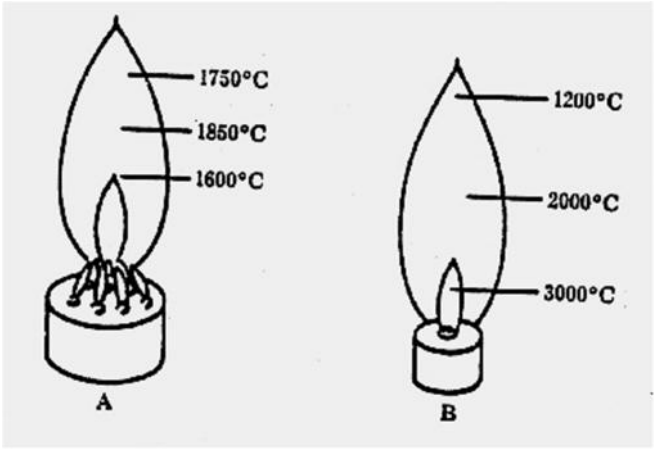
Η δομή ενός Φλογοφωτομέτρου είναι παρόμοια με αυτή ενός κοινού Φασματοφωτομέτρου, με την διαφορά ότι, στην θέση της φωτεινής πηγής, υπάρχει ένα σύστημα αναρρόφησης και νεφοποίησης του αραιωμένου δείγματος και εισαγωγής του στην φλόγα, δηλαδή ένα ενιαίο σύστημα φωτεινής πηγής - κυψελλίδας δείγματος.



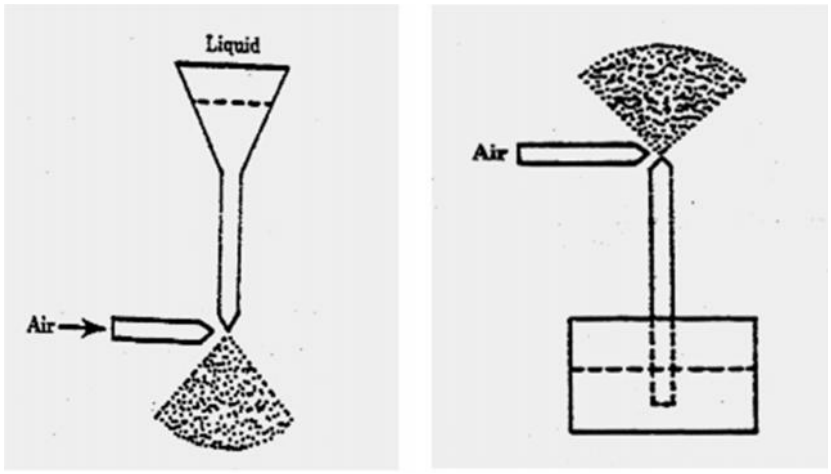
Εικόνα 8.15 *Συνιστώσες ενός Φλογοφωτομέτρου (ένα κανάλι). Από αριστερά: Φλόγα και εισαγωγέας δείγματος, μονοχρωμάτορας, ανιχνευτής και όργανο ανάγνωσης αποτελέσματος [1].*

Για να εξασφαλισθεί η σταθερότητα της φλόγας και της θερμικής της εξόδου, απαιτείται σταθερή παροχή αέρα ή οξυγόνου και καυσίμου αερίου, η οποία εξασφαλίζεται με τη χρήση βαλβίδων μείωσης και ρυθμιστές ροής (ροόμετρα).

Τα πιο συνηθισμένα καύσιμα αέρια είναι το προπάνιο, το φωταέριο και για ψηλότερες θερμοκρασίες το ακετυλένιο. Η εξωτερική μορφή, τά χρώματα, η θερμοκρασία και η φωτοβολία βάσης της φλόγας είναι συνάρτηση του λόγου των παροχών αέρα ή οξυγόνου προς το καύσιμο αέριο. Αυξανομένου του λόγου προς όφελος του οξυγόνου, η φλόγα παίρνει μια καθαρή γαλαζωπή απόχρωση, με μια εσωτερική ζώνη αντίδρασης και μια εξωτερική φωτεινή ζώνη.



Εικόνα 8.16 Κατανομή θερμοκρασίας σε ζώνες φλόγας (Α) Φωταερίου και (Β) Ακετυλενίου [3].



Εικόνα 8.17 *Νεφοποιητικό σύστημα από αριστερά βαρυτικού τύπου και τύπου Venturi [3].*

Ένα σημαντικό εξάρτημα του φλογοφωτομέτρου είναι το σύστημα νεφοποίησης του δείγματος και εμφύσησής του μέσα στη φλόγα. Οι δύο βασικοί τύποι τέτοιων εξαρτημάτων είναι:

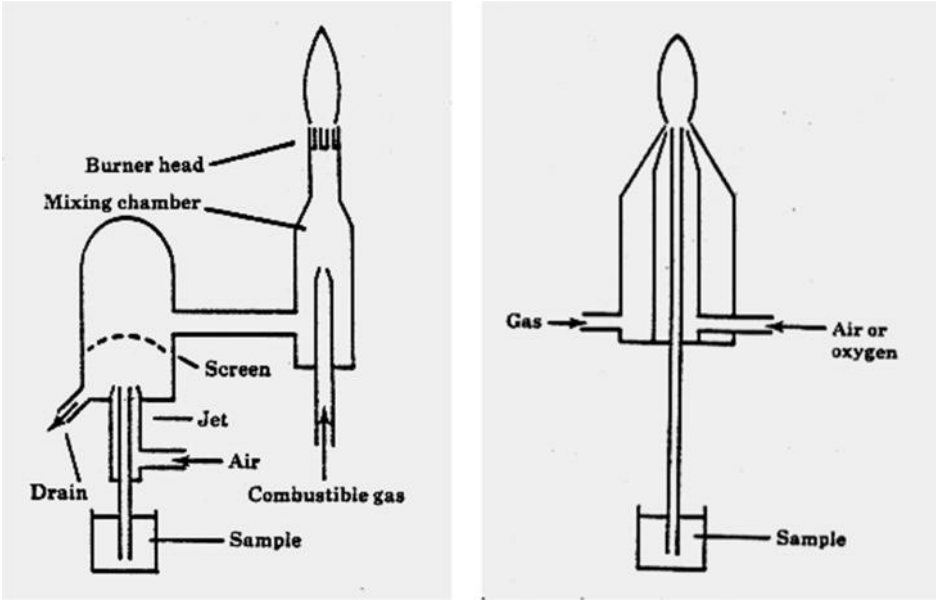
- Τύπου βαρυτικής δράσης, στον οποίο το δείγμα ρέει λόγω βαρύτητος μέσα στο ρεύμα του αέρα και διασπάται σε μικροσταγονίδια.
- Τύπου Ventouri, στον οποίο η νεφοποίηση βασίζεται στο ομώνυμο φαινόμενο, που δημιουργείται με τη ροή ρεύματος αέρα πάνω από ένα τριχοειδές αγγείο, μέσω του οποίου ανέρχεται το δείγμα, λόγω δυναμικής υποπίεσης.

Συχνά το σύστημα εμφύσησης συνδυάζεται με τον καυστήρα, οπότε ολόκληρο το «νέφος» εισάγεται κατευθείαν στην φλόγα, αυξάνοντας την ευαισθησία της μεθόδου. Η μέτρηση επηρεάζεται από:

- Την πίεση του αέρα ή του οξυγόνου.
- Το ιξώδες του υπό ανάλυση διαλύματος.
- Την πυκνότητα του υπό ανάλυση διαλύματος.
- Την επιφανειακή τάση του υπό ανάλυση διαλύματος.

Η επίδραση των τελευταίων χαρακτηριστικών ελαχιστοποιείται με τη χρήση αραιών διαλυμάτων των υπό εξέταση βιολογικών υγρών. Τα συστήματα εμφύσησης κατασκευάζονται από γυαλί ή μέταλλο και πρέπει να καθαρίζονται συχνά, με κατάλληλης διαμέτρου σύρματα, ώστε να μην συσσωρεύονται υπολείματα πρωτεϊνών.

Οι καυστήρες κατασκευάζονται από γυαλί, χαλαζία ή μέταλλο για υψηλότερες θερμοκρασίες. Οι μεταλλικοί καυστήρες, όμως, έχουν το μειονέκτημα ότι οξειδώνονται. Ο μονοχρωμάτορας επιτρέπει τη διέλευση μόνον του γραμμικού φάσματος του υπό ανίχνευση στοιχείου προς τον ανιχνευτή. Είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί οποιοσδήποτε τύπος μονοχρωμάτορα, αλλά συνήθως χρησιμοποιούνται φίλτρα συμβολής.



Εικόνα 8.18 *Έμμεσο σύστημα νεφοποίησης (atomizer) με θάλαμο μείξης και καυστήρα και δεξιά συνδυασμένο σύστημα νεφοποιητή και καυστήρα [15].*

Πηγές σφαλμάτων: Οι σημαντικότερες πηγές σφαλμάτων στην Φλογοφωτομετρία είναι οι ακόλουθες:

- Η διακύμανση της θερμοκρασίας της φλόγας, η οποία επηρεάζεται από τις διακυμάνσεις στις παροχές του αέρα ή οξυγόνου και του καυσίμου αερίου. Η ευαισθησία της μεθόδου είναι αύξουσα συνάρτηση της θερμοκρασίας, μέχρι την κρίσιμη θερμοκρασία στην οποία αρχίζει και επικρατεί το φαινόμενο του ιονισμού.
- Ο ρυθμός εισαγωγής του νεφοποιημένου δείγματος στη φλόγα ο οποίος επίσης επηρεάζει τη θερμοκρασία της.
- Η παρουσία προσμίξεων στο δείγμα, στα standards, στα δοχεία ή στις κρίσιμες συνιστώσες του φλογοφωτομέτρου. Επίσης, η εναπόθεση πρωτεϊνών και η παρουσία προσμίξεων στο κύκλωμα των αερίων.

Η φλογοφωτομετρία αποτελεί υψηλής ακριβείας, ευαισθησίας και ειδικότητας αναλυτική μέθοδο, απαιτεί όμως προσεκτικούς χειρισμούς, τάξη, καθαριότητα και περιοδική συντήρηση, απαιτεί δηλαδή την ύπαρξη εξειδικευμένου προσωπικού. Επειδή η μέθοδος απαιτεί την ύπαρξη εγκατάστασης αερίων, με τους κινδύνους και τις δυσκολίες που περικλείουν, τα τελευταία χρόνια παρατηρείται στροφή στην Κλινική Βιοχημεία, σε απλούστερες και χαμηλότερων απαιτήσεων μεθόδους ανίχνευσης ηλεκτρολυτών, κυρίως στην χρήση Ιοντοεπιλεκτικών Ηλεκτροδίων.

Φασματοφωτομετρία Ατομικής Απορρόφησης: Όλα τα στοιχεία έχουν την ικανότητα να απορροφούν ιδιαίτερα ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία στα μήκη κύματος στα οποία τα στοιχεία αυτά εκπέμπουν ακτινοβολία, όταν διεγερθούν. Στη φυσική αυτή αρχή στηρίζεται η φασματοφωτομετρία ατομικής απορρόφησης, η οποία χρησιμοποιείται για την ανίχνευση συγκέντρωσης μετάλλων σε βιολογικά και άλλα δείγματα. Η μέθοδος περιλαμβάνει τις ακόλουθες τρεις φάσεις:

- Το υπό ανάλυση δείγμα μετατρέπεται σε «ατομικό ατμό», συνήθως μέσω της εισαγωγής του σε μια φλόγα.
- Τα μέταλλα στο δείγμα, μετατρέπονται από ιόντα (συνήθως τα μέταλλα ευρίσκονται υπό μορφή αλάτων) σε ουδέτερα άτομα:

$$M^{n+} + n^{e-} \rightarrow M^{0}$$

- Ο «ατομικός ατμός» ακτινοβολείται με ακτινοβολία ενός χαρακτηριστικού, για το υπό ανίχνευση μέταλλο, μήκους κύματος. Η ακτινοβολία αυτή παράγεται από ειδικές λυχνίες κοίλης καθόδου, κατασκευασμένης από το ίδιο με το υπό ανίχνευση μέταλλο. Τα ουδέτερα M^0 απορροφούν αυτή την ακτινοβολία και διεγείρονται:

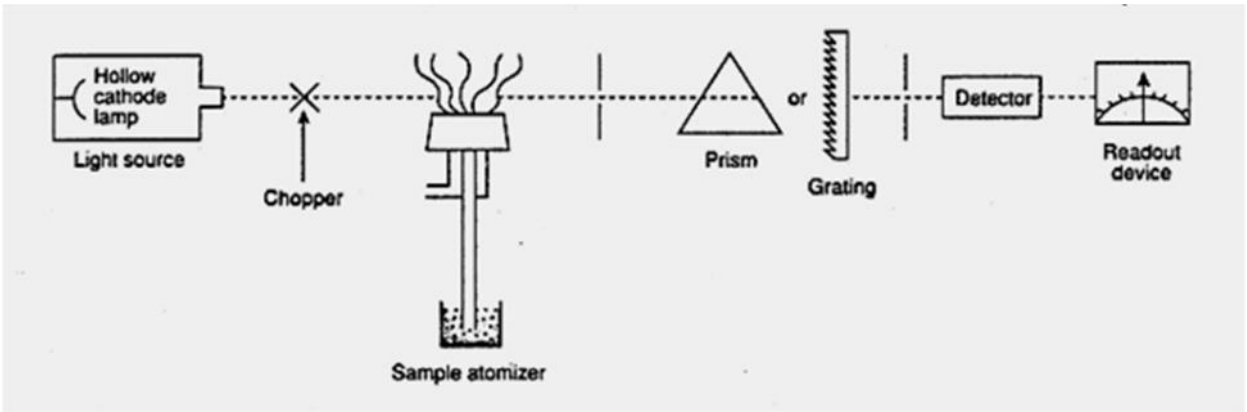
$$M^0 \xrightarrow{h_\nu} M^{0*}$$

Η διερχομένη ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία, η οποία δεν απορροφάται από τα ευρισκόμενα στη θεμελειακή κατάσταση άτομα, διέρχεται μέσω ενός μονοχρωμάτορα και καταλήγει σε έναν ανιχνευτή, ο οποίος ανιχνεύει την ελάττωση της έντασης της δέσμης φωτός από τη λυχνία κοίλης καθόδου. Η μείωση αυτή της έντασης του φωτός είναι ανάλογη της συγκέντρωσης του μετάλλου στο δείγμα, δεδομένου ότι 99.99% των ατόμων, στη θερμοκρασία της φλόγας που χρησιμοποιείται στη φασματοφωτομετρία ατομικής απορρόφησης, ευρίσκονται στη θεμελειακή κατάσταση. Ενώ η αρχή της ατομικής απορρόφησης θεωρητικά ισχύει για όλα τα στοιχεία, πρακτική εφαρμογή βρίσκει για στοιχεία τα οποία έχουν φασματικές γραμμές στην περιοχή ορατού - υπεριώδους. Ο υπολογισμός της συγκέντρωσης, γίνεται με την ταυτόχρονη μέτρηση δειγμάτων και προτύπων διαλυμάτων, δεδομένου ότι ο αναλυτικός υπολογισμός της απορρόφησης, εισάγει εκτεταμένη αβεβαιότητα.

Η Δομή του Φασματοφωτομέτρου Ατομικής Απορρόφησης: Πολλές από τις συνιστώσες ενός ΦΑΑ είναι όμοιες με αυτές ενός φασματοφωτομέτρου UV-VIS, όπως ο μονοχρωμάτορας, ο ανιχνευτής και το μετρητικό όργανο. Τον ρόλο της φωτεινής πηγής, αναλαμβάνει η λυχνία κοίλης καθόδου, ενώ το σύστημα του νεφοποιητή και του καυστήρα, υποκαθιστούν, κατά κάποιο τρόπο, την κυψελλίδα.

Η αποστολή της λυχνίας κοίλης καθόδου είναι να παρέχει ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία του χαρακτηριστικού μήκους κύματος, το οποίο αντιστοιχεί στις μεταπηδήσεις των ηλεκτρονίων του υπό ανίχνευση στοιχείου, από τη θεμελειακή σε διηγερμένη κατάσταση ή διηγερμένες καταστάσεις.

Η λυχνία κοίλης καθόδου διαθέτει νήμα καθόδου, κατασκευασμένο από το υπό ανίχνευση στοιχείο ή επικαλυμμένο από το στοιχείο αυτό. Η λυχνία περιέχει αέριο Αργόν (Ar), Νέον (Ne) ή Ηλιον (He). Όταν εφαρμοσθεί τάση, το αέριο ιονίζεται και τα ιόντα συγκρούονται με τα άτομα του μετάλλου του θερμαινομένου νήματος.



Εικόνα 8.19 *Σχηματική δομή και επι μέρους συνιστώσες ενός τυπικού Φασματοφωτομέτρου Ατομικής Απορρόφησης ενός διαύλου. Από αριστερά διακρίνονται η λυχνία κοίλης καθόδου, ο κατατμητής (chopper), το σύστημα παραγωγής «ατομικού ατμού» με τον καυστήρα, ο μονοχρωμάτορας, ο ανιχνευτής και το μετρητικό σύστημα [1].*

Οι συγκρούσεις προκαλούν την εκπομπή διηγερμένων ατόμων του μετάλλου, στο αέριο της λυχνίας. Τα διηγηρμένα αυτά άτομα, αποδιεγείρονται στη συνέχεια, μετά από 10-8 - 10-6 s, εκπέμποντας ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία χαρακτηριστικού μήκους κύματος. Τα φωτόνια αυτά προφανώς αντιστοιχούν στην ενέργεια την οποία απορροφούν κατά τη διέγερσή τους, από τις συγκρούσεις με τα ιόντα του αερίου, τα άτομα του μετάλλου της καθόδου.

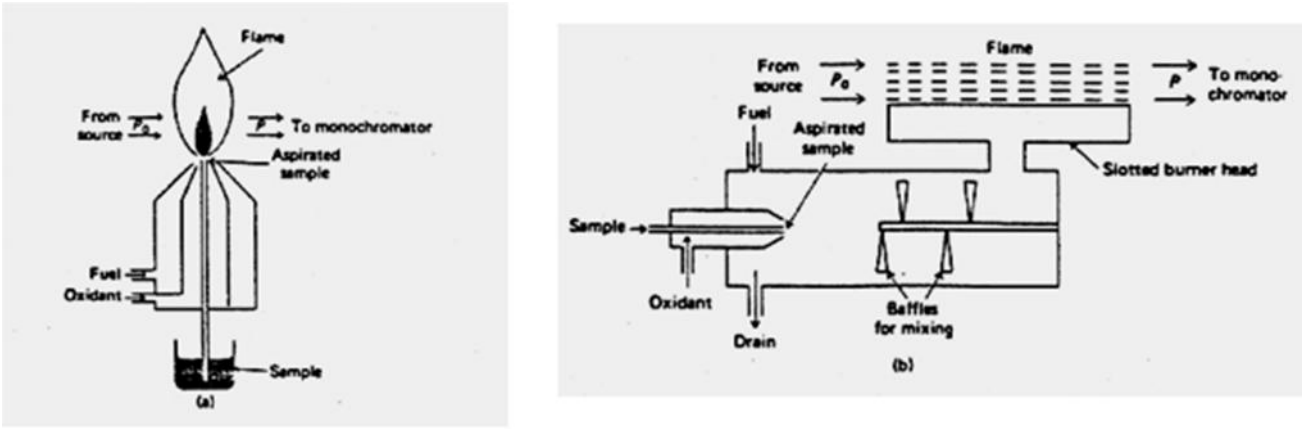
Σε πιο σύγχρονες, βελτιωμένες, υψηλής έντασης παραλλαγές της λυχνίας κοίλης καθόδου, υπάρχουν δύο επιπλέον ηλεκτρόδια, επικαλυμμένα με ένα εύκολα διεγειρόμενο υλικό. Ανάμεσα σε αυτά τα δύο

ηλεκτρόδια ρέει ένα ρεύμα, το οποίο προκαλεί εντονότερο ιονισμό και στη συνέχεια, μεγαλύτερο αριθμό διηγερμένων ατόμων, άρα και τελικά μεγαλύτερη φωτοβολία.

Στην περίπτωση που το ΦΑΑ χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό αλκάλεων (Na, K, Cs, Rb), χρησιμοποιούνται λυχνίες, οι οποίες περιέχουν με ατμό εν μέρει τουλάχιστον αποτελούμενο από το υπό ανίχνευση στοιχείο [16]. Όλων των τύπων οι λυχνίες διαθέτουν παράθυρο από χαλαζία (quartz) ή κατάλληλο γυαλί, που επιτρέπει την έξοδο με μικρή απορρόφηση του εκπεμπομένου φωτός. Επειδή συμβαίνουν διάφορες διεγέρσεις, είναι συχνά δυνατόν να εκπέμπονται περισσότερες της μιας γραμμές, όπως π.χ. στην περίπτωση του Ca, οπου εκπέμπονται γραμμές στα 422.7 nm, 657 nm και 612 nm. Όμως, μόνο η γραμμή στα 422.7 nm χρησιμοποιείται για την ανίχνευση του Ca, επειδή είναι πιο έντονη από τις άλλες.

Η δυσκολότερη και λιγότερο αποτελεσματική συνιστώσα ενός ΦΑΑ είναι το σύστημα εισαγωγής και νεφοποίησης του δείγματος. Χρησιμοποιούνται 4 διαφορετικοί τύποι:

Ο νεφοποιητής φλόγας ή καυστήρας ολικής κατανάλωσης (total consuption burner) χρησιμοποιείται μόνο για υγρά δείγματα, τα οποία εισάγονται κατ' ευθείαν στη φλόγα. Είναι απλοί στην κατασκευή, καθαρίζονται εύκολα και έχουν ταχεία απόκριση. Όμως, το ιξώδες του δείγματος επηρεάζει τον ρυθμό εισαγωγής, ενώ τα παραγόμενα σταγονίδια έχουν πολύ διαφορετικά μεταξύ τους μεγέθη και σκεδάζουν το εκπεμπόμενο φως. Τέλος, το ακροφύσιο συχνά υφίσταται εμπλοκές, ενώ η προκαλούμενη τυρβώδης ροή προκαλεί θορύβους και αστάθειες.



Εικόνα 8.20 *Αριστερά: Καυστήρας ολικής κατανάλωσης. Δεξιά: Καυστήρας προανάμειξης Lundegardh [5].*

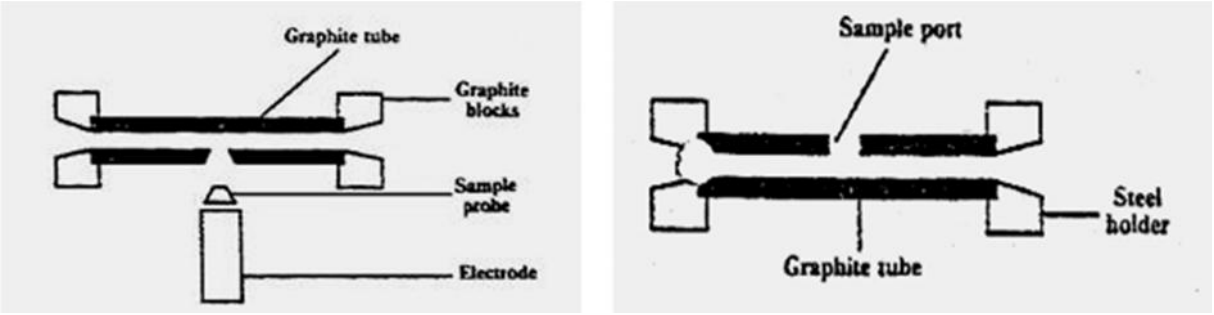
Ο καυστήρας προανάμειξης Lundegardh διαθέτει μια επιμήκη κεφαλή καύσης, στην οποία προαναμειγνύονται το καύσιμο αέριο και το οξυγόνο ή ο αέρας, με αποτέλεσμα να εξαερώνεται μεγάλο μέρος του δείγματος, μαζί με το αέριο μείγμα. Η περίσσεια του μείγματος αποστραγγίζεται. Ο καυστήρας Lundegardh διαθέτει βελτιωμένη ευαισθησία, γιατί ο επιμήκης καυστήρας εισάγει περισσότερα άτομα στη διαδρομή της φωτεινής δέσμης. Επιπλέον, ο καυστήρας δεν φράζει συχνά, δεδομένου ότι οι μεγαλύτερες σταγόνες αποστραγγίζονται ενώ η ροή είναι κανονικότερη, με αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη σταθερότητα. Όμως, ο καυστήρας είναι πιο πολύπλοκος και καθαρίζεται δυσκολότερα, ενώ είναι δυνατόν να συμβούν εκρήξεις, από το άκαυστο μείγμα καυσίμου - οξειδωτικού (π.χ. οξυγόνο).

Εναλλακτικά προς τους καυστήρες φλόγας, χρησιμοποιούνται και εστίες πυράκτωσης (furnace), οι οποίες αυξάνουν τον αριθμό των ατόμων στη θεμελειακή κατάσταση στη διαδρομή του φωτός και συνεπώς και την ευαισθησία. Όμως, ταυτόχρονα επηρεάζεται η ειδικότητα της μεθόδου, γιατί από την μήτρα του δείγματος προκαλείται μη επιλεκτική απορρόφηση φωτός από διάφορα μόρια καθώς και σκέδαση του φωτός. Στις εστίες L'Vov υπάρχει μια κυψελλίδα από γραφίτη καλυμμένη με πυρογραφίτη για να μην οξειδώνεται. Το δείγμα τοποθετείται σε ένα βοηθητικό ηλεκτρόδιο άνθρακα, το οποίο πυρακτώνεται σε ατμόσφαιρα Αζώτου ή Αργού. Στη συνέχεια, το βοηθητικό ηλεκτρόδιο εισάγεται στο κέντρο της κυψελλίδας από γραφίτη, οπου και εξαερώνεται ταχύτατα, ενώ καταγράφεται ένας παλμός απορρόφησης του διερχομένου χαρακτηριστικού φωτός, από το φωτοηλεκτρικό μετατροπέα [17]. Στις εστίες Massman το δείγμα εισάγεται κατευθείαν σε ένα κοίλο κύλινδρο από γραφίτη, όπου και θερμαίνεται σε τρία στάδια, σε ατμόσφαιρα Αζώτου ή Αργού, ώστε το δείγμα να ξηρανθεί, να αποτεφρωθεί και τέλος να εξαερωθεί αντίστοιχα, απορροφώντας το διερχόμενο φως.

Οι εστίες πλεονεκτούν απέναντι στους καυστήρες, διότι δημιουργείται μεγάλος αριθμός ατόμων στη θεμελειακή κατάσταση και συνεπώς προσφέρουν υψηλότερη ευαισθησία (10-11 - 10-8 g) και απαιτούν

μικρότερα δείγματα, χωρίς ιδιαίτερη προεργασία. Η ακρίβεια, όμως, που προσφέρουν οι εστίες δεν είναι εφάμιλλη αυτής των καυστήρων, ενώ έχουν περιορισμένη ειδικότητα και απαιτούν διορθώσεις και απαιτούν περισσότερο χρόνο, για την ολοκλήρωση της εξέτασης, γιατί μετά από καθε δείγμα, η εστία πρέπει να κρυώσει.

Ανάμεσα στην λυχνία κοίλης καθόδου και τη φλόγα ή την εστία, υπάρχει το σύστημα κατάτμησης της δέσμης (chopper), το οποίο αποτελείται από ένα περιστρεφόμενο δίσκο, με διαδοχικές οπές. Ο περιστρεφόμενος δίσκος, διαμορφώνει τη φωτεινή δέσμη, μετατρέποντας τη συνεχή εκπομπή σε παλμική.



Εικόνα 8.21 *Αριστερά: Εστία πυράκτωσης γραφίτη κατά L'Vov [3]. Δεξιά: Εστία πυράκτωσης κατά Massman [3].*

Επειδή μερικά από τα άτομα στη φλόγα απορροφούν ενέργεια και διεγείρονται θερμικά, επιστρέφοντας στη θεμελειακή τους κατάσταση, εκπέμπουν φως του ίδιου μήκους κύματος με το εκπεμπόμενο από την λυχνία κοίλης καθόδου. Έτσι, το φως που φθάνει στον ανιχνευτή, αποτελείται από το άθροισμα των δύο αυτών συνιστωσών. Ο κατατμητής (chopper) εμποδίζει περιοδικά το φως της λυχνίας να φθάσει στον ανιχνευτή. Ο ενισχυτής είναι συντονισμένος με τέτοιο τρόπο με τον chopper, ώστε να απορρίπτει το συνεχές σήμα, το οποίο προέρχεται από την ακτινοβολία υποβάθρου, που εκπέμπεται από την φλόγα, από τα θερμικά διεγειρόμενα άτομα.

Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα κύκλωμα περιοδικής διακοπής της τροφοδοσίας της λυχνίας κοίλης καθόδου με το ίδιο τελικό αποτέλεσμα. Αν η ένταση της επεμπομένης από τη λυχνία κοίλης καθόδου ακτινοβολίας είναι I_0, η απορρόφηση μέσα στην φλόγα, λόγω της παρουσίας των ατόμων του υπό ανίχνευση στοιχείου, είναι ΔΙ και η παραγόμενη από την ακτινοβολία υποβάθρου της φλόγας, από τα θερμικά διεγειρόμενα άτομα είναι I_b, τότε στον ανιχνευτή φθάνει η ένταση I_d:

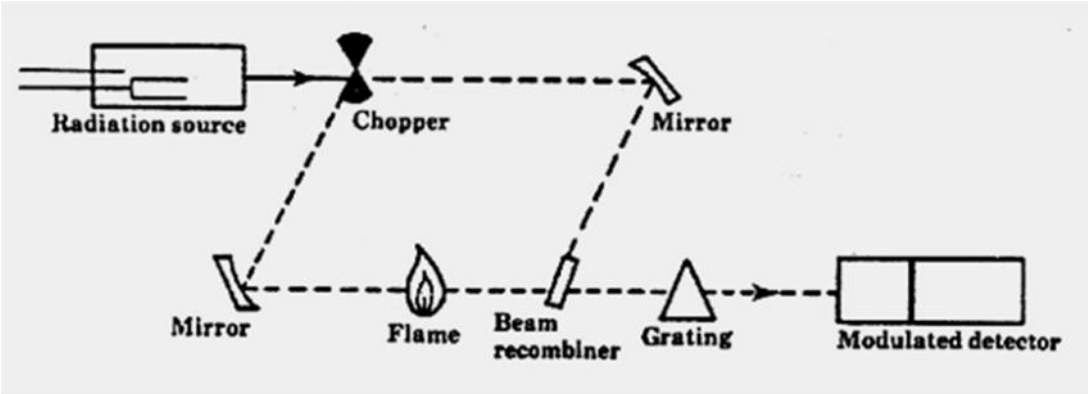
$$I_d = (I_0 - \Delta I) + I_b$$

Μέσω του chopper ή ηλεκτρονικά, αφαιρείται η I_b, οπότε:

$$I_d = \{(I_0 - \Delta I) + I_b\} - I_b = I_0 - \Delta I$$

Η ένταση I_0 μπορεί να μετρηθεί κατευθείαν, χωρίς την παρουσία δείγματος, οπότε προσδιορίζεται το ΔΙ, το οποίο και αποτελεί μέτρο της συγκέντρωσης του υπό ανίχνευση μετάλλου. Η συγκέντρωση προσδιορίζεται μέσω σύγκρισης με πρότυπα δείγματα (standards).

Επειδή οι λυχνίες κοίλης καθόδου απαιτούν μεγάλο χρόνο σταθεροποίησης της εκπομπής, για την απαλειφή των διακυμάνσεων χρησιμοποιούμε τα ΦΑΑ διπλής δέσμης. Η φωτεινή δέσμη διασπάται σε δύο διαδρομές, μία μέσω του δείγματος και μία αναφοράς. Στον συντονισμένο ανιχνευτή φθάνουν εναλλάξ οι δύο δέσμες, μέσω ενός μονοχρωμάτορα και σχηματίζεται ο λόγος και η διαφορά τους, ώστε τελικά να επιτηρείται η απορρόφηση στη φλόγα.



Εικόνα 8.22 *Φασματοφωτόμετρο Ατομικής Απορρόφησης διπλής δέσμης [3].*

Για να απαλειφθούν οι μεταβολές της έντασης λόγω των διακυμάνσεων της φλόγας, χρησιμοποιείται συχνά ΦΑΑ δύο διαύλων, με δύο λυχνίες, δύο μονοχρωμάτορες και δύο ανιχνευτές. Συνήθως, η δεύτερη λυχνία είναι δευτερίου (UV), η ακτινοβολία της οποίας απορροφάται ελάχιστα από τα άτομα του υπό ανίχνευση στοιχείου. Όμως, η απορρόφηση υποβάθρου, η οποία προκαλείται από αδιάσπαστα μόρια, από μικροκρυστάλλους αλάτων, καπνό κλπ. είναι πρακτικά ίση και στις δύο δέσμες και συνεπώς είναι δυνατόν να απαλειφθεί. Η διόρθωση υποβάθρου είναι ιδιαίτερα απαραίτητη στα ΦΑΑ στα οποία χρησιμοποιείται εστία (furnace) αντί φλόγας. Προφανώς, είναι δυνατή η αξιοποίηση του δεύτερου διαύλου και για την ταυτόχρονη ανίχνευση δύο στοιχείων στο ίδιο δείγμα, χωρίς βέβαια διόρθωση υποβάθρου.

Πηγές σφαλμάτων: Στη Φασματοφωτομετρία Ατομικής Απορρόφησης εμφανίζονται κυρίως τρεις πηγές σφαλμάτων:

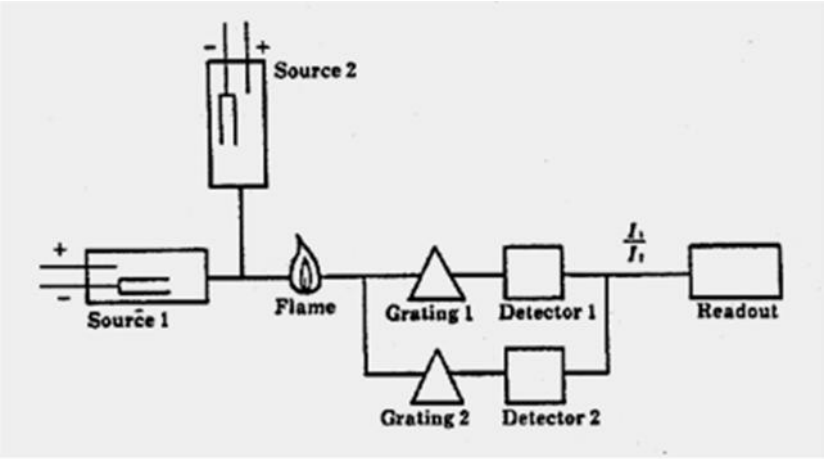
- Σφάλματα από χημικές αντιδράσεις.
- Σφάλματα από το φαινόμενο ιονισμού.
- Σφάλματα από την μήτρα (matrix) του δείγματος.

Τα σφάλματα από χημικές αντιδράσεις αφορούν στην ύπαρξη ή στον σχηματισμό θερμικά εξαιρετικά σταθερών αλάτων, τα οποία δεν διίστανται σε ιόντα για να αναχθούν στη συνέχεια σε ουδέτερα άτομα. Τα σύμπλοκα αυτά, μπορούν να οδηγηθούν σε διάσταση, αν προστεθεί περίσσεια άλλου κατιόντος, το οποίο αντικαθιστά το υπό ανίχνευση στοιχείο, επιτρέποντας την απελευθέρωση των υπό ανίχνευση ιόντων. Ένα παράδειγμα αποτελεί η αντικατάσταση του Ασβεστίου από περίσσεια Στροντίου ή Λανθανίου [18]:

$$2\,L\;\;C_3 + C_3(P_4)_2 \rightarrow 2\,L\;\;P_4 + 3\,C^{++} + 6\,C^-$$

$$3\,S\;\;C_2 + C_3\,(P_4)_2 \rightarrow S_3\,(P_4)_2 + 3\,C^{++} + 6\,C^-$$

Εναλλακτικά, τα σταθερά σύμπλοκα μπορούν να οδηγηθούν σε διάσταση, με την χρήση φλόγας υψηλής θερμοκρασίας π.χ. οξειδίου του αζώτου και ακετυλενίου. Η χρήση, όμως, υψηλότερης θερμοκρασίας φλόγας, επιτείνει την δεύτερη πηγή σφαλμάτων, δηλαδή τον ιονισμό σημαντικού αριθμού ατόμων του υπό ανίχνευση στοιχείου. Αυτό συμβαίνει γιατί περιορίζεται ο αριθμός των διαθέσιμων ουδετέρων ατόμων, ικανών να απορροφήσουν τη χαρακτηριστική ακτινοβολία της λυχνίας κοίλης καθόδου και να παράσχουν πληροφορίες για τη συγκέντρωσή τους.



Εικόνα 8.23 *Φασματοφωτόμετρο Ατομικής Απορρόφησης με δεύτερο δίαυλο επιτήρησης [3].*

Η επίδραση του ιονισμού μπορεί να περιορισθεί και με την ανάμειξη του δείγματος με περίσσεια εύκολα ιονιζομένων στοιχείων, όπως π.χ. το Νάτριο (διαλύματα αλάτων Na). Τα ελεύθερα ηλεκτρόνια που προκύπτουν με τον τρόπο αυτό, ανάγουν τα ιόντα, του υπό ανίχνευση στοιχείου, στην θεμελειακή κατάσταση ουδετέρων ατόμων. Τέλος, τα σφάλματα από τη μήτρα (matrix) του δείγματος, προέρχονται από τις διαφορές ιξώδους, πυκνότητας, συγκέντρωσης αλάτων και επιφανειακής τάσης ανάμεσα στο δείγμα και το πρότυπο διάλυμα (standard). Τα σφάλματα αυτά περιορίζονται με την χρήση προτύπων και δειγμάτων με σχετικά μικρές αποκλίσεις, στις τιμές των παραμέτρων αυτών. Η ΦΑΑ χρησιμοποιείται για την ανίχνευση μετάλλων και κυρίως χρησιμοποιείται ως μέθοδος αναφοράς για ορισμένα στοιχεία, όπως π.χ. το Ασβέστιο και ως μέθοδος ρουτίνας για μια σειρά μέταλλα με βιολογικό ενδιαφέρον [19], όπως π.χ. τα Mg, Cu, Cr, Hg, Pb και Cd.

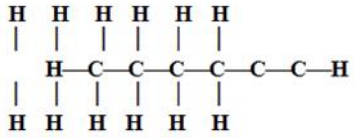
Εικόνα 8.24 *Αριστερά: Τυπικό απλό φασματοφωτόμετρο. Δεξιά: Φλογοφωτόμετρο (Φωτό: Από το Εργαστήριο Βιοϊατρικής Τεχνολογίας του ΤΕΙ Αθήνας).*

8.4. Υγρή και Αέριος Χρωματογραφία, HPLC, TLC κλπ

Η Υγρή Χρωματογραφία: (Liquid Chromatography, LC) είναι μια τεχνική η οποία επιτρέπει τον διαχωρισμό των συνιστωσών ενός μείγματος, λόγω των διαφορών ρυθμού μεταφοράς τους, διαμέσου μιας στατικής φάσης, κάτω από την επίδραση μιας κινούμενης υγρής φάσης. Διακρίνουμε τις ακόλουθες μορφές LC [2]:

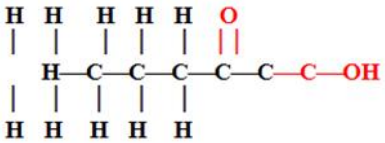
Εικόνα 8.25 *Οι διάφοροι τύποι Υγρής Χρωματογραφίας.*

Ο διαχωρισμός των συνιστωσών ενός μείγματος επιτυγχάνεται γιατί καθεμία από αυτές αλληλεπιδρά διαφορετικά από την άλλη με το κοινό περιβάλλον τους, κάτω από τις ίδιες συνθήκες. Η διαλυτότητα και η αναμειξιμότητα των ενώσεων, είναι οι πρωτεύοντες παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν τις αλληλεπιδράσεις τους. Η διαλυτότητα και η αναμειξιμότητα καθορίζεται από την πολικότητα των ενώσεων [10]. Οι απλές και συμμετρικές ενώσεις δεν παρουσιάζουν πολικότητα, όπως π.χ. το εξάνιο:



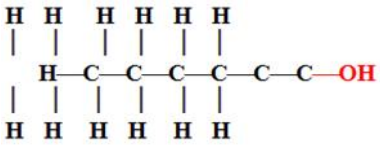
Εικόνα 8.26 *Η ένωση του εξανίου.*

Αν εισαχθεί μια καρβοξυλομάδα ή ένα υδροξύλιο, η συμμετρία χάνεται και η ένωση που προκύπτει είναι το εξανικό οξύ:



Εικόνα 8.27 *Η ένωση του εξανικού οξέος.*

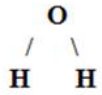
ή η εξανόλη:



Εικόνα 8.28 *Η ένωση της εξανόλης.*

τα οποία αντίστοιχα και γίνονται έντονα ή ήπια πολικά, γιατί η ασυμμετρία δημιουργεί προϋποθέσεις για ανταλλαγές ηλεκτρονίων. Η πολικότητα των μορίων είναι ενδεικτική για τη γενική τους διαλυτότητα.

Τα περισσότερα βιομόρια είναι από ελαφρώς πολικά ως πολικά, ενώ ο βασικός βιο-διαλύτης, το νερό, παρουσιάζει λόγω δομής έντονη πολικότητα.



Εικόνα 8.29 *Η δομή του νερού.*

Πολικά μόρια, διαλύονται κατά προτίμηση σε πολικούς διαλύτες και μη πολικά σε μη πολικούς. Ο διαχωρισμός των διαλελυμένων ουσιών μπορεί να επιτευχθεί αν η στατική και η κινητή φάση επιλεγούν έτσι ώστε ο διαχωρισμός να οφείλεται:

- Στη διαφορά διαλυτότητας των διαλελυμένων ουσιών, ανάμεσα στην ακίνητη και κινητή φάση ή
- Στην διαφορά προσρόφησης των διαλελυμένων ουσιών στη στατική φάση.

Καθώς μια διακριτή ζώνη διαλύματος, η οποία περιέχει το υπό διαχωρισμό δείγμα, εξαναγκάζεται να διέλθει μέσω της στήλης, το υψηλής περιεκτικότητας, για μια συγκεκριμένη συνιστώσα, τμήμα του διαλύματος, εξισορροπείται με τη στατική και την κινητή φάση. Το επόμενο τμήμα της κινητής φάσης, το οποίο περιέχει λιγότερη από αυτή την συνιστώσα, θα εξάγει και θα συμπαρασύρει από την στατική φάση, ένα μέρος της προσροφειθείσασ συνιστώσας, στην κινητή φάση. Καθώς κάθε συνιστώσα εμπλέκεται σε μια ανάλογη διαδικασία ανταλλαγής σε διαφορετικούς βαθμούς και ταχύτητες, τελικά επιτυγχάνεται ο διαχωρισμός και στο άκρο της στήλης, εμφανίζονται διαδοχικά, τα διάφορα κλάσματα του μείγματος.

Χρωματογραφία Στήλης: Η σημαντικότερη εφαρμογή της υγρής χρωματογραφίας, είναι αυτή κατά την οποία, η στατική φάση, υγρή ή στερεά, είναι διαμορφωμένη ως στήλη (columne chromatography), διαφόρων διαστάσεων, μορφών και δομών. Ανάλογα με τη φυσική αρχή με την οποία επιτυγχάνεται ο διαχωρισμός, διακρίνουμε τις ακόλουθες επιμέρους τεχνικές.

Η χρωματογραφία προσρόφησης (adsorption chromatography) πραγματοποιείται με μια υγρή κινητή φάση και μια στερεά στατική φάση, οι οποίες προσροφούν αντιστρεπτά τα διαλυμένα συστατικά. Τέτοια υλικά είναι:

- Gel πυριτίου.
- Πορώδεις σφαίρες γυαλιού.
- Αλουμίνα.

Ως κινητή φάση χρησιμοποιούνται συνήθως μη πολικοί διαλύτες και στην κλινική πράξη, χρησιμοποιείται κυρίως για τον διαχωρισμό λιπιδίων.

Η χρωματογραφία κατανομής (partition chromatography) πραγματοποιείται με μια στατική φάση υγρή, η οποία είναι επικαλυμμένη σε ένα αδρανές στερεό και δεν είναι αναμείξιμη με την κιντή φάση. Η σχετική κατανομή των συνιστωσών του δείγματος, ανάμεσα στην κινητή και τη στατική φάση, καθορίζει τον σχετικό διαχωρισμό. Συνήθως η υγρή στατική φάση είναι πολική (π.χ. νερό ή πολυαιθυλενική γλυκόλη) και η κινητή φάση είναι μη πολική (π.χ. εξάνιο ή χλωροφόρμιο) ή αντίστροφα η υγρή στατική φάση είναι μη πολική (π.χ. υδαατάνθρακες συνδεδεμένοι στο αδρανές στερεό) και η κινητή φάση είναι πολική (π.χ. νερό ή μεθανόλη). Η χρωματογραφία κατανομής χρησιμοποιείται συνήθως για τον διαχωρισμό φαρμάκων και την ανίχνευση της στάθμης τους στο αίμα.

Η ιοντοανταλλακτική χρωματογραφία (ion exchange chromatography) πραγματοποιείται με την χρήση μιας ιοντοανταλλακτικής ρητίνης, δηλαδή πολυμερισμένους υδρογονάνθρακες, που περιέχουν θέσεις με ιονισμένες λειτουργικές ομάδες (R+ ή R-) και αντίθετα φορτισμένα ιόντα (Y+ ή Y-) αντίστοιχα, ως στατική φάση και ένα υδατικό διάλυμα ως κινητή φάση. Η κινητή φάση περιέχει επίσης το ιόν (Y+ ή Y-), το οποίο μπορεί να κινείται μέσω της ρητίνης, καθώς και τα ιόντα του δείγματος (X+ ή X-). Ο μηχανισμός της ιοντοανταλλαγής είναι ο ακόλουθος [3]:

$$X^- + R^+ Y^- \rightarrow Y^- + R^+ X^-$$

$$X^+ + R^- Y^+ \rightarrow Y^+ + R^- X^+$$

Σε μια διάταξη χρωματογραφίας ανταλλαγής ανιόντων, το ανιόν του δείγματος X- ανταγωνίζεται το ανιόν της κινητής φάσης Y-, για τις ιονικές θέσεις R+, στον ιοντοανταλλάκτη. Σε μια διάταξη χρωματογραφίας ανταλλαγής κατιόντων, το κατιόν του δείγματος X+ ανταγωνίζεται το κατιόν της κινητής φάσης Y+, για τις ιονικές θέσεις R- , στον ιοντοανταλλάκτη. Τα συστατικά του δείγματος, τα οποία αλληλεπιδρούν ασθενώς με τη ρητίνη, παρουσία των ιόντων της κινητής φάσης, εκλούονται γρήγορα. Τα συστατικά του δείγματος τα οποία αλληλεπιδρούν ισχυρά με τη ρητίνη, καθυστερούν πολύ περισσότερο, με

τελικό αποτέλεσμα, τον διαχωρισμό των συστατικών και τη διαδοχική έκλουση των συστατικών διαμέσου της στήλης, στο άκρο της οποίας συλλέγονται και ανιχνεύονται. Το pH και η κανονικότητα της κινητής φάσης καθορίζουν την αλληλεπίδραση της ρητίνης με τα ιόντα του δείγματος και κατά συνέπεια, καθορίζουν και τη σχετική ταχύτητα, άρα και τη σειρά διαδοχικής έκλουσης των κλασμάτων. Η μέθοδος βρίσκει εφαρμογές στην Κλινική Βιοχημεία, για τον διαχωρισμό ορμονών, άλλων πρωτεϊνών και αμινοξέων.

Η χρωματογραφία διαπερατότητας (gel permeation chromatography), η οποία συχνά καλείται και χρωματογραφία ηθμού βασίζεται στον μηχανικό διαχωρισμό των μορίων ενός μείγματος, με βάση το μέγεθός τους. Ο διαχωρισμός με βάση το μοριακό μέγεθος πραγματοποιείται σε μια στήλη από πορώδη ζελατίνη. Τα μικρότερα μόρια του υπό διαχωρισμό δείγματος, διέρχονται μέσω των μικρότερων πόρων της ζελατίνης (μοριακός ηθμός) και εμπλέκονται σε μια διαδρομή μέσω της στήλης, ενώ τα μεγαλύτερα μόρια αποκλείονται από τη ζελατίνη και εκλούονται κατ' ευθείαν από τη στήλη, εμφανιζόμενα πρώτα στο άκρο της. Η τεχνική αυτή συνήθως χρησιμοποιείται για τον διαχωρισμό ενζύμων και πρωτεϊνών μεγάλου μοριακού βάρους, από τα άλλα συστατικά του ορού. Προφανώς, ο τύπος της στήλης και του υλικού πλήρωσής της, είναι συνάρτηση του τύπου του διαχωρισμού, ο οποίος επιδιώκεται. Γενικά, είναι δυνατή η ακόλουθη κατάταξη του τύπου της χρωματογραφίας, ανάλογα με την πολικότητα των συστατικών του υπό διαχωρισμό δείγματος [3]:

- Χρωματογραφία Προσρόφησης: μη πολικές ενώσεις.
- Χρωματογραφία Κατανομής: ελαφρώς πολικές ενώσεις.
- Χρωματογραφία Ιοντοανταλλαγής: πολικές ενώσεις.
- Χρωματογραφία Ηθμού: μεγαλομοριακές ενώσεις.

Σημαντική παράμετρος για όλες τις τεχνικές είναι η θερμοκρασία, η οποία επηρεάζει το ιξώδες του διαλύτη της κινητής φάσης και συνεπώς την όλη διαδικασία διαχωρισμού. Τέλος, σημαντικό ρόλο παίζει ο τρόπος παροχής της υγρής φάσης. Διακρίνουμε δύο τρόπους:

- Ισοσθενής ή Ισοκρατικός (isocratic), δηλαδή, η κινητή φάση, σταθερής σύνθεσης και pH, χορηγείται με σταθερή παροχή στην στήλη, σε ολόκληρη τη διαδικασία χρωματογραφικού διαχωρισμού.
- Βαθμίδος (gradient), δηλαδή, κάποια συνιστώσα της κινητής φάσης μεταβάλλεται συναρτήσει του χρόνου, κατά τη διάρκεια του χρωματογραφικού διαχωρισμού, δημιουργώντας μια βαθμίδα (γραμμική ή όχι) συγκέντρωσης, pH, κανονικότητας κλπ. της κινητής φάσης.

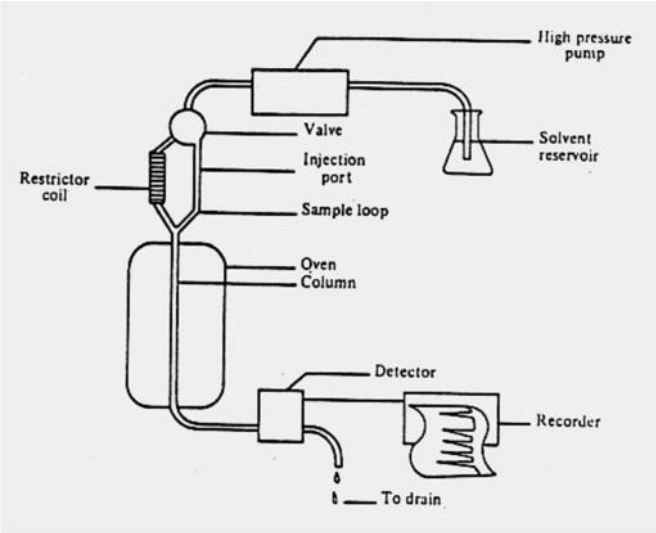
Οργανολογία της Υγρής Χρωματογραφίας Στήλης: Οι βασικές συνιστώσες ενός συστήματος υγρής χρωματογραφίας στήλης, είναι οι ακόλουθες:

- Το σύστημα χορήγησης με την αντίστοιχη αντλία.
- Το σύστημα εισαγωγής του δείγματος.
- Η στήλη και ενδεχομένως ο θερμοστατούμενος κλίβανος.
- Ο ανιχνευτής και το καταγραφικό.

Στις παρασκευαστικές διατάξεις περιλαμβάνεται και ένα σύστημα συλλογής κλασμάτων. Οι παρασκευαστικές στήλες διαχωρισμού είναι μεγαλύτερες και λειτουργούν σε διάφορες θερμοκρασιακές συνθήκες (π.χ. θερμοκρασία περιβάλλοντος, σε δωμάτιο ψυγείο κλπ.). Ο διαχωρισμός συνήθως γίνεται σε ατμοσφαιρική πίεση και η διάρκεια της διαδικασίας μπορεί να είναι χρονοβόρα. Αντίθετα, στις διαγνωστικές εφαρμογές, χρησιμοποιείται συνήθως η χρωματογραφία υψηλής πίεσης (HPLC), στην οποία ο συνδυασμός υψηλών πιέσεων και θερμοκρασιών, επιταχύνει τη διαδικασία χρωματογραφικού διαχωρισμού.

Οι βασικότεροι τύποι χορήγησης είναι τρεις και χαρακτηρίζονται από τον τύπο της αντλίας, τον οποίο διαθέτουν. Οι τρείς τύποι αντλιών είναι [20]:

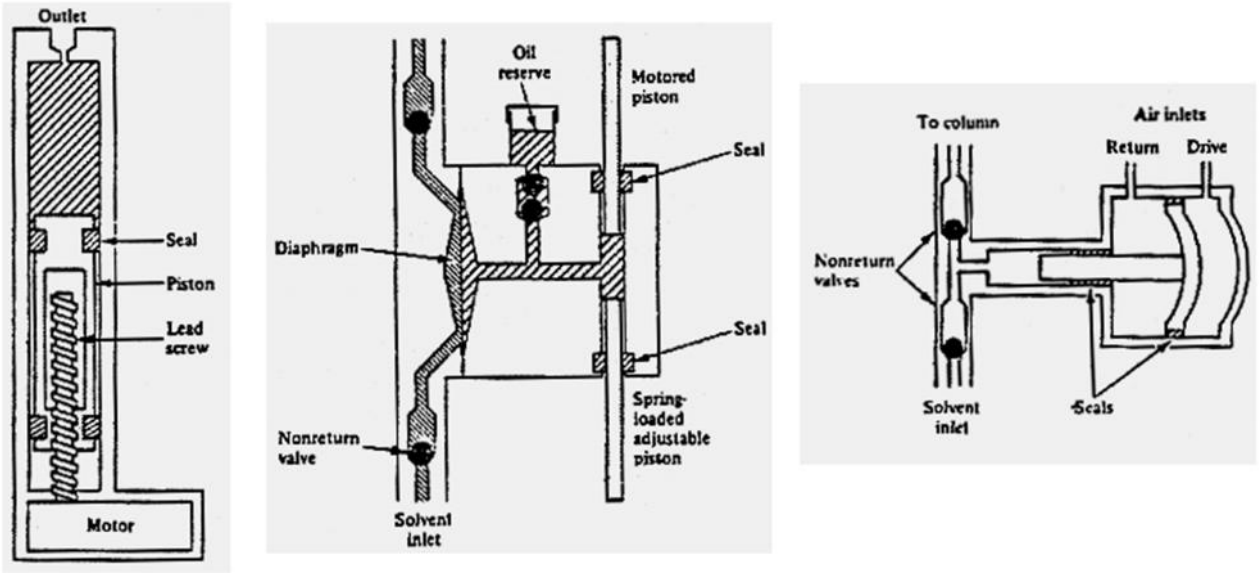
- Αντλία σύριγγος, η οποία ωθεί το διάλυμα με πιστόνι σύριγγος, οδηγούμενο από βηματικό κινητήρα, εξασφαλίζοντας συνεχή ροή.
- Αντλία με παλινδρομικό πιστόνι (ή δύο πιστόνια), η οποία ωθεί το διάλυμα μέσω διαφράγματος, εξασφαλίζοντας παλμική ροή.
- Αντλία σταθερής πίεσης, η οποία χρησιμοποιεί πεπιεσμένο αέρα, ενισχύοντας την πίεσή του, μέσω πιστονιών με λόγο επιφανειών ίσο με την επιθυμητή ενίσχυση της πίεσης (1:30 - 1:50). Εξασφαλίζει συνεχή ροή.



Εικόνα 8.30 *Σχηματικό διάγραμμα συστήματος υγρής χρωματογραφίας. Διακρίνονται, από πάνω προς τα κάτω, το σύστημα χορήγησης με την αντίστοιχη αντλία, το σύστημα εισαγωγής δείγματος, η στήλη και ο θερμοστατούμενος κλίβανος, ο ανιχνευτής και το καταγραφικό [3].*

Οι αντλίες εξασφαλίζουν πιέσεις μέχρι 200 atm, καλύπτοντας τις απαιτήσεις όλων των τεχνικών και ιδιαίτερα της HPLC. Συνήθεις παροχές 1-2 ml/min εξασφαλίζουν ισοκρατικό τόπο διαχωρισμού, ενώ ο συνδυασμός περισσότερων αντλιών, εξασφαλίζει την τυχόν απαιτούμενη βαθμίδα pH, συγκέντρωσης κλπ. Το ιδανικό σύστημα εισαγωγής θα πρέπει να επιτρέπει την επαναλήψιμη και ευχερή εισαγωγή δειγμάτων, μεγάλου εύρους όγκων. Τα συνηθέστερα συστήματα εισαγωγής είναι:

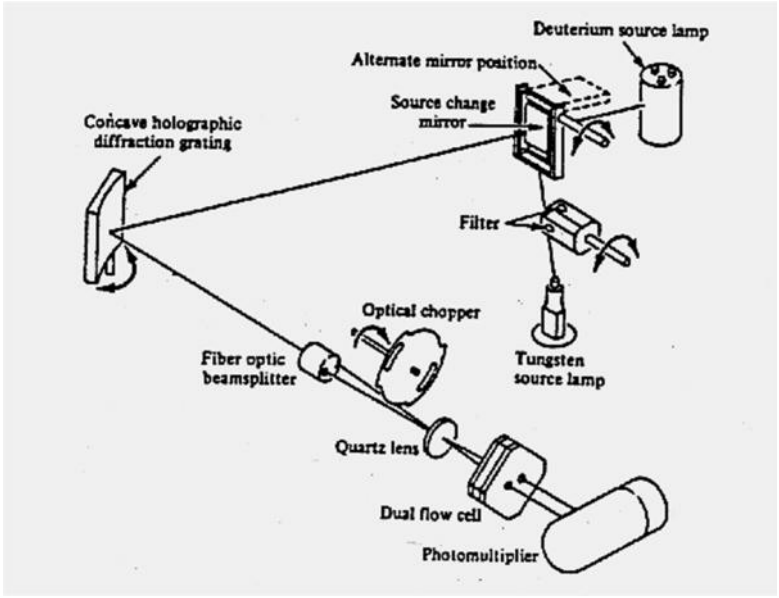
- Σύστημα εισαγωγής απευθείας στη στήλη, μέσω διαφράγματος (septum), προσαρμοσμένου σε έναν λαστιχένιο δίσκο με επικάλυψη σιλικόνης.
- Σύστημα βρόγχου (loop) εισαγωγής σταθερού όγκου, ο οποίος και γεμίζει πλήρως από το δείγμα.
- Σύστημα βρόγχου - ογκομετρικής μικροσύριγγος, η οποία χρησιμεύει για την ογκομέτρηση του δείγματος, πριν αυτό εισαχθεί στον βρόγχο.



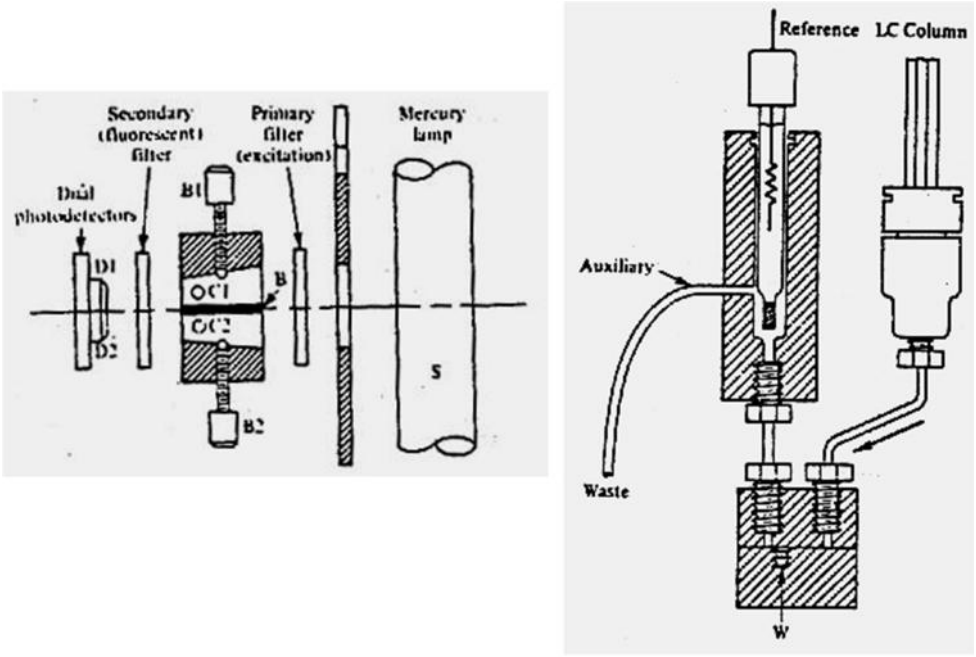
Εικόνα 8.31 *Τρεις τυπικές αντλίες χρωματογραφικών συστημάτων: Από αριστερά: Σύριγγος, με παλινδρομικό πιστόνι και σταθερής πίεσης [20].*

Οι στήλες είναι συνήθως κατασκευασμένες από γυαλί ή ανοξείδωτο χάλυβα, καταλλήλου πάχους, ώστε να αντέχει στην εφαρμοζόμενη από την αντλία πίεση. Η διάμετρος κυμαίνεται από την τάξη των mm, στις κλασικές στήλες HPLC μέχρι μερικά μm, στις σύγχρονες μικροαναλυτικές διατάξεις, για νοσοκομειακή

χρήση. Το μήκος της στήλης, κυμαίνεται αντίστοιχα από 10-100 cm. Οι παρασκευαστικές στήλες υγρής χρωματογραφίας, μπορεί να έχουν μήκος από 2-250 cm και διαμέτρους από 0.5-15 cm. Η σταθερότητα της θερμοκρασίας εξασφαλίζεται με αερόλουτρα ή υδροχιτώνια, στον θερμοστατούμενο κλίβανο. Τυπικές θερμοκρασίες για την HPLC είναι 35.0 °C - 140.0 °C ± 0.2 °C.



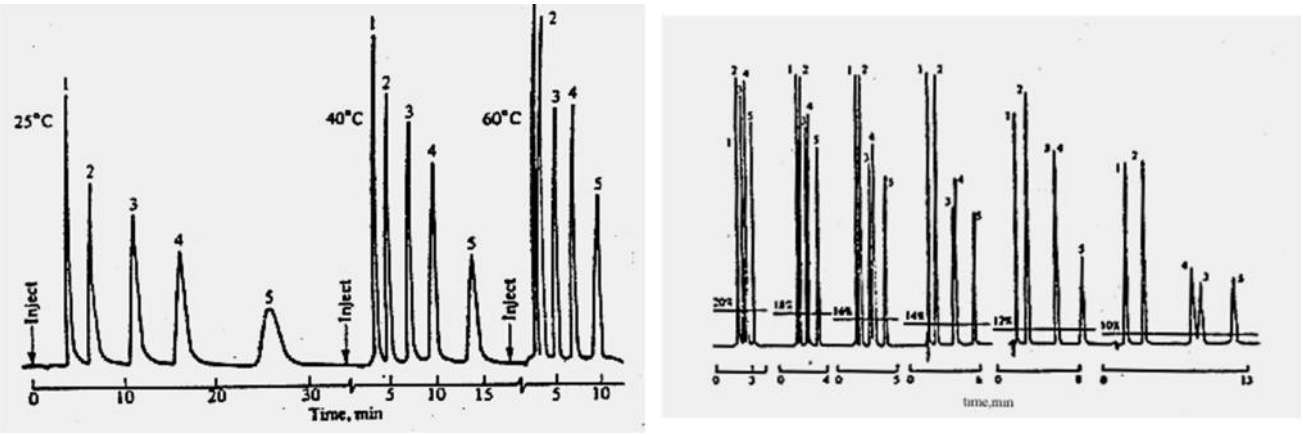
Εικόνα 8.32 *Σχηματικό διάγραμμα φασματοφωτομετρικού ανιχνευτή UV/VIS. Διακρίνεται η πηγή D2, το κάτοπτρο και το φράγμα, οι φακοί, ο chopper, η κυψελλίδα ροής και ο φωτοπολλαπλασιαστής [20].*



Εικόνα 8.33 *Αριστερά: Σχηματικό διάγραμμα φθορισμομέτρου με φίλτρο. Από αριστερά πηγή Hg, φορίζον διάφραγμα, φίλτρο διέγερσης, κυψελλίδα ροής δείγματος, φίλτρο δευτερογενούς εκπομπής, φωτοανιχνευτής (Laboratory Data Control, USA) [100]. Δεξιά: Αμπερομετρικός (αγωγιμομετρικός) ανιχνευτής βασιζόμενος στη σύγκριση της αγωγιμότητας των κλασμάτων (Bioanalytical Systems Inc., USA) [100].*

Πολύ σημαντικό ρόλο στο χρωματογραφικό σύστημα, παίζει ο ανιχνευτής, ο οποίος ταυτοποιεί, ποιοτικά και ποσοτικά, τα διαδοχικά εξερχόμενα από τη στήλη κλάσματα. Χρησιμοποιούνται πολλοί τύποι ανιχνευτών, οι οποίοι πρέπει να είναι ευαίσθητοι, να απαιτούν μικρό όγκο δείγματος (από 1 μl μέχρι και 1 nl, ανάλογα με την διάμετρο της στήλης), να μπορούν να διαχωρίσουν τυχόν έντονο υπόβαθρο παρασιτικού σήματος, από άλλα συστατικά του δείγματος και μικρό χρόνο απόκρισης. Οι συνηθέστεροι ανιχνευτές είναι οι ακόλουθοι:

- Φασματοφωτομετρικοί ανιχνευτές UV-VIS.
- Ανιχνευτές φθορισμού.
- Ανιχνευτές βασιζόμενοι στον διαφορετικό δείκτη διαθλάσεως των διαδοχικά εξερχόμενων κλασμάτων.
- Ανιχνευτές βασιζόμενοι στη διαφορετική ηλεκτρική αγωγιμότητα των διαδοχικά εξερχόμενων κλασμάτων.
- Ανιχνευτές βασιζόμενοι στη διαφορετική αγωγιμότητα των διαδοχικά εξερχόμενων κλασμάτων.



Εικόνα 8.34 *Επίδραση της θερμοκρασίας (αριστερά) και της σύνθεσης της κινητής φάσης (δεξιά) στη μορφή διαδοχικών χρωματογραφημάτων δύο μειγμάτων [20].*

Οι ηλεκτρικοί παλμοί εξόδου (peaks) των διαφόρων τύπων ανιχνευτών, ενισχύονται και οδηγούνται σε καταγραφικά χάρτου, μαγνητικά μέσα ή monitors. Η σχετική θέση των παλμών (χρόνος κατακράτησης) είναι μέτρο της φύσης του ανιχνευόμενου συστατικού, ενώ το εμβαδόν του παλμού, αποτελεί μέτρο της σχετικής του συγκέντρωσης.

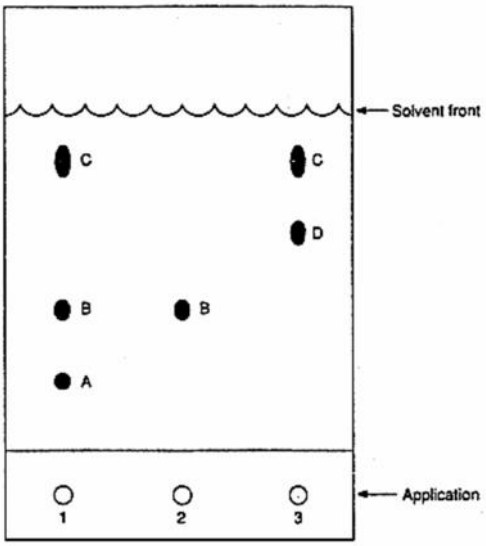
Η υγρή χρωματογραφία στήλης (LC) και ειδικότερα η HPLC, προσφέρει απλή σχετικά προετοιμασία του δείγματος, χαμηλές σχετικά θερμοκρασίες και σχετικά απλή και αξιόπιστη οργανολογία, συγκρινόμενη π.χ. με την αέρια χρωματογραφία (GC). Για τους λόγους αυτούς, πολλαπλασιάζονται οι εφαρμογές της στην κλινική πράξη.

Άλλοι τύποι Χρωματογραφίας: Μια φθηνή και εύχρηστη χρωματογραφική μέθοδος είναι η Χρωματογραφία σε χαρτί, η οποία αποτελεί ιδιάτερη περίπτωση της χρωματογραφίας κατανομής. Βασίζεται στη διαφορετική κατανομή των συνιστωσών ενός μείγματος, στον προσροφημένο σε χαρτί νερό (στατική φάση) και μείγμα οργανικών διαλυτών (κινητή φάση).Το ειδικό χρωματογραφικό χαρτί από ενυδατωμένη κυτταρίνη 15%, εμβαπτίζεται σε δοχείο, που περιέχει την κινητή φάση. Πάνω στο χαρτί και πάνω από την επιφάνεια της κινητής φάσης, τοποθετείται το υπό διαχωρισμό δείγμα, ως κηλίδα διαμέτρου λίγων χιλιοστών. Λόγω των τριχοειδών φαινομένων, ο διαλύτης προχωρεί και παρασύρει τα συστατικά του μείγματος. Ανάλογα με τη φύση των συστατικών, αυτά διανύουν διαφορετικές αποστάσεις, σε δεδομένο χρόνο, με πιο ευκίνητα τα λιπόφιλα και λιγότερο ευκίνητα τα υδρόφιλα. Μετά τον επαρκή διαχωρισμό, το χαρτί ξηραίνεται και συνήθως υφίσταται χρώση, με κατάλληλα αντιδραστήρια που εξετάζονται σε ορατό ή υπεριώδες φώς.

Η ταυτοποίηση των επιμέρους συνιστωσών γίνεται με τη σύγκριση της σχετικής θέσης των δευτερευουσών κηλίδων, με τις αντίστοιχες θέσεις γνωστών μειγμάτων - μαρτύρων.

Μια άλλη ενδιαφέρουσα, απλή και φθηνή (επειδή δεν απαιτεί ακριβό εξοπλισμό) χρωματογραφική μέθοδος, είναι η Χρωματογραφία Λεπτής Στιβάδος (Thin-Layer Chromatography, TLC). Η διαφορά της από τη χρωματογραφία σε χαρτί έγκειται στη χρήση γυάλινης πλάκας, φύλλου αλουμινίου ή πλαστικού με επίστρωση λεπτής στιβάδας (100 - 500 μm) προσροφητικού υλικού (π.χ. silica gel, οξειδίου του αργιλίου, κυτταρίνης κλπ.). Το μείγμα τοποθετείται με μικροπιπέτα στην πλάκα, η οποία τοποθετείται σε θάλαμο χρωματογραφίας, που περιέχει την κινητή φάση και εμβαπτίζεται σε αυτόν. Ο διαλύτης προσροφάται και ανέρχεται, ανάλογα με τη χρωματογραφία χάρτου. Το χρωματογράφημα εμφανίζεται και αναλύεται επίσης με ανάλογο τρόπο. Η χρωματογραφία λεπτής στιβάδας υπερέχει αυτής επί χάρτου σε διακριτική ικανότητα,

ταχύτητα και ευαισθησία. Χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη, κυρίως για την ανίχνευση στάθμης φαρμάκων στο αίμα [1].

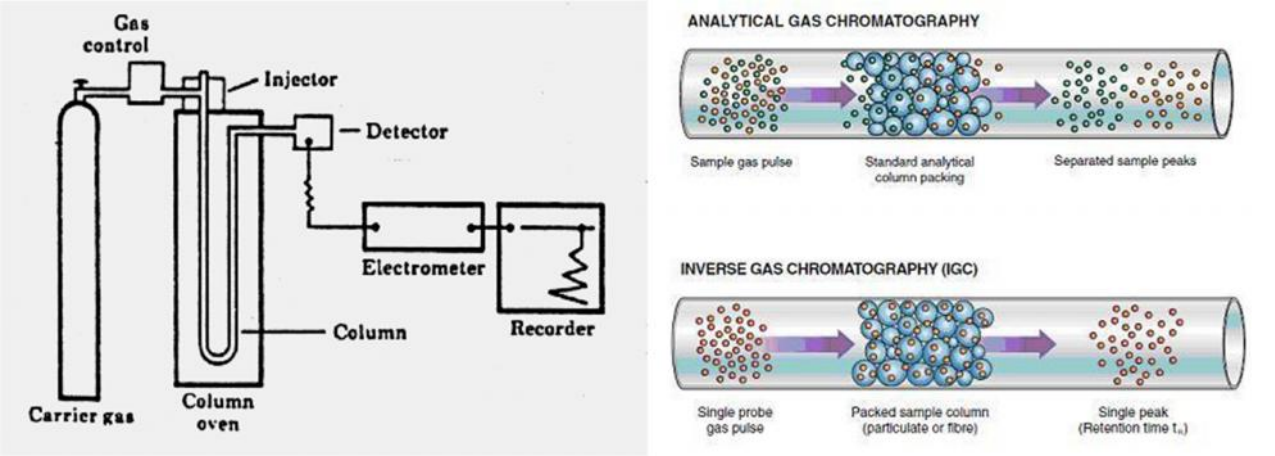


Εικόνα 8.35 *Χρωματογράφημα Λεπτής Στιβάδος μετά τόν διαχωρισμό και την εμφάνιση των συστατικών, με χρώση. Το δείγμα 1 είναι ένα standard που περιέχει τα φάρμακα A, B και C. Το δείγμα 2 είναι άγνωστο και περιέχει μια κηλίδα συμβατή με το φάρμακο C. Το δείγμα 3 είναι άγνωστο και περιέχει μια κηλίδα συμβατή με το φάρμακο C και μια δεύτερη κηλίδα D, η οποία δεν εμφανίζεται στο standard [1].*

Η Αέριος Χρωματογραφία είναι μια αναλυτική τεχνική μέσω της οποίας γίνεται δυνατός ο διαχωρισμός ενώσεων παρόμοιας χημικής δομής και (υψηλού) σημείου ζέσεως με βάση ακριβώς αυτές τις χημικές και φυσικές τους ιδιότητες. Το υπό διαχωρισμό δείγμα, υφίσταται κατάλληλη προεργασία, εισάγεται στη διάταξη, εξατμίζεται και παρασύρεται από ένα φέρον αέριο (Αζωτο ή Ηλιο), το οποίο αποτελεί την κινητή φάση, μέσω μιας στήλης. Η στήλη συνιστά τη στατική φάση και μπορεί να αποτελείται εναλλακτικά:

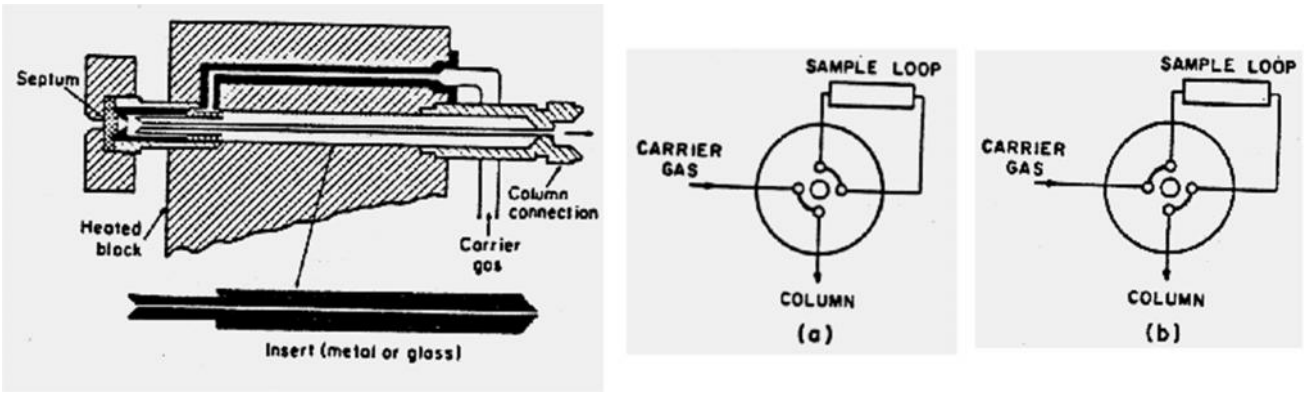
- Από ένα στερεό υλικό με κατάλληλες προσροφητικές ικανότητες, οπότε έχουμε την αέρια - στερεά χρωματογραφία (Gas - Solid Chromatography, GSC).
- Από ένα αδρανές στερεό, εμποτισμένο ή επικαλυμμένο με ένα ενεργό υγρό, με διαχωριστικές ιδιότητες, οπότε έχουμε την αεριο - υγρή χρωματογραφία (Gas - Liquid Chromatography, GLC).

Το μέγεθος, η δομή, η πολικότητα, το σημείο ζέσεως και άλλα χαρακτηριστικά των υπό διαχωρισμό ενώσεων, οδηγούν στην έκλουσή τους μέσω της στήλης, με διαφορετικές ταχύτητες.



Εικόνα 8.36 *Σχηματικό διάγραμμα αεριοχρωματογράφου. Από αριστερά, φιάλη φέροντος αερίου και σύστημα ελέγχου, θερμοστατούμενος κλίβανος με τις στήλες, εισαγωγέας, ανιχνευτής και καταγραφικό [3], [32].*

Καθώς οι εκλουόμενες ενώσεις εξέρχονται διαδοχικά από τη στήλη, ανιχνεύονται από έναν από τους διάφορους τύπους ανιχνευτών που χρησιμοποιούνται στην αεριοχρωματογραφία. Οι παραγόμενοι από τους ανιχνευτές ηλεκτρικοί παλμοί, ενισχύονται, υφίστανται κατάλληλη επεξεργασία και καταγράφονται ως γραφήματα σε χαρτί ή σε μαγνητικά μέσα, δίδοντας έτσι πληροφορίες για τη φύση και τη συγκέντρωση των επιμέρους συνιστωσών του υπό ανίχνευση δείγματος. Τα βιολογικά δείγματα (συνήθως ούρα, αίμα και ενίοτε αέρια) σπανίως είναι δυνατόν να εισαχθούν κατευθείαν στον αεριοχρωματογράφο. Απαιτείται προηγούμενη επεξεργασία όπως καθαρισμός με διαλύτες, μετατροπή σε παράγωγα και τελικά διάλυση σε κατάλληλο πτητικό οργανικό διαλύτη, για να εισαχθεί στον Αέριο Χρωματογράφο. Συνήθως, με τον Αέριο Χρωματογράφο ανιχνεύουμε μη πρωτεϊνικές ορμόνες, φάρμακα, λιπαρά οξέα, αλκοόλες καθώς και διάφορες τοξικές ουσίες. Η αέρια χρωματογραφία εφαρμόζεται ιδιαίτερα στην Ιατροδικαστική και Τοξικολογία, την Αθλητιατρική (αντι - dopping) και στην Φαρμακολογία [10].

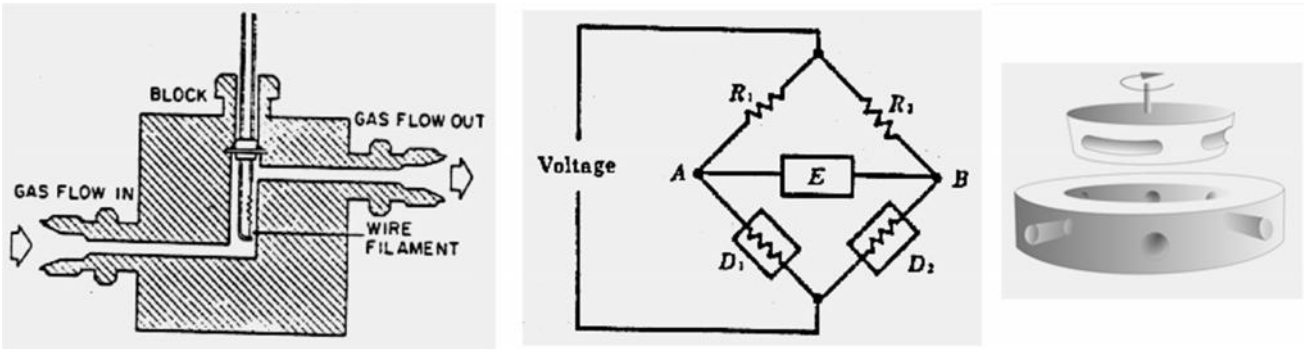


Εικόνα 8.37 *Αριστερά: Τομή τυπικού συστήματος εισαγωγής δείγματος κατάλληλου για την χρήση μικροσύριγγας και βαλβίδα εισαγωγής με βρόγχο (a) απομονωμένο δείγμα (b) εισαχθέν δείγμα [21].*

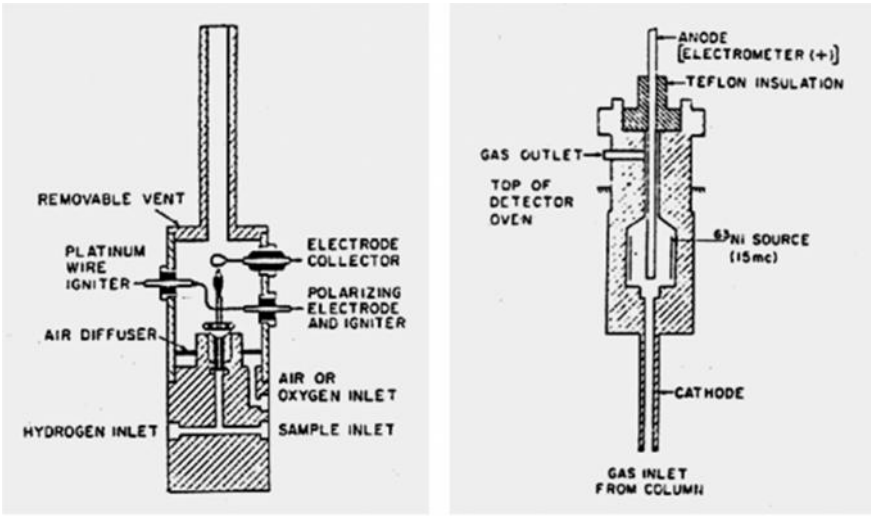
Η Δομή του Αεριοχρωματογράφου: Τα δείγματα εισάγονται στη συσκευή με δύο βασικά τρόπους:

- Μέσω μικροσύριγγας (υγρού ή αερίου), σε ένα στόμιο εισόδου σφραγισμένο με ένα λαστιχένιο διάφραγμα (septum).
- Μέσω βρόγχου εισαγωγής, ελεγχομένου όγκου, για τα αέρια δείγματα.

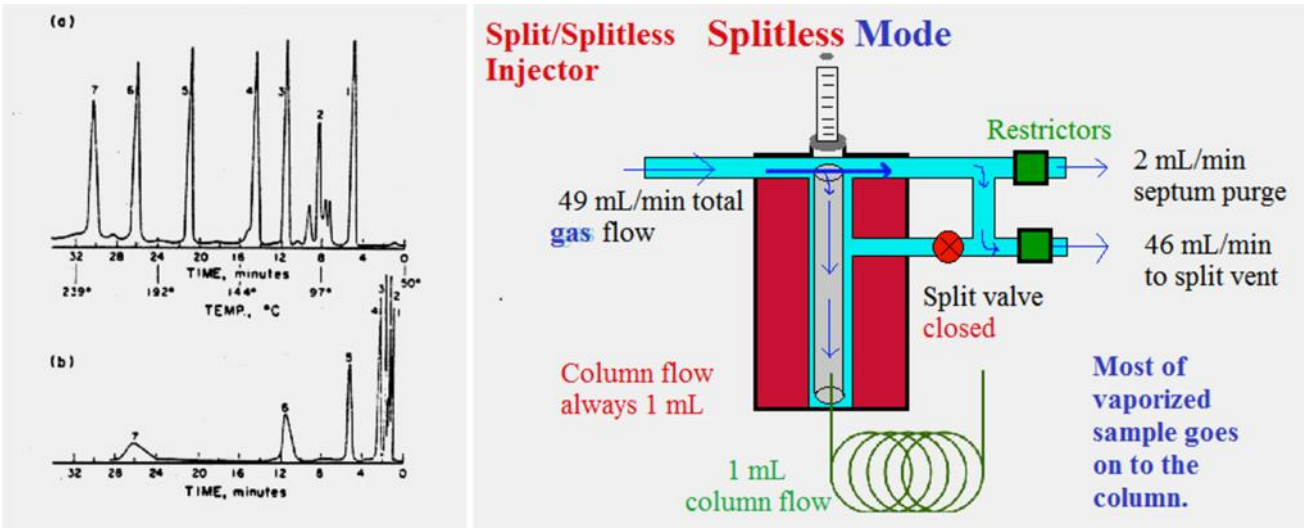
Τα δείγματα εισάγονται σε ένα θερμοστατούμενο θάλαμο (με σταθερή ή προγραμματιζόμενα μεταβαλλόμενη θερμοκρασία) εισαγωγής και εξαέρωσης και στη συνέχεια, παρασυρόμενο από το φέρον αέριο εισέρχεται στην στήλη. Η θερμοκρασία του συστήματος εισαγωγής (injection block) είναι συνήθως 50 - 100 °C υψηλότερη από αυτή της στήλης, ώστε να διευκολύνεται η τυχόν απαιτούμενη εξάτμιση (για τα σπανιότερα στερεά δείγματα εξάχνωση) του δείγματος και η εισροή του στη στήλη [21]. Ο όγκος των εισαγομένων δειγμάτων είναι μικρότερος των 10 μl για υγρά δείγματα και μέχρι 5 ml για τα αέρια δείγματα. Οι αεριοχρωματογραφικές στήλες κατασκευάζονται από μέταλλο, γυαλί ή άπό τριχοειδές nylon. Έχουν διάφορες μορφές, όπως ευθεία, σπειροειδή, υοειδή κλπ. και το μήκος τους μπορεί να φθάνει μέχρι τα 100 m για τις γυάλινες και μεταλλικές και μέχρι τα 1500 m οι τριχοειδής στήλες από nylon.



Εικόνα 8.38 *Δομή και τυπική συνδεσμολογία γέφυρας ενός τυπικού ανιχνευτή θερμικής αγωγιμότητας [3]. Δεξιά: 6-θυρος εισαγωγέας αερίων δειγμάτων [33]. Joanna Kośmider, https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gas_Sampling_Valve.svg*



Εικόνα 8.39 *Αριστερά: Τυπικός ανιχνευτής ιονισμού φλόγας. Δεξιά: Ανιχνευτής σύλληψης ηλεκτρονίων με β - ραδιενεργό πηγή 63Ni [21].*



Εικόνα 8.40 *Αριστερά: Τυπικά χρωματογραφήματα διαχωρισμένου δείγματος με (a) προγραμματισμό της θερμοκρασίας και (b) ισοθερμικά, ώστε να δίδουν περίπου την ίδια διάρκεια της ανάλυσης. Δεξιά: Σύστημα εισαγωγής σταθερής ροής αερίου/δείγματος 1 ml/min στη Στήλη [34].*

Διακρίνουμε τους εξής βασικούς τύπους ανιχνευτών, οι οποίοι χρησιμοποιούνται στην αεριοχρωματογραφία [20]:

- Οι ανιχνευτές θερμικής αγωγιμότητας (TCD), οι οποίοι ανιχνεύουν τα διερχόμενα κλάσματα, με βάση τη διαφορετική θερμική αγωγιμότητα, των υπό ανίχνευση επί μέρους συνιστωσών του δείγματος.
- Οι ανιχνευτές ιονισμού φλόγας (FID), στους οποίους η καύση των οργανικών μορίων του δείγματος οδηγεί στην παραγωγή ιονισμένων κλασμάτων τους, τα οποία ανιχνεύονται από ένα συλλεκτικό ηλεκτρόδιο υπό τάση (300 V) ως προς το άκρο του καυστήρα.
- Οι ανιχνευτές φωτοϊονισμού (PID), στους οποίους ο ιονισμός προκαλείται στα μόρια από ειδικές λυχνίες υπεριωδών (UV), υψηλής ενέργειας.
- Οι ανιχνευτές σύλληψης ηλεκτρονίων (ECD), στους οποίους μια β ραδιενεργή πηγή 63Ni, ιονίζει το φέρον αέριο (π.χ. N2), παρουσία ενός συλλεκτικού συστήματος Ανόδου - Καθόδου υπό τάση (300 V), δημιουργώντας έτσι ένα ρεύμα ανάμεσά τους. Η διαταραχή του ρεύματος αυτού, από τον διαφορετικό βαθμό ιονισμού, των διαδοχικά διερχομένων συνιστωσών του δείγματος, αποτελεί μέτρο της συγκέντρωσής τους σε αυτό.

Η ποιοτική ταυτοποίηση των αγνώστων ουσιών, πραγματοποιείται μέσω της μέτρησης της σχετικής καθυστέρησης (χρόνος κατακράτησης) αυτών στη στήλη και ο ποσοτικός προσδιορισμός τους, από το εμβαδόν των καταγραφόμενων παλμών (peaks).

Τα πλεονεκτήματα της αεριοχρωματογραφίας είναι η ταχύτητά της (5 - 60 min για 8 - 10 συνιστώσες), η μεγάλη περιοχή θερμοκρασιών στις οποίες μπορεί να εφαρμοσθεί (από -200 °C μέχρι 1000 °C), η ευαισθησία , που φθάνει την περιοχή των ng, ο μικρός όγκος του απαιτουμένου δείγματος (< 1 μl) και η δυνατότητα αυτοματοποίησης της μεθόδου. Ως μειονεκτήματα θεωρούνται η δύσκολη και χρονοβόρα διαδικασία προετοιμασίας των δειγμάτων και ο κίνδυνος ρύπανσης του ανιχνευτή από τυχόν μη καθαρό δείγμα.

8.5. Η Τεχνολογία της κλασικής, της τριχοειδούς και της δισδιάστατης Ηλεκτροφόρησης

Οι Αρχές της Ηλεκτροφόρησης: Η Ηλεκτροφόρηση βασίζεται στο ότι οι επιμέρους συνιστώσες των κολλοειδών διαλύματων κινούνται με διαφορετικές ταχύτητες μέσα σε ένα υγρό, όταν εφαρμοσθεί ένα ηλεκτρικό πεδίο. Ο διαχωρισμός των επιμέρους συνιστωσών, καθίσταται δυνατός, επειδή σωματίδια παρόμοιας γεωμετρίας ή/και μάζας αλλά με διαφορετικά φορτία και σωματίδια με παρόμοια φορτία, αλλά διαφορετική γεωμετρία ή/και μάζα, κινούνται με διαφορετικές ταχύτητες, προς τα ηλεκτρόδια αντιθέτου φορτίου. Όταν μέσα από ένα τέτοιο διάλυμα, περάσει για αρκετό χρόνο ένα ρεύμα, οι συνιστώσες θα διανύσουν διαφορετικές αποστάσεις και θα χωρισθούν σε μέτωπα, κατά μήκος της διαδρομής την οποία θα υποχρεωθούν να διανύσουν. Ο προσδιορισμός των συγκεντρώσεων κατά πλάτος των μετώπων αυτών, επιτρέπει την ποσοτική ανάλυση του μείγματος. Και επειδή το σχήμα είναι επαναλήψιμο, κάτω από όμοιες συνθήκες (ένταση του ηλεκτρικού πεδίου, διάρκεια κλπ.), η μέθοδος επιτρέπει και την ανίχνευση συγκεκριμένων ουσιών στο μείγμα, μέσω της σύνδεσης της σχετικής θέσης ενός μετώπου, με μία συγκεκριμένη ουσία ή ομάδα ουσιών, μέσω μιάς ή διαδοχικών ηλεκτροφορήσεων.

Τεχνικές Ηλεκτροφορήσεων: Υπάρχουν διάφορες τεχνικές ηλεκτροφορήσεων, με διαφορετικό τρόπο υλοποίησης, της βασικής αρχής η οποία περιγράφτηκε προηγουμένως. Οι βασικότερες τεχνικές ηλεκτροφορήσεων, είναι οι ακόλουθες [3]:

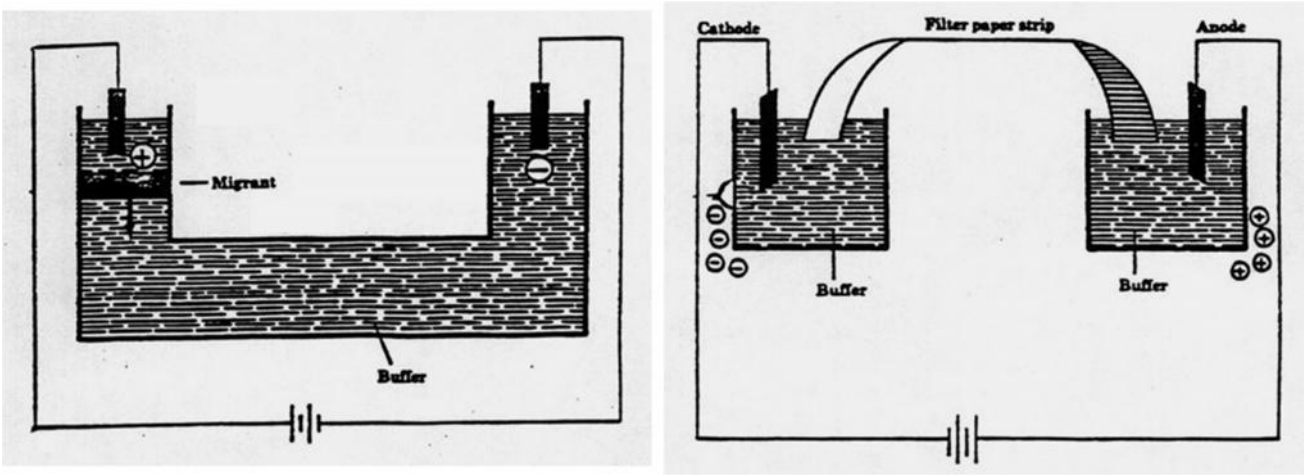
- Ηλεκτροφόρηση Χάρτου: Ο διαχωρισμός των σωματιδίων πραγματοποιείται σε ένα κομμάτι διηθητικό χαρτί, κεκορεσμένο με ηλεκτρολύτη.
- Ηλεκτροφόρηση Οξικής Κυτταρίνης: Χρησιμοποιείται αντί του χαρτιού, οξική κυτταρίνη, η οποία πλεονεκτεί ως προς τη σαφήνεια και την ταχύτητα διαχωρισμού.
- Ηλεκτροφόρηση Ζελατίνης (Gel): Χρησιμοποιείται ζελατίνη από άγαρ για ανοσοτεχνικές, καθώς και ζελατίνη από άμυλο και πολυακρυλαμίδια, που παρουσιάζουν ιδιότητες «μοριακού ηθμού», εξασφαλίζοντας καλή διακριτική ικανότητα.
- Μικρο - ανοσο - ηλεκτροφόρηση: Συνδυάζει την τεχνική της ηλεκτροφόρησης με αυτή της ανοσοδιάχυσης. Αναπτύχθηκε για να ξεπεραστεί η δυσκολία στον διαχωρισμό και την ταυτοποίηση σύνθετων μειγμάτων πρωτεϊνών, με άλλες μεθόδους.
- Ηλεκτροφόρηση Λεπτής Στιβάδας: Χρησιμοποιούνται υλικά πυριτικά, αργιλικά και ζελατίνες, προσφέροντας πολλά πλεονεκτήματα, σε πολλούς τύπους διαχωρισμών, όπως αμίνες, αμινοξέα, φενόλες κλπ.
- Ηλεκτροφόρηση Ψυχομένων Πλακών: Η τεχνική εφαρμόζεται σε περιπτώσεις, στις οποίες είναι απαραίτητο, να διατηρείται η θερμοκρασία χαμηλή, ώστε να μην καταστρέφονται οι υπό διαχωρισμό ουσίες (π.χ. ένζυμα). Το περίβλημα κατασκευάζεται από αλουμίνιο και περιλαμβάνει σύστημα ψύξης με νερό.

Επιπλέον, ανάλογα με τη μορφή, την οποία παίρνουν τα διαχωριζόμενα συστατικά του αναλυόμενου δείγματος, διακρίνουμε τους ακόλουθους τύπους ηλεκτροφορήσεων:

- Ηλεκτροφόρηση Κινουμένου Μετώπου: Η τεχνική αυτή είναι η παλαιότερη, εφαρμόσθηκε από τον Tiselius το 1937 και χρησιμοποιεί έναν υοειδή σωλήνα, με τετραγωνική διατομή, όγκου από 2 - 100 ml. Ο σωλήνας γεμίζεται με ρυθμιστικό διάλυμα και τοποθετείται ως ξεχωριστό στρώμα η προς διαχωρισμό ουσία. Διαρρέεται από ένα σταθερό ρεύμα και διατηρείται σε σταθερή θερμοκρασία, μέσω υδατόλουτρου. Η μετακίνηση των συνιστωσών, πραγματοποιείται κατά μήκος του υοειδούς σωλήνα και γίνονται ορατές με ένα σύστημα

ανίχνευσης, το οποίο βασίζεται στον διαφορετικό δείκτη διάθλασης των συνιστωσών (Schlieren - Optik). Η μέθοδος είναι σχετικά δύσχρηστη και χρονοβόρος, αλλά έχει το πλεονέκτημα του να επιτρέπει τον έλεγχο της προόδου της ηλεκτροφόρησης.

- Ηλεκτροφόρηση Ζώνης: Χρησιμοποιεί στερεό υπόστρωμα (π.χ. χαρτί, οξική κυτταρίνη, ζελατίνη κλπ.) και από μία αρχική κηλίδα του μείγματος, προκύπτουν διακριτές ζώνες των συνιστωσών. Η μέθοδος είναι εύχρηστη, απαιτεί λίγο υλικό και είναι κατάλληλη για τον διαχωρισμό συνθέτων μειγμάτων. Μειονεκτεί επειδή τα επιμέρους κλάσματα, δεν καθίστανται ορατά και επειδή υπάρχει αλληλεπίδραση με το φέρον υλικό. Αποτελεί την πλέον διαδεδομένη μέθοδο ρουτίνας.
- Ηλεκτροφόρηση παραπετάσματος: Πραγματοποιείται σε κατακόρυφο διηθητικό χαρτί, το οποίο εκλούεται με ρυθμιστικό διάλυμα, παρασύροντας και την αρχική ποσότητα του υπό διαχωρισμόν υλικού. Το ηλεκτρικό πεδίο εφαρμόζεται οριζόντια, διαχωρίζει τις συνιστώσες, οι οποίες ρέουν στις επιμέρος πτυχές του διηθητικού χάρτου και συλλέγονται, παρασυρόμενες από το ρυθμιστικό διάλυμα, σε φιαλίδια συλλογής κλασμάτων, στο κάτω μέρος του συστήματος. Η μέθοδος εφαρμόζεται και για διαχωρισμούς σχετικά μεγάλων ποσοτήτων συνιστωσών ενός μείγματος, παρασκευαστικά και όχι μόνον αναλυτικά.



Εικόνα 8.41 *Δύο ιστορικές μέθοδοι (απο αριστερά): Ηλεκτροφόρηση κινητού μετώπου και Ηλεκτροφόρηση χάρτου [3].*

Παράγοντες επιδρώντες στον Διαχωρισμό: Οι βασικότεροι παράγοντες, οι οποίοι επιδρούν στην κίνηση των συνιστωσών του υπό διαχωρισμό δείγματος, είναι οι ακόλουθοι:

Το Φορτίο των Σωματιδίων: Η κίνηση ενός σωματιδίου, επάνω στην ηλεκτροφορητική επιφάνεια, εξαρτάται αρχικά από το φορτίου του. Οι πρωτεΐνες π.χ. αποτελούνται από μεγάλο αριθμό αμινοξέων, τα οποία διαθέτουν αρνητικά φορτισμένες καρβοξυλομάδες (COO-) θετικά φορτισμένες αμινομάδες (NH4+), ανάλογα με το pH του περιβάλλοντος διαλύματος [4]:

Όξινο pH:

$$H^+ + H_3{}^+N - R - C \quad O^-$$

Αλκαλικό pH:

$$OH^- + H_2N - R - C \quad O^-$$

Προφανώς, σε όξινο ρυθμιστικό διάλυμα (Buffer), οι πρωτεΐνες θα οδεύουν προς την καθοδο και σε αλκαλικό προς την άνοδο. Ανάλογα με τον αριθμό και την διάταξη των αμινο - και καρβοξυλο - ομάδων, υπάρχει κάποια τιμή pH, στην οποία η συγκεκριμένη πρωτεΐνη, έχει συνολικά φορτίο μηδέν και δεν μετακινείται (ισοηλεκτρικό σημείο).

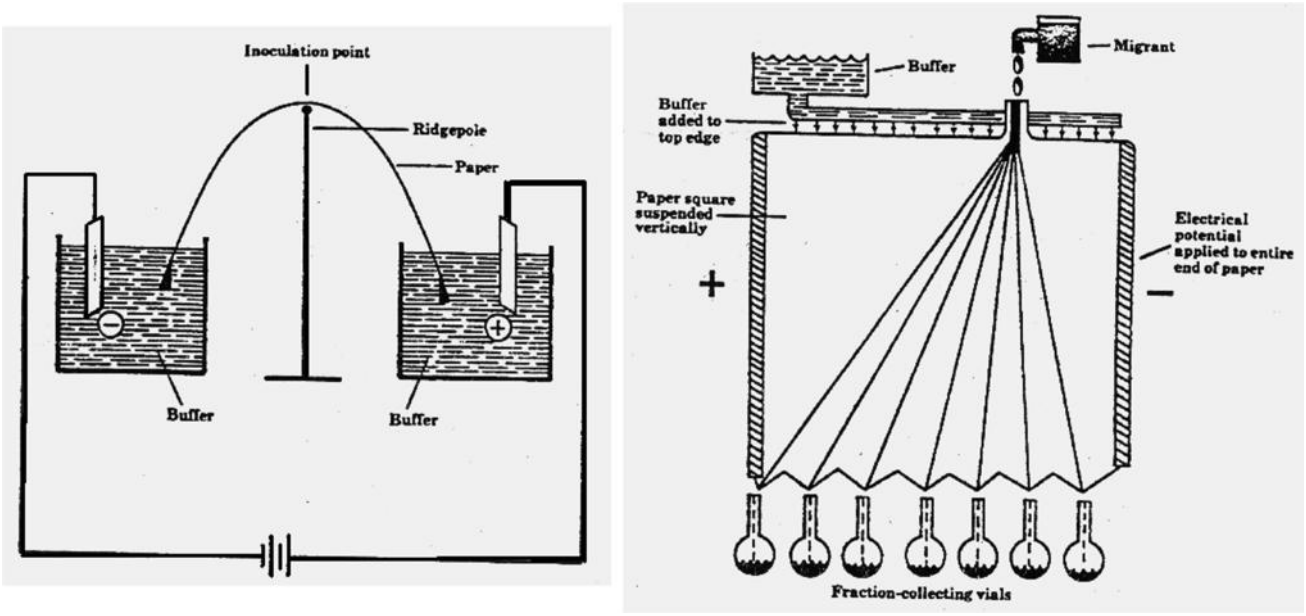
Το Ισοηλεκτρικό Σημείο:

$$H_3{}^+N - R - C \quad O^-$$

Κάθε pH < pH (ισοηλεκτρ.) δρα ως όξινο και κάθε pH > pH (ισοηλεκτρ.) δρα ως αλκαλικό, για την συγκεκριμένη πρωτεΐνη. Το καθαρό ηλεκτρικό φορτίο των πρωτεϊνών, εξαρτάται από τον συνολικό αριθμό καρβοξυλο - και αμινομάδων και, προφανώς, καθορίζει την ευκινισία της συγκεκριμένης πρωτεϊνης.

Η Κανονικότητα του Ρυθμιστικού Διαλύματος (Buffer): Η βέλτιστη κανονικότητα (ionic strength) του ρυθμιστικού διαλύματος, εξαρτάται από τις χημικές ιδιότητες της οδεύουσας ουσίας (συνήθως πρωτεϊνης ή συμπλόκου με πρωτεινικά μόρια) και ο μόνος τρόπος προσδιορισμού του, είναι η μέθοδος των διαδοχικών δοκιμών. Παράγοντες οι οποίοι πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, είναι η διαλυτότητα της ουσίας σε διαφορετικής συγκέντρωσης ρυθμιστικά διαλύματα, και η δυνατότητα των ρυθμιστικών διαλυμάτων, να διατηρούν ένα σταθερό pH, παρά την αλλαγή της κανονικότητας. Τα αραιά διαλύματα παράγουν μεγαλύτερες απομακρύνσεις, αλλά τα περιθώρια των σχηματιζομένων ζωνών, είναι σχετικά ακαθόριστα. Αντίθετα, στα πυκνά διαλύματα, παράγονται εντονότερες γραμμές διαχωρισμού, αλλά οι σχετικές απομακρύνσεις είναι μικρότερες και μερικές από τις πρωτείνες, μπορεί να καθιζάνουν.

Προφανώς, και η συγκέντρωση του ρυθμιστικού διαλυματος, επηρεάζει την ηλεκτροφόρηση. Η κανονικότητα και η συγκέντρωση συνδέονται μέσω του σθένους της διϊσταμένης ουσίας.



Εικόνα 8.42 *Αριστερά: Συνδυασμός ηλεκτροφορητικού πεδίου και βαρύτητας. Δεξιά: Ηλεκτροφόρηση παραπετάσματος [3].*

Θερμοκρασία: Μεταβολές της θερμοκρασίας αυξάνουν την ευκινησία των σωματιδίων, επηρεάζουν το pH του ρυθμιστικού διαλύματος και τη συνολική διάρκεια της ηλεκτροφόρησης. Η διατήρηση σταθερής θερμοκρασίας είναι εξαιρετικά δύσκολη, λόγω του ρεύματος, το οποίο διέρχεται από την ηλεκτροφορητική επιφάνεια.

Δυναμικό: Υπάρχουν τροφοδοτικά, τα οποία παρέχουν σταθερή τάση (V), σταθερό ρεύμα (I) ή και τα δύο. Αν η θερμοκρασία, η συγκέντρωση και η κανονικότητα παραμένουν σταθερά, τότε η αντίσταση της ηλεκτροφορητικής επιφάνειας, παραμένει σταθερά και ισχύει:

$$I = V/R \text{ και } E = V/l \text{ , όπου}$$

Ε: η ένταση του δημιουργούμενου ηλεκτρικού πεδίου και l η απόσταση των δύο ηλεκτροδίων.

Αύξηση της τάσης ή του ρεύματος προκαλούν αύξηση της απομάκρυνσης. Αν δεν υπάρχει σύστημα ανάδρασης και ελέγχου της αύξησης της θερμοκρασίας, τότε η αντίσταση της ηλεκτροφορητικής επιφάνειας αυξάνει και το διερχόμενο ρεύμα μειώνεται. Για τον λόγο αυτό, είναι απαραίτητο, για καλή επαναληψιμότητα, να υπάρχει τροφοδοτικό σταθερού ρεύματος.

Χρόνος και Διάχυση: Η απομάκρυνση των συνιστωσών του υπό διαχωρισμό διαλύματος, είναι αύξουσα συνάρτηση του χρόνου ηλεκτροφόρησης. Όμως, επειδή κατά την μετατακίνηση, παρατηρείται και διάχυση, όσο μεγαλύτερος είναι ο χρόνος της ηλεκτροφόρησης, τόσο λιγώτερο διακριτές είναι οι σχηματιζόμενες ζώνες.

Η διάχυση είναι αύξουσα συνάρτηση της θερμοκρασίας και του πάχους του ηλεκτροφορητικού μέσου, καθώς και του χρόνου, όπως αναφέρθηκε ήδη.

Γεωμετρία των Σωματιδίων: Η γεωμετρία των σωματιδίων, επηρεάζει την ταχύτητα απομάκρυνσης. Τα μεγαλύτερα και πιο ακανόνιστα μόρια, κινούνται βραδύτερα, ενώ το μέγεθος των πόρων του ηλεκτροφορητικού υλικού, επηρεάζει τη διάχυση αλλά και την δυνατότητα κίνησης των σωματιδίων, γενικώτερα.

Φέροντα Υλικά Ηλεκτροφόρησης: Όπως αναφέρθηκε ήδη, η χρήση διαφορετικών φερόντων υλικών για την ηλεκτροφόρηση καθορίζει σε μεγάλο βαθμό την τεχνική της ηλεκτροφόρησης. Στη συνέχεια, θα εξετασθούν οι ιδιότητες των πιο συνηθισμένων τέτοιων υλικών.

- Χαρτί: Το χαρτί είναι φθηνό και εύχρηστο. Θα πρέπει να έχει υψηλή περιεκτικότητα σε κυτταρίνη, η οποία στις συνήθως χρησιμοποιούμενες περιοχές τιμών pH (περί το 8.5), φορτίζεται αρνητικά, με αποτέλεσμα τη δημιουργία ηλεκτρενδόσμωσης, με κατεύθυνση προς την κάθοδο. Η δομή και το φορτίο του χαρτιού, προκαλεί προσρόφηση ουσιών, ιδίως πρωτεϊνών και απαιτούνται γενικά μακρόχρονοι διαχωρισμοί (12 -14 h), λόγω της ηλεκτροενδόσμωσης. Στεγνώνει και βάφεται εύκόλα.
- Ζελατίνη Αμύλου: Παρουσιάζει μεγάλες δυσκολίες στην παρασκευή και τη χρήση (καθαρισμός, υδρόλυση κλπ.). Παρουσιάζει, όμως, εξαιρετικές διαχωριστικές ιδιότητες, λόγω των μικρών πόρων του, οι οποίοι δρουν ως μοριακός ηθμός, επιτρέποντας ηλεκτρικό διαχωρισμό ταυτόχρονα με τον διαχωρισμό με βάση το μέγεθος των μορίων.
- Ζελατίνη Άγαρ: Παρασκευάζεται ευκολώτερα από τα άμυλο, μέσω επίστρωσης θερμών διαλυμάτων σε πλαστικούς ή γυάλινους φορείς. Το άγαρ φορτίζεται αρνητικά και επιτρέπει διαχωρισμούς σε σύντομα χρονικά διαστήματα (30 - 60 min). Στεγνώνει και βάφεται εύκόλα.
- Ζελατίνη Ακρυλαμίδης: Η ακρυλαμίδη πολυμερίζεται και σχηματίζει ένα δίκτυο μεταβαλλόμενης διαμέτρου πόρων, ανάλογα με τις ποσότητες ακρυλαμίδης και παράγοντα πολυμερισμού, οι οποίες χρησιμοποιούνται για την παρασκευή της ζελατίνης. Επιπλέον, η πλαστική αυτή ζελατίνη, είναι ηλεκτρικά ουδέτερη και χημικά αδρανής, δίνοντας πολλές ζώνες διαχωρισμού, οι οποίες, ωστόσο, αποτελούν συχνά μειονέκτημα, στις εργαστηριακές χρήσης ρουτίνας. Βασικό μειονέκτημα της μεθόδου, είναι η τοξικότητα των μονομερών της ακρυλαμίδης και του ακρυλικού οξέος.
- Οξική Κυτταρίνη: Το πιο διαδεδομένο υλικό στη ρουτίνα της ηλεκτροφόρησης, είναι η αδιαφανής οξική κυτταρίνη, με την οποία επιτυγχάνεται διαχωρισμός (π.χ. πρωτεΐνες του ορού, αιμοσφαιρίνη, ισοένζυμα κλπ.), σε περίπου 20 min. Μετά την ηλεκτροφόρηση, απαιτείται επεξεργασία της οξικής κυτταρίνης με διαλύτες, ώστε να καταστεί διαφανής και να μετρηθούν οι επιμέρους συγκεντρώσεις των ζωνών.
- Σακχαρόζη: Η πρώτη μέθοδος, η οποία χρησιμοποιήθηκε από τον Tiselius το 1937 και η οποία εξακολουθεί να χρησιμοποιείται (δηλαδή, ο εντοπισμός κινητών μετώπων, μέσα σε υοειδείς σωλήνες), μπορεί να βελτιωθεί σημαντικά, αν προστεθεί στο διάλυμα ένα αδρανές και ηλεκτρικά αδρανές, όπως η σακχαρόζη. Η σακχαρόζη δημιουργεί μία βαθμίδα συγκέντρωσης, η οποία αντισταθμίζει φαινόμενα οφειλόμενα σε θερμικές κινήσεις των σωματιδίων (convection), βελτιώνοντας την επαναληψιμότητα της μεθόδου.

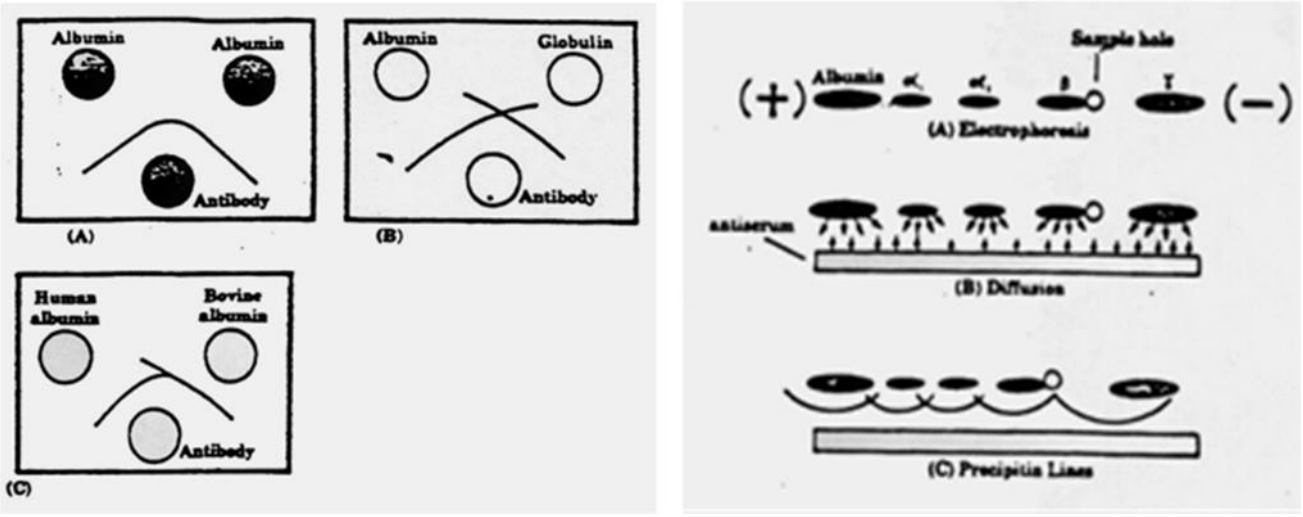
Μέθοδοι ταυτοποίησης των κλασμάτων: Μετά το ηλεκτροφορητικό διαχωρισμό, απαιτείται η ποιοτική και ποσοτική ταυτοποίηση των κλασμάτων. Οι βασικότερες από τις μεθόδους αυτές, είναι οι ακόλουθες:

- Βαφή: Τα κλάσματα σταθεροποιούνται πάνω στον φορέα (χαρτί, οξική κυτταρίνη, ζελατίνη) με θέρμανση, με ξήρανση, με χημικό τρόπο κλπ. και στη συνέχεια, βάφονται με διάφορες κατάλληλες χρωστικές (π.χ. Αμιδομελανόν, Ponceau S, Νιγροσίνη, Ερυθρόν του Ελαίου (O -

Chroma), Χρώματα της Φενόλης (Διάλυμα Kunkel), Μελανόν του Σουδάν κλπ.) [19]. Κατά τη βαφή, και την εν συνεχεία σύγκριση των ηλεκτροφορητικών μορφών (patterns), με αντίστοιχες αναφορές, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, ότι η απορρόφηση της βαφής είναι διαφορετική για κάθε ουσία, ότι η ποσότητα του απορροφουμένου χρώματος, δεν είναι κατ' ανάγκην ανάλογη της μάζας του κλάσματος και ότι η επαναληψιμότητα παρουσίαζει διακυμάνσεις.

- Χημικές Αντιδράσεις: Τα κλάσματα είναι δυνατόν να ταυτοποιηθούν, μέσω βιοχημικών αντιδράσεων, οι οποίες αξιοποιούν κάποιες ιδιότητες των κλασμάτων, όπως π.χ. η ενζυμική δραστηριότητα (π.χ. ταυτοποίηση κλάσματος το οποίο περιέχει ισοένζυμα της LDH, μέσω της επίδρασης του κλάσματος, επί υποστρώματος DPN - DPNH), ή άλλων ιστοχημικών αντιδράσεων.
- Ταυτοποίηση με Υπεριώδες Φως: Μερικά κλάσματα είναι δυνατόν να ταυτοποιηθούν, μέσω έκθεσής τους σε υπεριώδες φως, το οποίο απορροφούν ή από το οποίο προκαλείται σε αυτά δευτερογενώς φθορισμός, καθιστώντας τα ορατά και ταυτοποιήσιμα.
- Αυτοραδιογραφία: Κλάσματα τα οποία περιέχουν ουσίες (π.χ. πρωτεΐνες, πυρηνικά οξέα κλπ.), ιχνηθετημένες με κάποιο ραδιοϊσότοπο, είναι δυνατόν να ταυτοποιηθούν, μετά την ηλεκτροφόρηση, μέσω έκθεσης των σχηματισθεισών ζωνών, πάνω στο φέρον υλικό, σε ευαίσθητο ακτινογραφικό film, για μεγάλα χρονικά διαστήματα (μέχρι 30 d).
- Ανοσοχημικός Προσδιορισμός (Ανοσοηλεκτροφόρηση): Μια σημαντική μέθοδος είναι η ταυτοποίηση των κλασμάτων, μέσω της αντίδρασής τους, απέναντι σε ειδικά αντισώματα. Ένα γνωστό αντίσωμα, τοποθετείται σε ένα μικρό «λάκκο», πάνω σε ένα φέρον υλικό, συνήθως ζελατίνη άγαρ, ενώ η άγνωστη ουσία και ένα γνωστό, αντίστοιχο του αντισώματος, αντιγόνο, τοποθετούνται σε μικρές, ίσες αποστάσεις, από το αντίσωμα. Οι ουσίες διαχέονται ισότροπα και έρχονται σε επαφή, σχηματίζοντας γραμμές (μέτωπα) καθίζησης. Από τις μορφές των μετώπων, ταυτοποιείται η ύπαρξη ή όχι στην άγνωστη ουσία, ταυτόσημου ή παρόμοιου αντιγόνου, με το αντιγόνο αναφοράς.

Η μέθοδος αυτή γενικεύεται, με τη χρήση κλασικής ηλεκτροφόρησης μείγματος ουσιών (π.χ. ανθρώπινος ορός), σε ζελατίνη άγαρ, η οποία φέρει και μία ζώνη, κατα μήκος της ηλεκτροφορητικής επιφάνειας, η οποία περιέχει αντιγόνο, απέναντι στις υπό ταυτοποίηση πρωτεΐνες (π.χ. βόειος αντιορός απέναντι σε ανθρώπινο ορό). Το δείγμα διαχωρίζεται ηλεκτροφορητικά και τα παραγόμενα κλάσματα, διαχέονται και σχηματίζουν μέτωπα καθίζησης. Οι σχηματιζόμενες χαρακτηριστικές μορφές (patterns) της Ανοσοηλεκτροφόρησης, αποτελούν μια ημιποσοτική μέθοδο ταυτοποίησης ανοσοπρωτεϊνών.



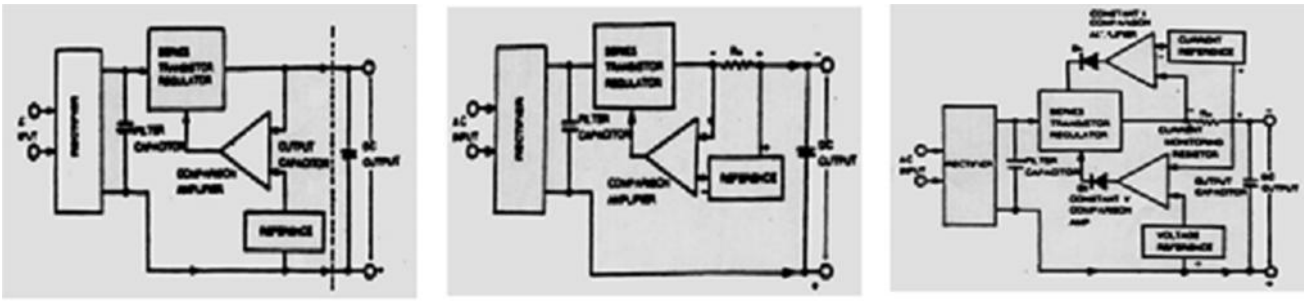
Εικόνα 8.43 *Αριστερά: Ανοσοχημική ταυτοποίηση: Πλήρης Ταυτότητα (A), Σαφής μη Σύμπτωση (B), Μη πλήρης Ταυτότητα (C). Δεξιά: Ανοσοηλεκτροφόρηση: Ηλεκτροφόρηση (A), Διάχυση (B), Γραμμές καθίζησης συμπλόκων (C) [3].*

Η Οργανολογία της Ηλεκτροφόρησης: Δύο είναι οι βασικές συσκευές, οι οποίες απαρτίζουν μία θέση εργασίας Ηλεκτροφόρησης: Τα ρυθμιζόμενα Τροφοδοτικά και τα συστήματα Φωτομετρικού Ποσοτικού

Προσδιορισμού των Κλασμάτων της Ηλεκτροφόρησης, γνωστών και ως Φασματο - Πυκνομέτρων (Densitometer, Spectro-desintometer).

Ρυθμιζόμενα Τροφοδοτικά: Οι βασικότεροι τύποι ρυθμιζόμενων τροφοδοτικών είναι οι ακόλουθοι [2]:

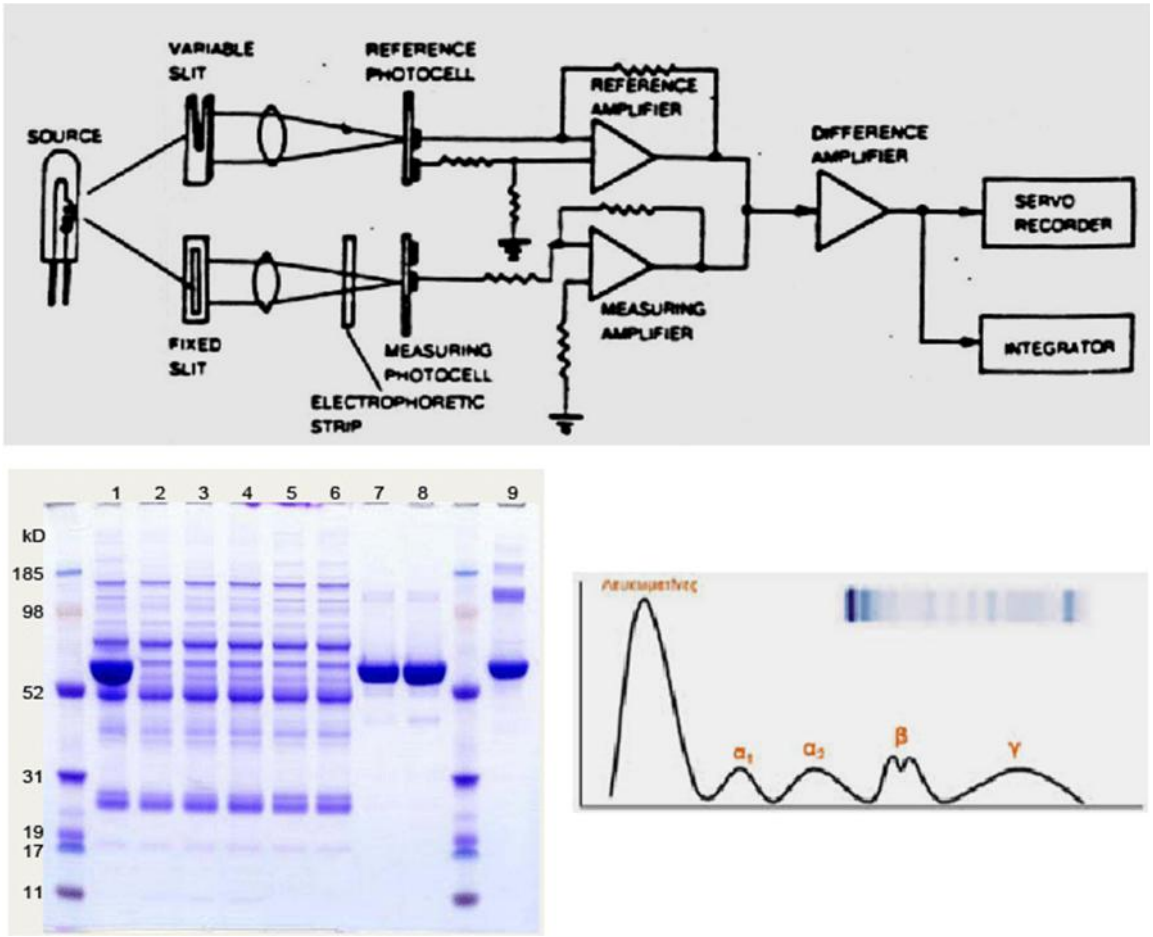
- Τροφοδοτικά Σταθερής Τάσης: Αποτελούνται από ένα σύστημα ανόρθωσης ac/dc, με χωρητικό φίλτρο και ένα ρυθμιστή με transistors. Ένα κύκλωμα αναφοράς (συγκριτής τάσης) εξασφαλίζει τη σταθερότητα της τάσης στα ηλεκτρόδια της ηλεκτροφόρησης, μεταβάλλοντας το ρεύμα της αντίστασης φόρτου.
- Τροφοδοτικά Σταθερού Ρεύματος: Αποτελούνται από ένα σύστημα ανόρθωσης ac/dc, με χωρητικό φίλτρο και ένα ρυθμιστή με transistors. Ένα κύκλωμα αναφοράς (συγκριτής ρεύματος, δηλαδή συγκριτής τάσης, με τάση αναφοράς το IR, R σταθεροποιούμενη (fixed) αντίσταση) εξασφαλίζει τη σταθερότητα του ρεύματος, το οποίο ρέει μέσω της λεκάνης της ηλεκτροφόρησης, μεταβάλλοντας την τάση στα άκρα της αντίστασης φόρτου.
- Τροφοδοτικά Σταθερής Τάσης/Σταθερού Ρεύματος: Αποτελούν συνδυασμό των δύο προηγουμένων περιπτώσεων και λειτουργούν ως τροφοδοτικό σταθερής τάσης ή σταθερού ρεύματος, ανάλογα με τη σχέση ανάμεσα στην αντίσταση φόρτου και τον λόγο των προεπιλεγομένων τιμών τάσης προς ρεύμα. Αν η αντίσταση φόρτου είναι μεγαλύτερη από τον λόγο, η συσκευή λειτουργεί ως τροφοδοτικό σταθερής τάσης και στην αντίστροφη περίπτωση, ως τροφοδοτικό σταθερού ρεύματος. Αυτή η κατηγορία τροφοδοτικών, είναι και η πιο κατάλληλη και ευέλικτη για τις εφαρμογές ρουτίνας. Οι πιο συνηθισμένες περιοχές τάσεων είναι 0 - 250 V ή 0 - 1000 V και ρεύματος 0 - 20 mA ή 0 - 100 mA. Σε ειδικές περιπτώσεις, κυρίως διαχωρισμού ουσιών μικρού μοριακού βάρους, χρησιμοποιούνται υψηλές τάσεις και ρεύματα, της τάξης των 10000 V/100 mA ή 5000 V/200 mA.



Εικόνα 8.44 *Τυπικά τροφοδότικά: Σταθερής Τάσης (αριστερά), Σταθερού Ρεύματος (μέσον) και Σταθερής Τάσης/Σταθερού Ρεύματος (δεξιά) [2].*

Οπτικά Πυκνόμετρα: Η πιο διαδεδομένη, για κλινικές εφαρμογές, μορφή πυκνομέτρων είναι τα πυκνόμετρα διπλής δέσμης, για την αποτίμηση των ηλεκτροφορητικών ταινιών, οι οποίες υφίστανται προηγουμένως επεξεργασία, ώστε να γίνουν (αν δεν είναι ήδη) διαφανείς (π.χ. για χαρτί, με μείγμα 1:1 παραφφινελαίου και α - βρωμοναφθαλενίου). Φως από μία πηγή ορατού, διέρχεται από μία σταθερή και μία μεταβλητή σχισμή και από δύο όμοια συστήματα φακών. Οι δύο δέσμες, οι οποίες προκύπτουν, οδηγούνται σε δύο φωτοκύτταρα, αφού προηγουμένως, η δέσμη η οποία αντιστοιχεί στη σταθερή σχισμή, διέλθει και μέσω της υπό εξέταση ηλεκτροφορητική ταινία.

Τα σήματα από τα φωτοκύτταρα (αναφοράς και μέτρησης), οδηγούνται μετά από μία πρώτη βαθμίδα ενίχυσης, σε ένα διαφορικό ενισχυτή, η έξοδος του οποίου οδηγείται σε ένα καταγραφικό, συνήθως συνδεδεμένο παράλληλα με έναν ολοκληρωτή. Ως μηδενική οπτική πυκνότητα, θεωρείται η εκάστοτε οπτική πυκνότητα του διαφανούς μέρους της ηλεκτροφορητικής ταινίας. Ο ποσοτικός προσδιορισμός των κλασμάτων στον ολοκληρωτή, γίνεται από το εμβαδόν, κάτω από τις καμπύλες οπτικής απορρόφησης, οι οποίες αντιστοιχούν στις παραχθείσες ηλεκτροφορητικές ζώνες, αφού πρηγουμένως αυτές προεκταθούν κατάλληλα, ώστε να αποτελέσουν αυτοτελείς κώδωνες Gauss. Ως καμπύλες αναφορές, λαμβάνονται οι αντίστοιχες καμπύλες, προτύπων (standard) μειγμάτων (π.χ. ορών αναφοράς).

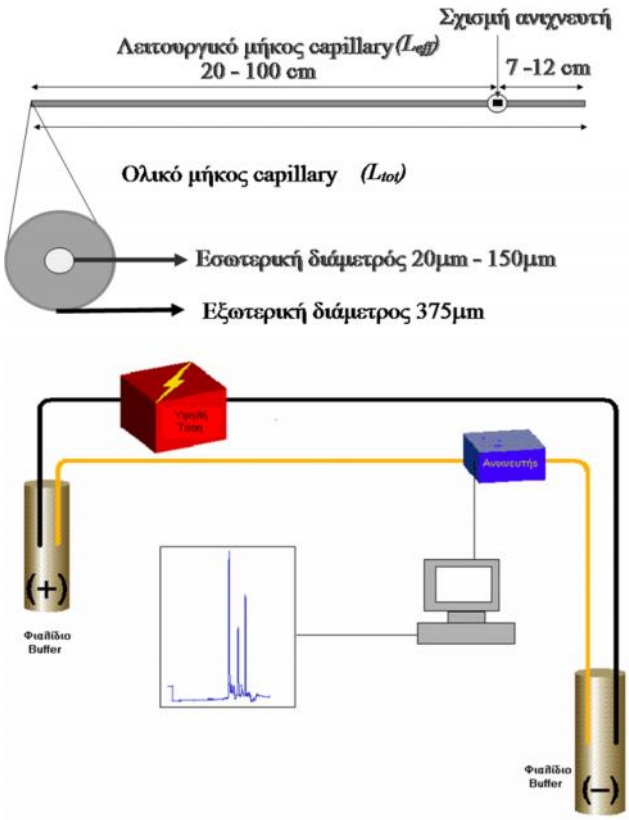


Εικόνα 8.45 *Άνω. Σχηματικό διάγραμμα οπτικού πυκνομέτρου διπλής δέσμης [2]. Κάτω. Αριστερά: Παραδείγματα ηλεκτ/μάτων. Η πρώτη και η προτελευταία στήλη περιέχουν μείγμα πρωτεϊνών γνωστού μοριακού βάρους που χρησιμοποιούνται ως δείκτες. Η ένταση του χρώματος είναι ενδεικτική της συγκέντρωσης της κάθε Πρωτεΐνης. Δεξιά: Οι βοηθητικές καμπύλες Gauss, για την αποτίμηση [19].*

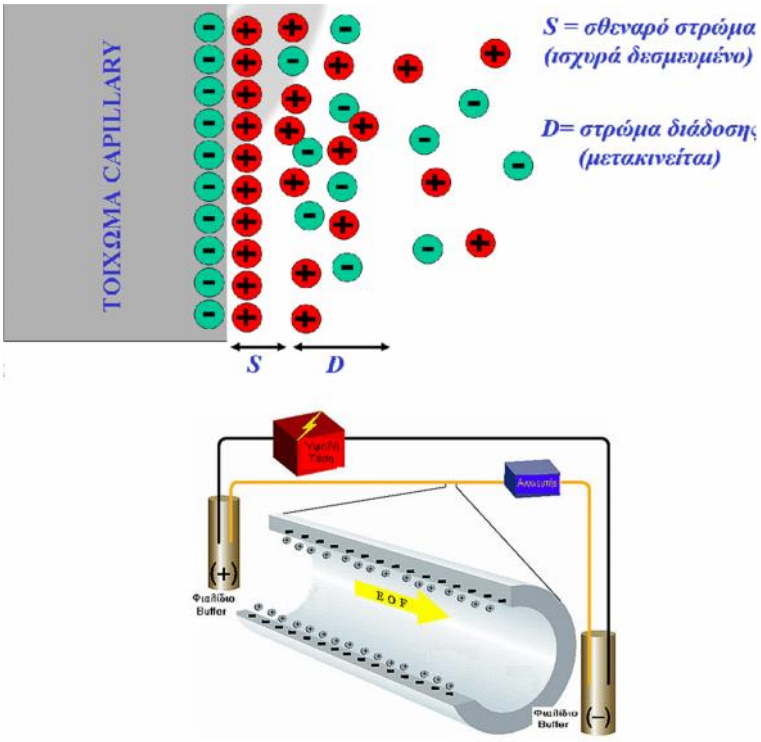
Η Τριχοειδική Ηλεκτροφόρηση: (Capillary Electrophoresis, CE) είναι μία αναλυτική τεχνική όπου φορτισμένα μόρια διαχωρίζονται σε ένα τριχοειδικό σωλήνα (capillary tube). Υψηλή τάση χρησιμοποιείται για το διαχωρισμό μορίων με διαφορετικό μέγεθος, φορτίο και υδροφοβικότητα. Η ανίχνευση λαμβάνει χώρα κατευθείαν πάνω στο τριχοειδικό σωλήνα.

Υπάρχει συνεχής ροή ρυθμιστικού διαλύματος (buffer) μέσα από τον τριχοειδικό σωλήνα. Τα μόρια «μεταναστεύουν» μέσα στο ρυθμιστικό διάλυμα εξ αιτίας του ηλεκτρικού πεδίου, λόγω διαφοράς δυναμικού (~5000 V), ανάμεσα στα δύο φιαλίδια του ρυθμιστικού διαλύματος. Τα Μεγαλομοριακά Ιόντα, διαχωρίζονται με βάση τον λόγο του Φορτίου τους (z = n x e) προς τη Μάζα τους (m) σε Dalton (z/m).

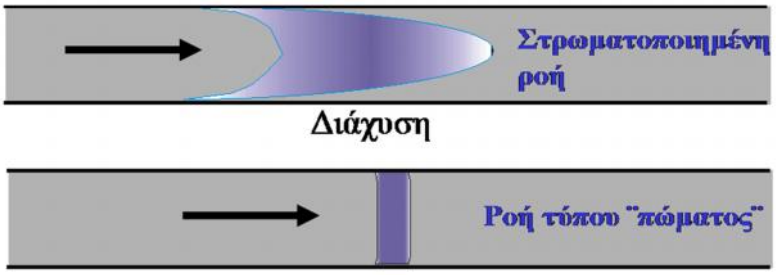
Πλησίον του τοιχώματος του τριχοειδικού σωλήνα, δημιουργείται ένα σθεναρό (ισχυρά δεσμευμένο) στρώμα S και ένα στρώμα διάδοσης D, που μετακινείται με τη ροή μέσα στο σωλήνα.



Εικόνα 8.46 *Πάνω: Διαστάσεις του τριχοειδικού σωλήνα. Κάτω: Η συνεχής ροή ρυθμιστικού διαλύματος (buffer) μέσα από τον τριχοειδικό σωλήνα.*



Εικόνα 8.47 Ηλεκτρο-οσμωτική Ροή (EOF) μέσα στον τριχοειδικό σωλήνα.



Εικόνα 8.48 *Σε αντίθεση με την μέθοδο HPLC, όπου η ροή καθορίζεται μόνο από την βαθμίδα της Πίεσης (στρωματοποιημένη ροή), στην Τριχοειδική Ηλεκτροφόρηση έχουμε Ηλεκτροοσμωτική ροή (συνδυασμός ηλεκτρικού πεδίου και όσμωσης), που έχει ως αποτέλεσμα Ροή τύπου «πώματος».*

Η Κινητικότητα (μ) είναι ένας απλοποιημένος παράγων για να περιγραφεί το φαινόμενο της Ηλεκτροοσμωτική ροής. Πολύ μικρές αλλαγές στις συνθήκες μπορούν να προκαλέσουν σημαντικές αλλαγές στο χρόνο μετανάστευσης. Η κινητικότητα είναι σταθερή κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες και ορίζεται ως η ταχύτητα του υπό ανάλυση δείγματος, ανά μονάδα έντασης πεδίου, σε ορισμένη τιμή pH του ρυθμιστικού διαλύματος. Ισχύει:

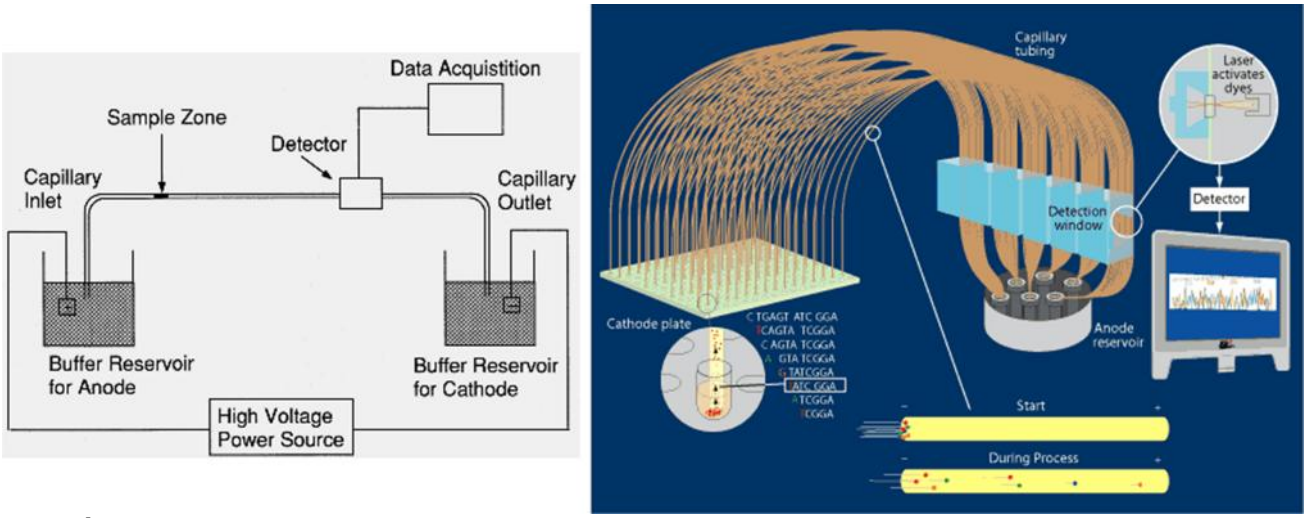
$$\mu = \frac{q}{6\pi r\,\eta}$$

όπου:
q: Το φορτίο. Αυτό είναι σταθερό για ισχυρά οξέα και βάσεις και εξαρτάται από το pH για ασθενή οξέα και βάσεις.
6πr: Ο ενεργός όγκος των υποδιαχωρισμό Ιόντων.
η: Το ιξώδες.

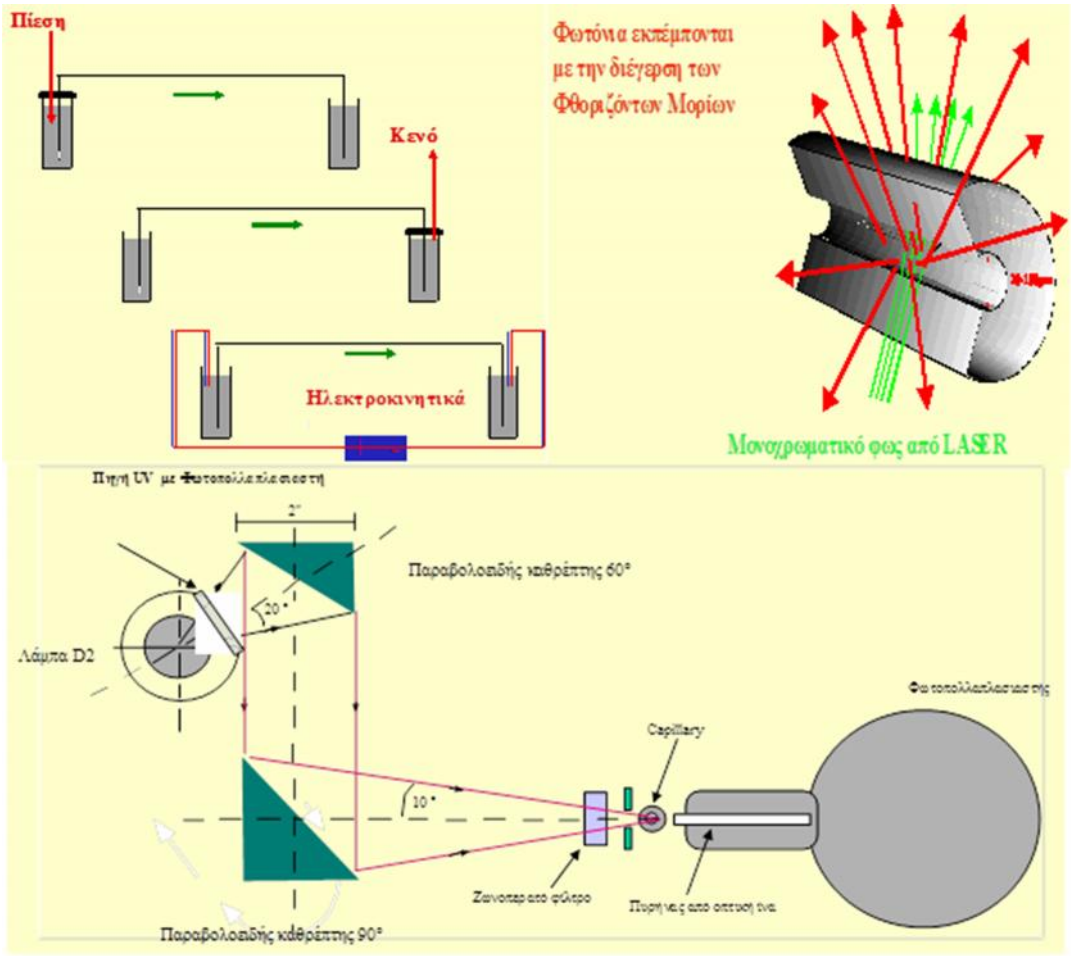
Η σημασία του Ελέγχου της Θερμοκρασίας αφορά στην υπερβολική θέρμανση από την εκλυόμενη θερμότητα:

- Αυξάνει την κινητικότητα του δείγματος περίπου ~ 2 % / oC.
- Αυξάνει το εύρος των κορυφών
- Μπορεί να δημιουργήσει μικροφυσαλίδες οι οποίες εμφανίζονται σαν ψευδείς κορυφές.
- Μπορεί να αυξηθεί η θερμοκρασία του ρυθμιστικού διαλύματος μέχρι και βρασμού.

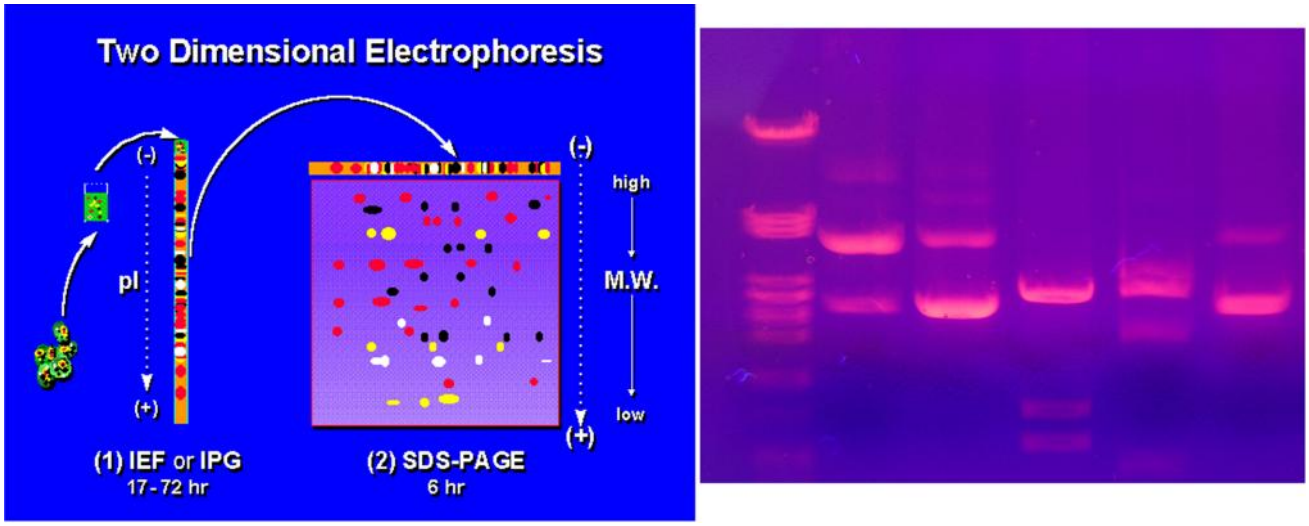
Για τους λόγους αυτούς, συνιστάται η χρήση υγρόψυξης του όλου συστήματος, που να μπορεί να διατηρεί την θερμοκρασία στα εκάστοτε βέλτιστα επίπεδα.



Εικόνα 8.50 *Αριστερά: Σχηματική αναπαράσταση μιας τυπικής διάταξης Τριχοειδικής Ηλεκτροφόρησης [35]. Δεξιά: Χρήση συστοιχίας πολλών Τριχοειδικών Ηλεκτροφορήσεων για την αλληλούχιση Βάσεων Πυρηνικών Οξέων [36], [37].*



Εικόνα 8.49 *Α: Εισαγωγή δείγματος λόγω της διαφοράς Ατμοσφαιρικής Πίεσης και κενού. Β: Φθορισμός προκαλούμενος από π.χ. ορατό LASER (LASER Induced Fluorescence). Γ: Ανίχνευση σε ένα μήκος κύματος (UV).*



Εικόνα 8.51 *Αριστερά: Δισδιάστατη Ηλεκτροφόρηση [38]. Δεξιά: Διαχωρισμός ζωνών DNA μετά από Ηλεκτροφόρηση Γέλης [39].*

8.6. Αυτόματοι αναλυτές αερίων αίματος

Οι αναλυτές αερίων αίματος χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση του pH, της μερικής πίεσης του οξυγόνου pO_2 και του διοξειδίου του άνθρακα pCO_2,στο αρτηριακό, κυρίως, αίμα, παραμέτρων μέσω των οποίων προσδιορίζεται η οξεοβασική ισορροπία στο σώμα. Η φυσιολογική τιμή του pH στο εξωκυτταρικό υγρό

κυμαίνεται από 7.35 - 7.45, ενώ τιμές ανώτερες ή κατώτερες είναι ενδεικτικές κατάστασης αλκάλωσης ή οξέωσης για το σώμα, αντίστοιχα. Το αίμα και τα υγρά των ιστών περιέχουν χημικά ρυθμιστικά διαλύματα τα οποία αντιδρούν με τα προστιθέμενα οξέα και βάσεις και ελαχιστοποιούν την αλλαγή συγκέντρωσης των ιόντων υδρογόνου. Το αναπνευστικό σύστημα μπορεί να ρυθμίζει αιφνίδιες μεταβολές της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα και για τον λόγο αυτό, μπορεί να τροποποιείται άμεσα η συγκέντρωση ιόντων υδρογόνου. Οι νεφροί χρειάζονται πολλές ώρες για να ξαναρυθμίσουν το pH, μέσω της έκκρισης ούρων με το αναγκαίο pH. Οι τυπικά αναμενόμενες τιμές των παραγόντων της οξεοβασικής ισορροπίας [19], στους 37 °C είναι:

Παράμετρος	**Αρτηριακό αίμα**	**Φλεβικό πλάσμα**
pH	7.37 - 7.44	7.35 - 7.45
pCO2 (Α)	34 - 35 mm Hg	36 - 50 mm Hg
pCO2 (Θ)	31 - 42 mm Hg	34 - 50 mm Hg
pO2	80 - 90 mm Hg	25 - 40 mm Hg
Δισσανθρακικά (Α)	23 - 29 mmol/l	25 - 29 mmol/
Δισσανθρακικά (Θ)	20 - 29 mmol/l	23 - 28 mmol/l
Ολικό CO2 (Α)	23 - 30 mmol/l	26 - 31 mmol/l
Ολικό CO2 (Θ)	21 - 30 mmol/l	24 - 29 mmol/l
Αλκαλική Περίσσεια (Α)	-2.4 - 2.3 mmol/l	0.0 - 5.0 mmol/l
Αλκαλική Περίσσεια (Θ)	-3.3 - 1.2 mmol/l	-1.0 - 3.5 mmol/l

Πίνακας 8.4 *Τυπικές φυσιολογικές τιμές σημαντικών παραμέτρων της Οξεοβασικής Ισορροπίας στο Αρτηριακό Αίμα και στο Φλεβικό Πλάσμα [22].*

Μέτρηση του pH του αίματος: Η όξινη ή η αλκαλική αντίδραση ενός διαλύματος, εξαρτάται από την συγκέντρωση των (ενύδρων) ιόντων υδρογόνου και μέτρο της συγκέντρωσης αυτής είναι το pH:

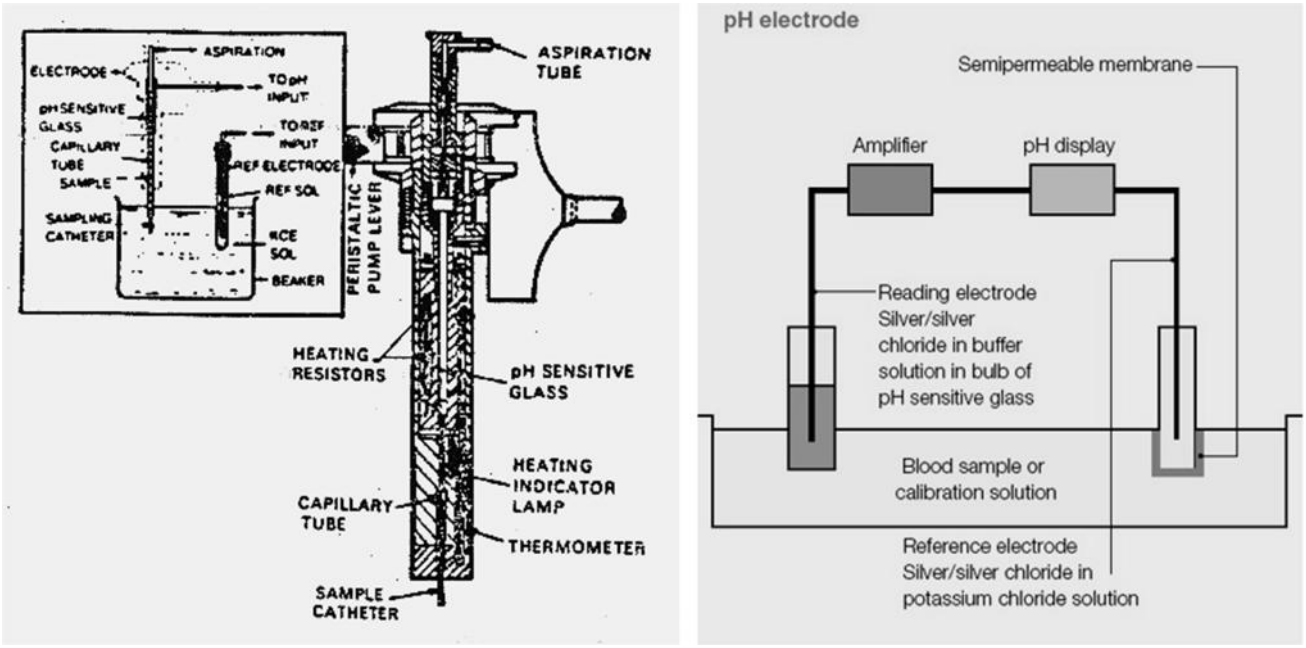
$$p \quad = -\log[H^+]$$

Για τον ηλεκτροχημικό προσδιορισμό του pH, χρησιμοποιούμε τη διαφορά δυναμικού, η οποία προκύπτει μεταξύ διαλυμάτων διαφορετικού pH, διαχωρισμένων με ειδική μεμβράνη υάλου. Αν το pH του ενός διαλύματος κρατηθεί σταθερό, το ηλεκτροχημικό δυναμικό μεταβάλλεται συναρτήσει του pH του άλλου διαλύματος. Το δυναμικό του με τον τρόπο αυτό σχηματιζόμενου ηλεκτροδίου, δίνεται από την εξίσωση του Nernst:

$$E = E_0 - 2.306\, R \quad \Delta p \quad /F$$

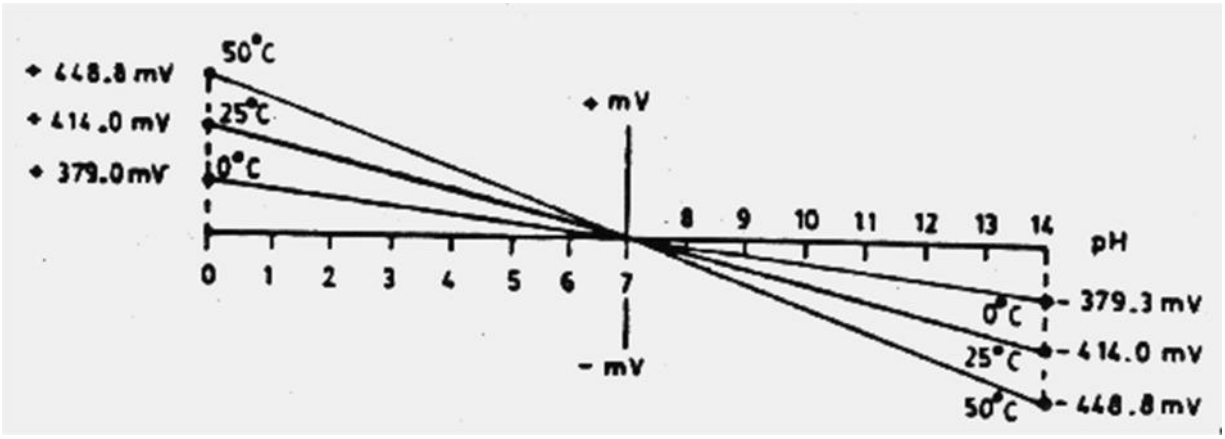
όπου:
E_0: Standard δυναμικό.
R: Σταθερά των αερίων.
T: Απόλυτη θερμοκρασία.
F: Σταθερά Faraday.
ΔpH: Απόκλιση της τιμής του pH από το 7.

Ο πλέον διαδεδομένος τύπος είναι το ηλεκτρόδιο «σύριγγος», το οποίο εξασφαλίζει εύκολη αναερόβιο αιμοληψία και παράγει ακριβή αποτελέσματα. Το ηλεκτρόδιο περιέχει και ηπαρίνη στο νεκρό χώρο, ανάμεσα στο εσωτερικό της σύριγγας και του άκρου της μεμβράνης, για την αποφυγή πήξης του αίματος.



Εικόνα 8.52 *Αριστερά: Τριχοειδές ηλεκτρόδιο για την μέτρηση του pH του αίματος [23]. Δεξιά: Σχηματική αναπαράστασή του [24].*

Ευρεία χρήση έχουν τα μικρο - ηλεκτρόδια [25], τα οποία απαιτούν μόνον 20 - 25 μl αίματος από τριχοειδή αγγεία, για τον προσδιορισμό του pH. Το ηλεκτρόδιο περιβάλλεται από συνεχούς κυκλοφορίας (μανδύα) υδατικό διάλυμα NaCl 1%, για προστασία απέναντι σε στατικές επιδράσεις, σταθεράς θερμοκρασίας 38 °C. Το τριχοειδές αγγείο προστατεύεται από σωλήνα πολυαιθυλενίου. Υπάρχει ένα εσωτερικό ηλεκτρόδιο Ag/AgCl, και ένα ηλεκτρόδιο αναφοράς καλομέλανος, συνδεδεμένο με μία μικρή δεξαμενή κεκορεσμένου KCl. Η επιτυγχανόμενη ακρίβεια φθανει τις 0.001 μονάδες pH. Στα διατιθέμενα στο εμπόριο συστήματα, τα δύο ηλεκτρόδια συνδυάζονται σε ένα ενιαίο, ενώ συχνά υπάρχει ένας ενσωματωμένος τελεστικός ενισχυτής εισόδου FET. Επειδή τα ηλεκτρόδια υάλου αποσυντίθενται, όταν έρχονται σε επαφή για μακρό χρονικό διάστημα με τις πρωτεΐνες του αίματος, απαιτείται επιμελής καθαρισμός τους σε ρυθμιστικά διαλύματα Πεψίνης και NaCl 0.1 N.



Εικόνα 8.53 *Τυπικές τιμές της ηλεκτρεγερτικής δύναμης ηλεκτροδίου υάλου, συναρτήσει του pH του υπό μέτρηση διαλύματος [24].*

Ο συντελεστής θερμοκρασίας για το pH του αίματος είναι 0.0147 pH/°C και για τον λόγο αυτό απαιτείται διατήρηση της θερμοκρασίας μέτρησης των δειγμάτων, μέσω υδατόλουτρου, στους 37 ± 0.01 °C.

Μέτρηση της pCO_2 του αίματος: Η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακος στο αίμα pCO_2, συνδέεται με την ποσοστιαία συγκέντρωση του CO_2, με την ακόλουθη σχέση:

$$p\ O_2 = P_\alpha \quad . - P_\upsilon \quad . x\% \ [C\ \ _2]/100$$

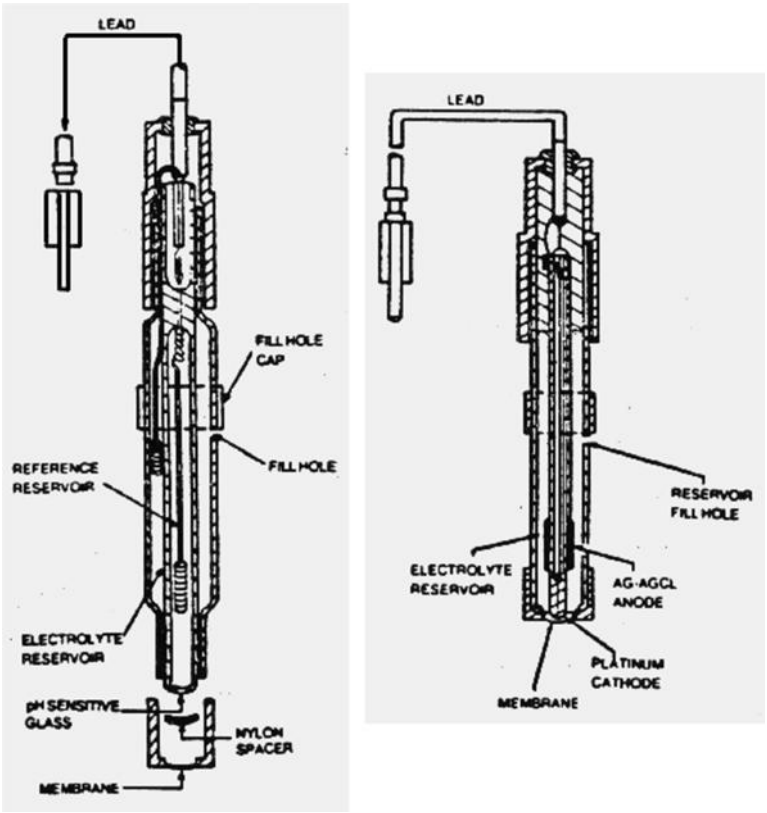
Στους 37 °C, η πίεση των υδρατμών είναι 47 mm Hg, ώστε σε ατμοσφαιρική πίεση 750 mm Hg, συγκέντρωση CO_2 5.7%, αντιστοιχεί σε pCO_2 40 mm Hg.

Τα ηλεκτρόδια μέτρησης pCO_2 αποτελούνται από ένα ηλεκτρόδιο pH υάλου, το οποίο περιβάλλεται από μία τεταμένη μεμβράνη από ένα υλικό (π.χ. λάστιχο, teflon, πολυαθυλάνιο, υαλοβάμβακα κλπ.) ή συνδυασμό τους, ενώ στον ενδιάμεσο χώρο ευρίσκεται αποσταγμένο νερό ή συνήθως διάλυμα $NaHCO_3$, 0.001N [26], [27]. Το CO_2 από το δείγμα αίματος, διαχέεται μέσω της μεμβράνης και σχηματίζει H_2CO_3, το οποίο διΐσταται σε ιόντα H^+ και $-HCO_3$, με αποτέλεσμα τη μείωση της τιμής του pH του ενδιάμεσου διαλύματος. Η αλλαγή του pH είναι λογαριθμική συνάρτηση της αλλαγής της pCO_2 , ενώ ο χρόνος απόκρισης σήμερα είναι της τάξης μερικών δευτερολέπτων. Συνδυάζοντας ένα μικρο pH-μετρο με την κατάλληλη μεμβράνη, προκύπτει ένα μικροηλεκτρόδιο pCO_2 [28].

Σε όλα τα μικροηλεκτρόδια pCO_2, ενσωματώνεται ένα ηλεκτρόδιο αναφοράς Ag/AgCl ή συνηθέστερα καλομέλανος και η τελικά λαμβανόμενη έξοδος:

$$\Delta \quad \approx \Delta p \quad \approx \Delta \log p \quad _2$$

είναι της τάξης των 60μV/0.1 mm Hg. Κατά συνέπεια, απαιτείται υψηλής σταθερότητας ενισχυτής, με σύνθετη αντίσταση εισόδου της τάξης των 10^{12} Ω.



Εικόνα 8.54 *Τυπική κατασκευή ενός ηλεκτροδίου pCO_2 (αριστερά) και pO_2 (δεξιά) [23].*

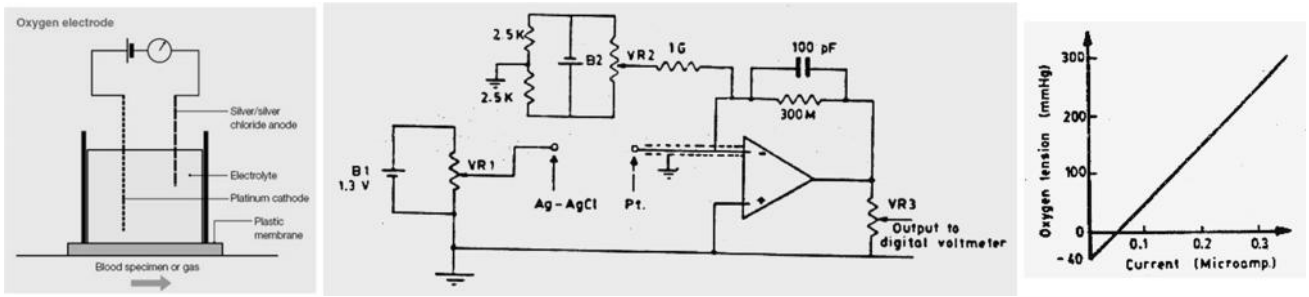
<u>Μέτρηση της pO_2:</u> Το Ηλεκτρόδιο pO_2 αποτελείται από μία κάθοδο Λευκοχρύσου και μία άνοδο Ag/AgCl, εμβαπτισμένες σε ηλεκτρολυτικό.

Το βασικά χρησιμοποιούμενο ηλεκτρόδιο pO_2 [29], αποτελείται από μία κάθοδο Λευκοχρύσου και μία άνοδο Ag/AgCl, εμβαπτισμένες σε ηλεκτρολυτικό διάλυμα και περιβαλλόμενες από μία μεμβράνη πολυπροπυλενίου. Το ηλεκτρόδιο συνδυάζεται με ένα ηλεκτρόδιο αναφοράς. Το οξυγόνο από το αίμα, διαχέεται μέσω της μεμβράνης στο ηλεκτρολυτικό διάλυμα και ανάγεται στην κάθοδο, ενώ στην άνοδο οξειδώνεται ο άργυρος:

$$O_2 + 2H_2O + 4e^- \rightarrow 4\,OH^-$$

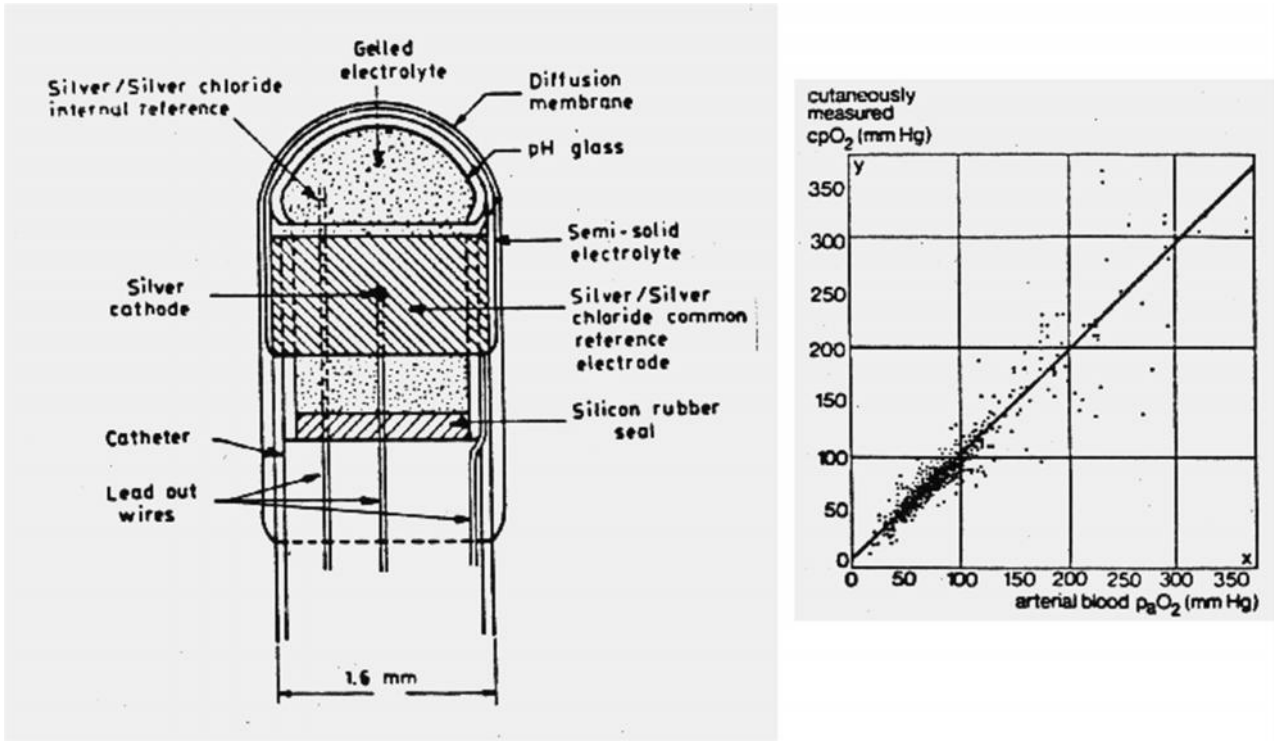
$$4\,A \;\; \circledR \; 4A^{+} + 4e^-$$

Το παραγόμενο ρεύμα είναι ανάλογο της μερικής πίεσης οξυγόνου και ο χρόνος απόκρισης είναι πολύ μικρός (<1 s). Για μηδενική pO_2, διέρχεται ένα μικρό ρεύμα, της τάξης του 0.5 μA, χαρακτηριστική σταθερά του συγκεκριμένου ηλεκτροδίου. Το λαμβανόμενο ρεύμα, είναι της τάξης των 20 pA/mm Hg και, κατά συνέπεια, απαιτούνται ενισχυτές χαμηλού θορύβου, χαμηλού ρεύματος υψηλής σύνθετης αντίστασης εισόδου ενισχυτές, οι οποίοι βασίζονται σε τελεστικούς ενισχυτές με FET. Τα ηλεκτρόδια Clark, αναγεννώνται με καθαρισμό τους με σπόγγο, εμβαπτισμένο σε διάλυμα 10% NH_4OH.



Εικόνα 8.55 *Από αριστερά: Ηλεκτρόδιο pO_2, τυπικός Ενισχυτής Ρεύματος, χρησιμοποιούμενος σε συνδυασμό με το ηλεκτρόδιο pO_2 και η χαρακτηριστική καμπύλη ενισχυτή ρεύματος ηλεκτροδίου pO_2 [2], [24].*

<u>Συνδυασμένη μέτρηση pO_2 και pCO_2:</u> Για τη διαδερμική in vivo μέτρηση των pO_2 και pCO_2, χρησιμοποιούνται συνδυασμένα μικροηλεκτρόδια, μέσα σε καθετήρα 5F, δηλαδή διαμέτρου 1.65 mm. Το συνδυασμένο ηλεκτρόδιο περιλαμβάνει ένα ηλεκτρόδιο pH υάλου, με εσωτερικό ηλεκτρόδιο αναφοράς Ag/AgCl και με ζελατινοποιημένο ηλεκτρολύτη ($NaHCO_3$ & NaCl) καλυμμένο με μία μεμβράνη διάχυσης πολυστυρενίου στην κορυφή, μέσω του οποίου μετράται η pCO_2.



Εικόνα 8.56 *Συνδυασμένο ηλεκτρόδιο pO_2 και pCO_2 . Τομή επιδερμικού ανιχνευτή οξυγόνου και ο συσχετισμός τηριακής και «επιδερμικής» μερικής πίεσης οξυγόνου, σε 500 νεογνά, στους 44 °C [30].*

Ένα ηλεκτρόδιο αργύρου, διαμέτρου περίπου 0.2 mm αποτελεί την κάθοδο του ηλεκτροδίου pO_2 και pCO_2, ενώ ένα ηλεκτρόδιο Ag/AgCl αποτελεί το κοινό ηλεκτρόδιο αναφοράς. Όταν η διάταξη αυτή έρχεται σε επαφή με το αίμα, υδρατμοί, O_2 και CO_2 διαχέονται μέσω της μεμβράνης.

Η τάση του ηλεκτροδίου υάλου ως προς το εσωτερικό ηλεκτρόδιο αναφοράς (δηλαδή του pH-μετρου), είναι μέτρο της pCO_2, ενώ το ρεύμα ανάμεσα στην κάθοδο Ag και του κοινού ηλεκτροδίου Ag/AgCl, είναι μέτρο της pO_2 και pO_2. Η διάταξη έχει σχετικά μεγάλους χρόνους απόκρισης (> 2 min).

Διαδερμική μέθοδος μέτρησης της pO_2: Η μέτρηση της pO_2 είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί έμμεσα, μετρώντας το διαχεόμενο, μέσω των ιστών και του δέρματος, οξυγόνου, το οποίο προέρχεται από τα αρτηρίδια. Η μέτρηση γίνεται με ένα ηλεκτρόδιο τύπου Clark, θερμαινόμενο με ενσωματωμένη αντίσταση, στους 44 °C.
Το ηλεκτρόδιο έχει διάμετρο 14 - 15 mm, διαθέτει κάθοδο χρυσού διαμέτρου 4-5 mm και άνοδο Ag/AgCl, εμβαπτισμένα σε διάλυμα KCl (pH 10) και καλυπτόμενα από μεμβράνη Mylar. Η αντιστοιχία της αρτηριακής paO2 και της διαδερμικής pcO2 μερικής πίεσης στούς 44 °C, είναι 1:1, όμως, μόνον για ασθενής με καλή περιφερική κυκλοφορία και υπόκειται σε επιδράσεις αλλαγών άλλων φυσιολογικών παραμέτρων. Συνεπώς, η μέθοδος είναι δυνατόν να υποκαταστήσει τη δειγματοληψία αρτηριακού αίματος, μόνον υπό όρους [Eberhardt & Mindt, 1976].

Οι Αυτόματοι αναλυτές αερίων αίματος: Οι αναλυτές αερίων αίματος (blood gas analyser), σχεδιάζονται ώστε να μετρούν pH, pO_2 και pCO_2 από ένα μόνο δείγμα πλήρους αίματος, όγκου 25 - 250 μl, σε χρόνο της τάξης του 1 min. Συνήθως οι μετρήσεις γίνονται μέσω τριών διαφορετικών ανιχνευτών, συνδεδεμένων σε ξεχωριστούς ενισχυτές υψηλής σύνθετης αντίστασης, σχεδιασμένους κατάλληλα, ώστε να λειτουργούν ικανοποιητικά στην καθεμία περιοχή μετρήσεων. Τα ηλεκτρόδια ελέγχονται θερμοστατικά, μέσω ιδιαίτερου κυκλώματος, το οποίο επίσης ελέγχει και την υγρασία των αερίων βαθμονόμησης. Μία αντλία κενού παρέχει δυνατότητες αναρρόφησης και έκπλυσης για τα ηλεκτρόδια, ενώ για τη βαθμονόμηση χρησιμοποιούνται αέρια γνωστής μερικής πίεσης O_2 και CO_2 και ρυθμιστικά διαλύματα γνωστού pH. Οι αναλυτές αερίων αίματος, υπολογίζουν επιπλέον τις τιμές του ολικού CO_2, του $-HCO_3$ και της αλκαλικής περίσσειας (base excess, BE):

$$C_2 + H_2O \rightarrow H_2C_3$$

και

$$H_2C_3 \rightarrow {}^{+}H + {}^{-}HC_3$$

με σταθερά ισορροπίας k:

$$k = [{}^{+}H]\,[{}^{-}HC_3]/[H_2C_3]$$

Επειδή $[-HCO_3] = 0.03\ pCO_2$ (αριθμητικά) και $pH = -\log[H^+]$, συνεπάγεται ότι:

$$p = p + \log\{[{}^{-}HC_3]|0.03\,p\,CO_2\}$$

όπου pK = 6.11 στούς 37 °C.

Το συνολικό CO_2 υπολογίζεται από τη σχέση:

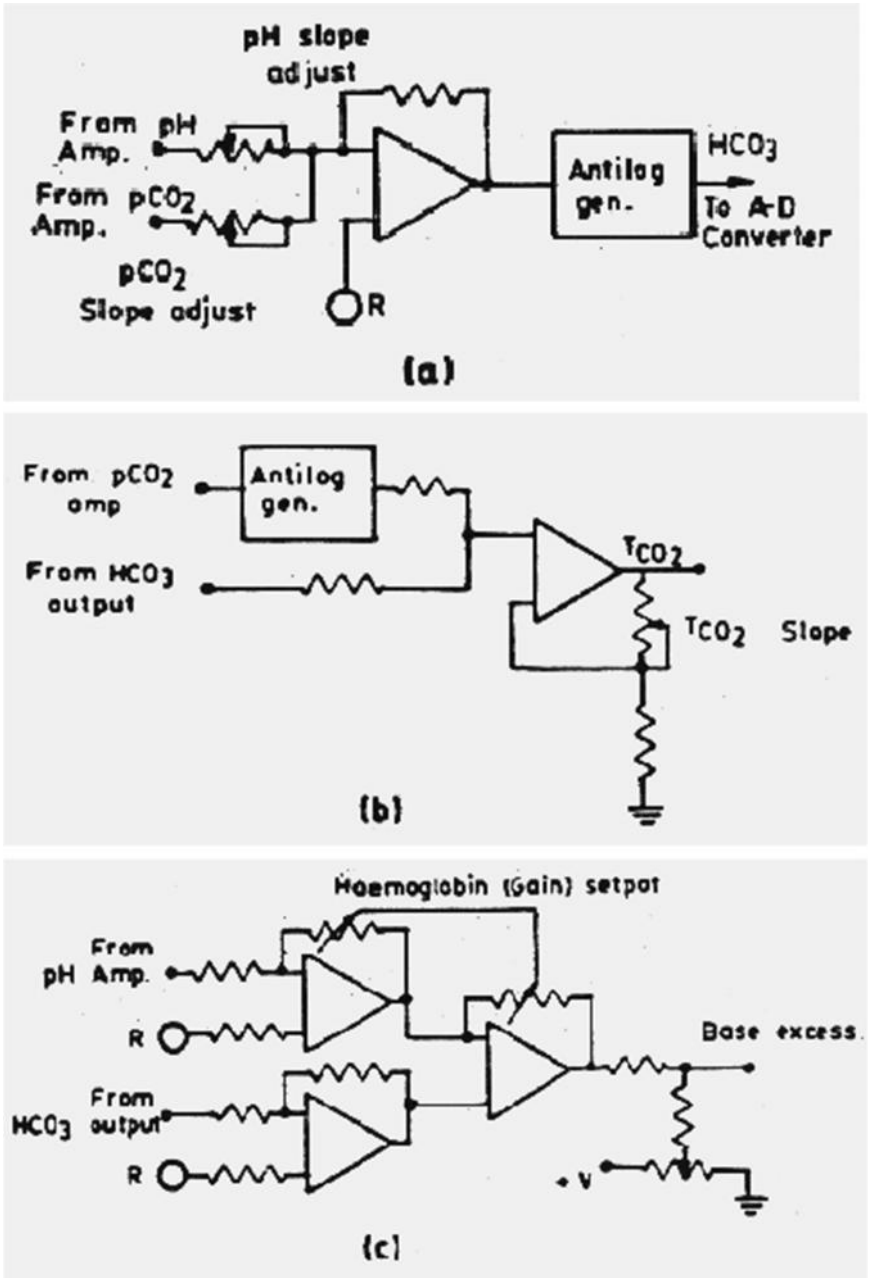
$$[{}^{-}HC_3] + 0.03pC_2 = T\,C_2$$

όπου TCO_2 το ολικό CO_2 σε mmol/l.

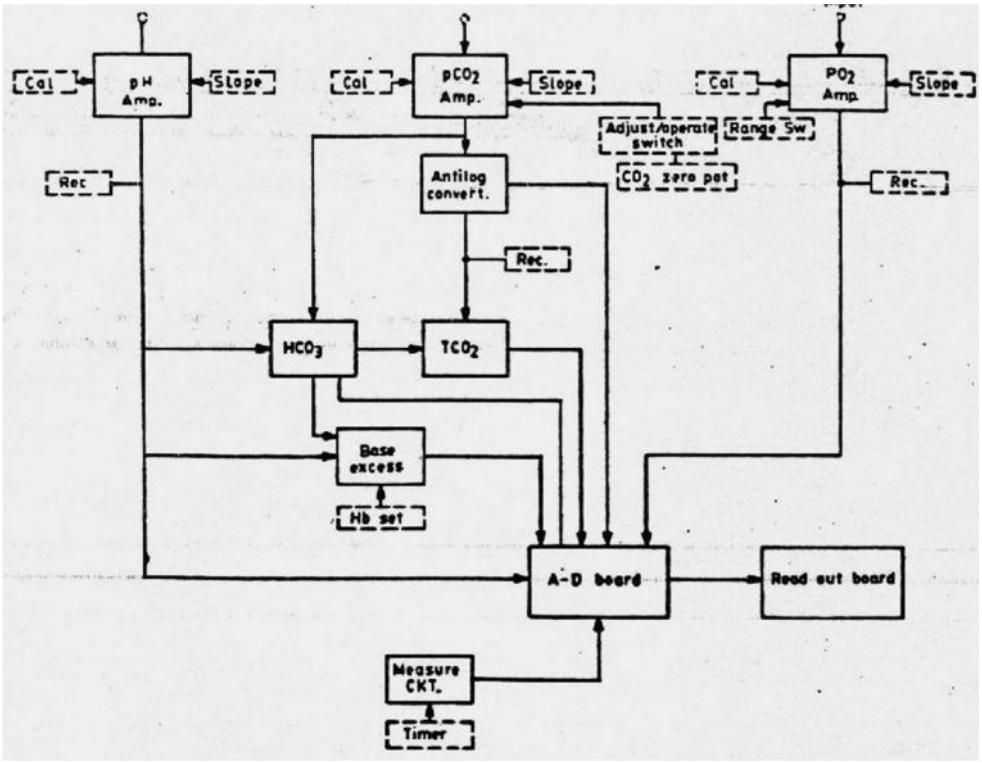
Η αλκαλική περίσεια (BE) υπολογίζεται από τον ακόλουθο τύπο [Siggaard - Andersen, 1963]:

$$B = (1 - 0.0143H)x\,[{}^{-}HC_3] - (9.5 + 1.63H)x\,(7.4 - p\ 0 - 24$$

όπου Hb είναι η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης στο υπό εξέταση δείγμα. Η αλκαλική περίσσεια αντιπροσωπεύει τα χιλιοστο-γραμμοϊσοδύναμα (mVal) οξέος ή βάσης, τα οποία απαιτούνται ανά λίτρο αίματος, ώστε να αποκατασταθεί pH = 7.400, στους 37 °C, με pCO_2 = 40 mm Hg.

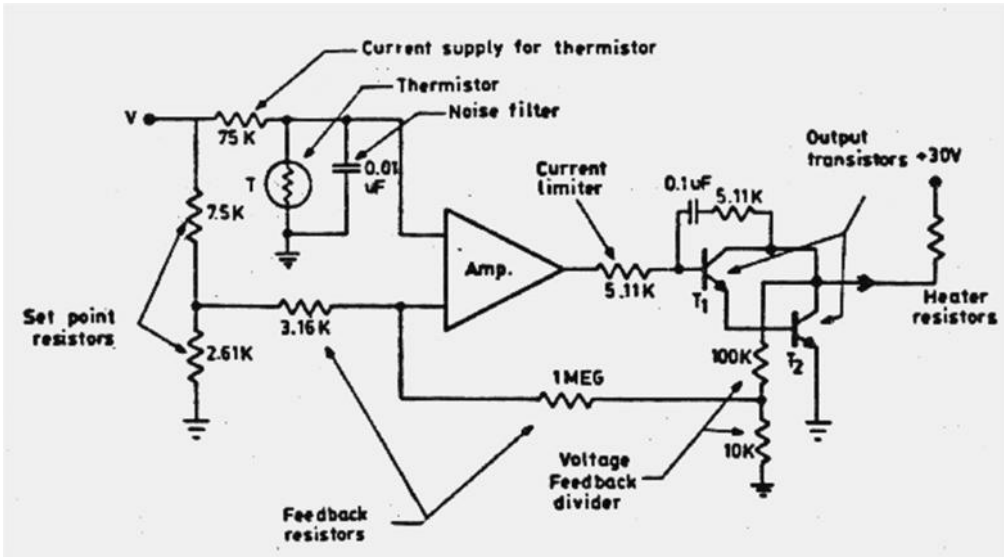


Εικόνα 8.57 *Διάγραμμα κυκλωμάτων για τον υπολογισμό των: a) συγκέντρωση -HCO_3 b) συγκέντρωση ολικού CO_2 c) αλκαλική περίσσεια (base excess) [2].*

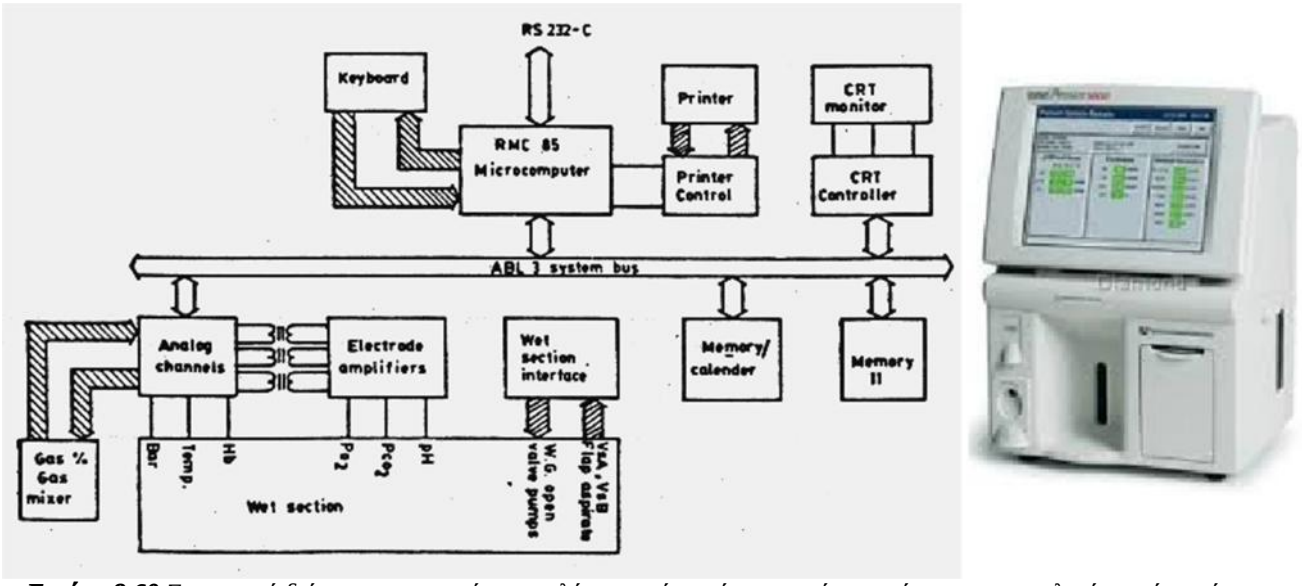


Εικόνα 8.58 *Σχηματικό διάγραμμα πλήρους αναλυτή αερίων αίματος [23].*

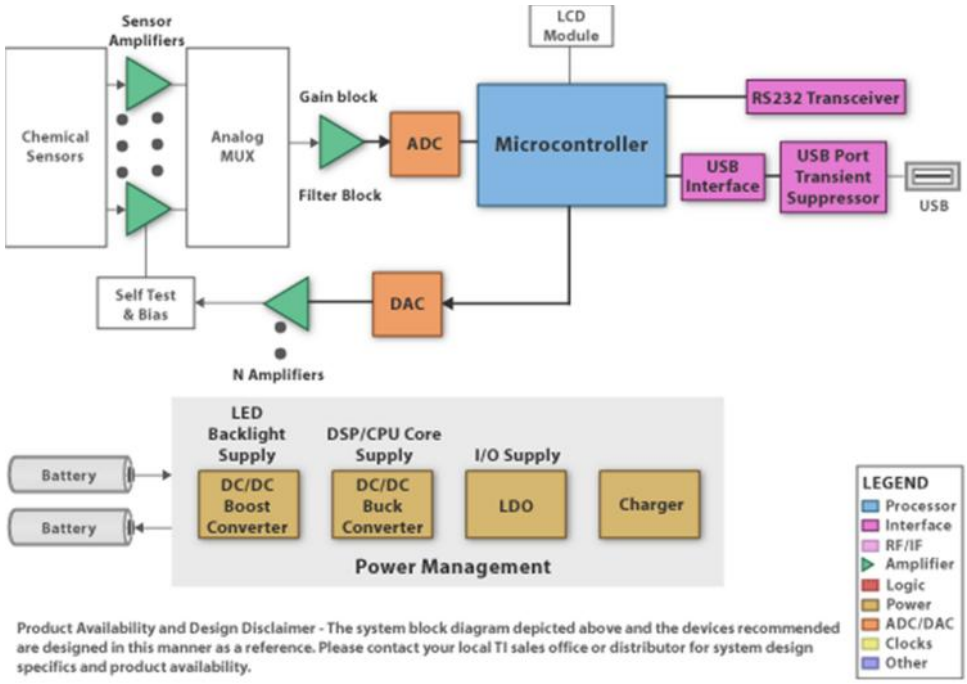
Ο ηλεκτρονικός υπολογισμός της συγκέντρωσης του -HCO_3, γίνεται ως ακολούθως: Οι έξοδοι των ενισχυτών των ανιχνευτών pH και pCO_2, πολλαπλασιάζονται με κατάλληλες σταθερές και οδηγούνται στην είσοδο ενός αθροιστή, η έξοδος του οποίου οδηγείται σε αντιλογαριθμική γεννήτρια, σε μετατροπέα A/D και τελικά σε display της συγκέντρωσης του -HCO_3. Με ανάλογο τρόπο υπολογίζεται η συγκέντρωση ολικού CO_2, με την άθροιση των σημάτων συγκέντρωση του -HCO_3 και pCO_2. Τέλος, για τον υπολογισμό της αλκαλικής περίσσειας, η έξοδος του pH αντιστρέφεται ενισχυόμενη συναρτήσει της τιμής της αιμοσφαιρίνης (Hb) του δείγματος. Επίσης, αντιστρέφεται το σήμα της συγκέντρωσης του -HCO_3 και τα δύο σήματα οδηγούνται σε αθροιστή με μετατροπέα A/D και σε κατάλληλο display. Οι εμπορικά διατιθέμενοι αυτόματοι αναλυτές αερίων αίματος, χρησιμοποιούν τα ίδια βασικά αισθητήρια και κυκλώματα και οι διαφορές τους περιορίζονται στο βαθμό αυτοματοποίησης και την τεχνική προσαγωγής του δείγματος στα ηλεκτρόδια. Όλοι οι σύγχρονοι αναλυτές, ελέγχονται από μικροεπεξεργαστές.



Εικόνα 8.59 *Κύκλωμα ελέγχου θερμοκρασίας για τον θερμοστατούμενο θάλαμο των ηλεκτροδίων αναλυτή αερίων αίματος [23].*



Εικόνα 8.60 *Σχηματικό διάγραμμα του τμήματος ελέγχου ενός από τους πρώτους σύγχρονους αναλυτές αερίων αίματος [31].*



Εικόνα 8.61 *Σχηματικό διάγραμμα ενός σύγχρονου φορητού Αναλυτή Αερίων Αίματος [40] κατάλληλου για παρακλίνιες εξετάσεις (PoCT).*

8.7. Οι Ανοσοπροσδιορισμοί και η Οργανολογία τους

Αναλύσεις Ανταγωνιστικής Σύνδεσης: Οι αναλύσεις ανταγωνιστικής σύνδεσης, βασίζονται:

- Στον μερικό κορεσμό ενός ειδικού παράγοντα σύνδεσης π.χ. αντισώματος, συνδεομένης πρωτεΐνης, πρωτεΐνης υποδοχέα ιστού κλπ., από την ουσία την οποία επιχειρούμε να ανιχνεύσουμε.
- Στον ανταγωνισμό της υπό ανίχνευση ουσίας, με μία «σημασμένη» με κάποιο τρόπο, χημικά όμοια ή ταυτόσημη ουσία, για τη κατάληψη των διαθέσιμων θέσεων της «συνδέουσας» ουσίας.

Η διαφορά στον βαθμό κορεσμού, από την υπό ανίχνευση ουσία ή η διαφορά στην έκταση του ανταγωνισμού, με τη σημασμένη ουσία, για την κατάληψη των διαθέσιμων θέσεων, αποτελεί τη βάση για τον ποσοτικό προσδιορισμό της υπό ανίχνευση ουσίας.

Αν ο ανταγωνισμός ανάμεσα σε σημασμένη και μη σημασμένη ουσία, γίνεται ταυτόχρονα, μέχρι την επίτευξη ισορροπίας μαζών, η τεχνική ονομάζεται κορεσμός ισορροπίας. Όμως, η διαδικασία είναι δυνατόν να γίνει σε δύο διαδοχικές φάσεις, η πρώτη εκ των οποίων περιλαμβάνει τη σύνδεση της μη σημασμένης και η δεύτερη της σημασμένης ουσίας. Σε αυτή την περίπτωση, για να εξαλειφθεί ή να ελαχιστοποιηθεί ο ταυτόχρονος ανταγωνισμός, η αντίδραση τερματίζεται πριν επιτευχθεί ισορροπία ανάμεσα στη σημασμένη και μη σημασμένη ουσία και η τεχνική ονομάζεται ανάλυση ανισορροπίας ή διαδοχικός κορεσμός [41], [42].

Στη πράξη, οι περισσότερες αναλύσεις ανταγωνιστικής σύνδεσης, είναι του τύπου κορεσμού ισορροπίας. Ο διαδοχικός κορεσμός χρησιμοποιείται όταν υπάρχουν σοβαρά προβλήματα ευαισθησίας ή μεγάλες διαφορές στη συγγένεια της σημασμένης και μη σημασμένης ουσίας.

Κορεσμός Ισορροπίας: Οι αναλύσεις ανταγωνιστικής σύνδεσης, περιλαμβάνουν τέσσερις συνιστώσες:

- Την υπό ανίχνευση ουσία (P).
- Τη σημασμένη ουσία (P*).
- Τον ειδικά συνδέοντα παράγοντα (Q).
- Το υλικό το οποίο θα διαχωρίσει το P* σε ελεύθερο και πρσδεδεμένο.

Το κρίσιμο αναλυτικό βήμα, είναι η επικράτηση ισορροπίας ανάμεσα στα P, P* και Q. Η αντίδραση υπόκειται στον γενικό νόμο δράσης των μαζών. Στην απλούστερη περίπτωση, όπου όλα τα σημεία σύνδεσης του Q έχουν την ίδια συγγένεια για τα P και P*, η αντίδραση σχηματισμού του συμπλόκου, μπορεί να εκφρασθεί με τον τύπο:

$$[P + P^*] + [Q] \underset{k2}{\overset{k1}{\Leftrightarrow}} [P \quad + P^*Q]$$

[P + P*]: η συνδυασμένη μοριακή συγκέντρωση (μοριακότητα) του μείγματος ιχνηθετημένης και μη υπό ανίχνευση ουσίας.
[Q]: η μοριακότητα του ειδικού παράγοντα σύνδεσης.
[PQ + P*Q]: η συνδυασμένη μοριακότητα των συμπλόκων του παράγοντα σύδεσης και της ιχνηθετημένης και μή υπό ανίχνευση ουσίας.
k1: σταθερά σύνδεσης.
k2: σταθερά διάστασης.

Για να επιτύχουμε μία ευαίσθητη μέθοδο ανίχνευσης, η ταχύτητα σύνδεσης πρέπει να είναι σημαντικά μεγαλύτερη από την ταχύτητα διάστασης, εφόσον η χρησιμότητα της μεθόδου εξαρτάται από την έκταση του σχηματισμού του συμπλόκου, με βάση τις μοριακότητες των αντιδραστηρίων στο μείγμα αντίδρασης.

Εφόσον η μοναδική μεταβλητή στη μέθοδο είναι η P (δηλαδή, η μη ιχνηθετημένη υπό ανίχνευση ουσία), η ποσότητα του συμπλόκου P*Q θα είναι αντιστρόφως ανάλογη προς την αρχική μοριακή συγκέντρωση του P και θα αντανακλά τη μείωση του λόγου P*/P, αυξανομένου του [P]. Οι υπό μέτρηση ποσότητες είναι, είτε η P*Q, είτε η P*, είτε και οι δύο, ώστε να προσδιορισθούν τα ποσά συνδεδεμένης (B) και ελεύθερης (F) και τα ποσοστά τους (B/F), όπως π.χ. φαίνεται παρακάτω:

$$[P + P^*] + Q \Leftrightarrow [P \quad + P^*Q]$$

Η Ευαισθησία της Μεθόδου: Υπάρχουν διάφοροι τύποι τεχνικών εξισορρόπησης, οι οποίες διακρίνονται μεταξύ τους από διαφορές στις συγκεντρώσεις των συνδετικων παραγόντων, οι οποίοι χρησιμοποιούνται στο μείγμα. Όταν αυτοί οι παράγοντες εξετασθούν κάτω από το πρίσμα της βελτιστοποίησης της ευαισθησίας, διακρίνονται τρεις διαφορετικές μέθοδοι, μολονότι υπάρχουν και κάποιες ενδιάμεσες εναλλακτικές δυνατότητες:

- Η πρώτη δυνατότητα είναι, να τείνει η συγκέντρωση της ιχνηθετημένης ουσίας προς το μηδέν και να μπορεί κατά συνέπεια να θεωρηθεί ως ασήμαντη για την κινητική της αντίδρασης. Η συγκέντρωση της συνδέουσας ουσίας επιλέγεται έτσι, ώστε να προσδένεται το 33% της

ιχνηθετημένης ουσίας, όταν η δόση της μη ιχνηθετημένης ουσίας είναι μηδέν (δηλαδή για δείγμα αρνητικό) και συνεπώς, ο λόγος συνδεδεμένης (B) προς ελεύθερη (F) προς σύνδεση ουσίας, να είναι 1:2.

- Η δεύτερη δυνατότητα είναι, να καθορίζεται ο λόγος της συγκέντρωσης της ιχνηθετημένης ουσίας προς την αραίωση της συνδέουσας ουσίας, σε 4:3. Σε αυτή την περίπτωση, ανεξάρτητα από την αντίδραση, λόγω των γενικών νόμων δράσης των μαζών, ο λόγος B/F θα είναι πάντα 1:1, δηλαδή το ποσοστό της συνδεμένης ουσίας θα είναι 50%. Η διαφορά με την προηγούμενη περίπτωση είναι ότι η συγκέντρωση της ιχνηθετημένης ουσίας είναι σημαντική.
- Η τρίτη δυνατότητα χαρακτηρίζεται από μεγάλη συγκέντρωση της συνδέουσας ουσίας και μέτρια περίσσεια της ιχνηθετημένης ουσίας, ώστε η μέθοδος να υφίσταται κορεσμός της συνδέουσας ουσίας, ακόμη και για μηδενική δόση της μη ιχνηθετημένης (υπό ανίχνευση) ουσίας.

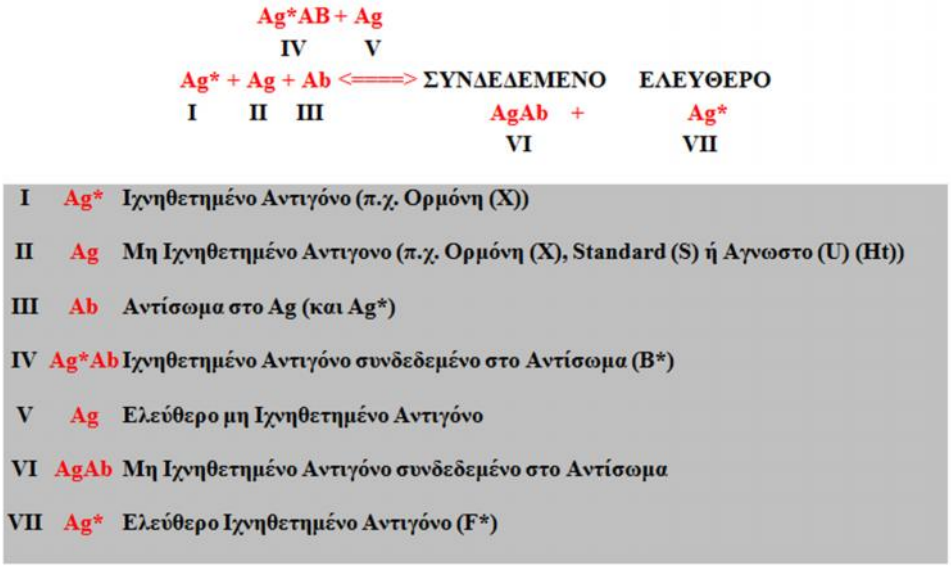
Οι πρώτες δύο μέθοδοι είναι κατάλληλοι για την ανίχνευση εξαιρετικά χαμηλών συγκεντρώσεων, απαιτούν, όμως, υψηλή ειδική ραδιενέργεια του ιχνηθέτη. Η τρίτη μέθοδος χρησιμοποιείται, όταν αναμένονται σχετικά υψηλές συγκεντρώσεις της υπό ανίχνευση ουσίας ή όταν η ειδική ραδιενέργεια του ιχνηθέτη είναι μικρή, π.χ. όταν χρησιμοποιείται το ισότοπο Τρίτιον.

Μία άλλη διαφορά ανάμεσα στις τρεις αυτές μεθόδους, είναι ο βαθμός κορεσμού των θέσεων σύνδεσης της συνδέουσας ουσίας, οι οποίες υπάρχουν σε μηδενική δόση της υπό ανίχνευση ουσίας. Ο βαθμός κορεσμού της συνδέουσας ουσίας μεταβάλλεται διαφορετικά σε κάθε μία από τις περιγραφείσες μεθόδους, αυξανομένης της δόσης (συγκέντρωσης) της υπό ανίχνευση ουσίας, επηρεάζοντας τη μορφή της καμπύλης απόκρισης:

- Στην πρώτη: από 0 μέχρι σχεδόν 100%
- Στην δεύτερη: από 67% μέχρι σχεδόν 100%
- Στην τρίτη: από 95% μέχρι σχεδόν 100%

Ραδιοανοσολογικοί Προσδιορισμοί: Όλες οι μέθοδοι Ραδιοανοσολογικού Προσδιορισμού (Radioimmunoassay/Immuno Radiometric Assay, RIA/IRMA) βασίζονται στην παρατήρηση, ότι χαμηλές συγκεντρώσεις αντισωμάτων απέναντι στην (αντιγενική) ορμόνη ινσουλίνη, είναι δυνατόν να ανιχνευτούν, από την ικανότητά τους να προσδένουν ιχνηθετημένη με I131 ινσουλίνη [43].

Άγνωστες συγκεντρώσεις αντιγόνου, είναι δυνατόν να προσδιορισθούν, αξιοποιώντας την παρατήρηση, ότι τα ιχνηθετημένα μόρια ορμόνης (Ag*I) ανταγωνίζονται χημικά με τα μη ιχνηθετημένα μόρια ορμόνης (AgII) (είτε standards (S) είτε υπό ανίχνευση δείγματα (U)), για τις θέσεις σύνδεσης επί των αντισωμάτων (AbIII) [44].



Εικόνα 8.62 *Ραδιοανοσολογικός Προσδιορισμός*

Περαιτέρω, η μέθοδος απαιτεί ταυτόσημη βιοχημική συμπεριφορά του standard και του αγνώστου, όσον αφορά στην ικανότητά τους να απομακρύνουν ιχνηθετημένα αντιγόνα, από ένα ανοσο - σύμπλοκό τους με το αντίσωμα (Ag*AbIV), αλλά διαφορετική συμπεριφορά του ιχνηθέτη και του αγνώστου ή standard αντιγόνου.

Όταν προστίθενται αυξανόμενες ποσότητες του μη ιχνηθετημένου αντιγόνου (AgII), οι περιορισμένες θέσεις σύνδεσης του αντισώματος (AbIII) υφίστανται προοδευτικά κορεσμό και το αντίσωμα μπορεί να προσδένει λιγότερο από το ιχνηθετημένο αντιγόνο (Ag*I). Το διάλυμα αντισώματος (αντιορός) αραιώνεται, ώστε να επιτρέψει περίπου στο 50% της δόσης του ιχνηθετημένου Ag*I, να προσδεθεί, όταν απουσιάζει μη ιχνηθετημένο standard ή άγνωστο αντιγόνο. Μετά από μία επώαση των τριών ουσιωδών συνιστωσών (Ag*I, AgII και AbIII), τα σύμπλοκα αντιγόνου - αντισώματος, ή τα συνδεδεμένα αντιγόνα (Ag*AbIV και AgAbVI) διαχωρίζονται από τα ελεύθερα αντιγόνα (AgV και Ag*VII) και μετράται η ραδιενέργεια της μιας ή και των δύο φάσεων.

Βασική Κινητική της RIA: Είναι γενικά αποδεκτό, ότι η αντίδραση, η οποία περιγράφτηκε, φθάνει σε κατάσταση ισορροπίας, κατά τη διάρκεια της διαδικασίας επώασης, σύμφωνα με τον τύπο:

$$A \quad + A \underset{k2}{\overset{k1}{\Leftrightarrow}} A$$

όπου k1 είναι η σταθερά σύνδεσης και k2 η σταθερά διάστασης. Σύμφωνα με τον νόμο δράσης των μαζών:

$$K[A \ ][A \ ] = [A \quad]$$

Σε κατάσταση ισορροπίας, ο λόγος του συνδεδεμένου αντιγόνου (B), προς το ελεύθερο αντιγόνο (F) είναι:

$$B/F = [A \quad]/[A \ ]$$

όπου οι αγκύλες συμβολίζουν μοριακότητες (συγκεντρώσεις).

Κάτω από τις συνθήκες ενός πειράματος RIA, οι συνιστώσες [Ag] και [Ab], συνδέονται με την σταθερά ισορροπίας K, γιατί:

$$[A \ ] = [A \quad - A \quad]$$

όπου Agi είναι η αρχική συγκέντρωση του αντιγόνου, και

$$[A \ ] = [A \quad - A \quad]$$

όπου Abi είναι η αρχική συγκέντρωση του αντισώματος. Έτσι, ο λόγος συνδεδεμένου προς ελεύθερο αντιγόνο, μπορεί να αναδιαταχθεί, ώστε:

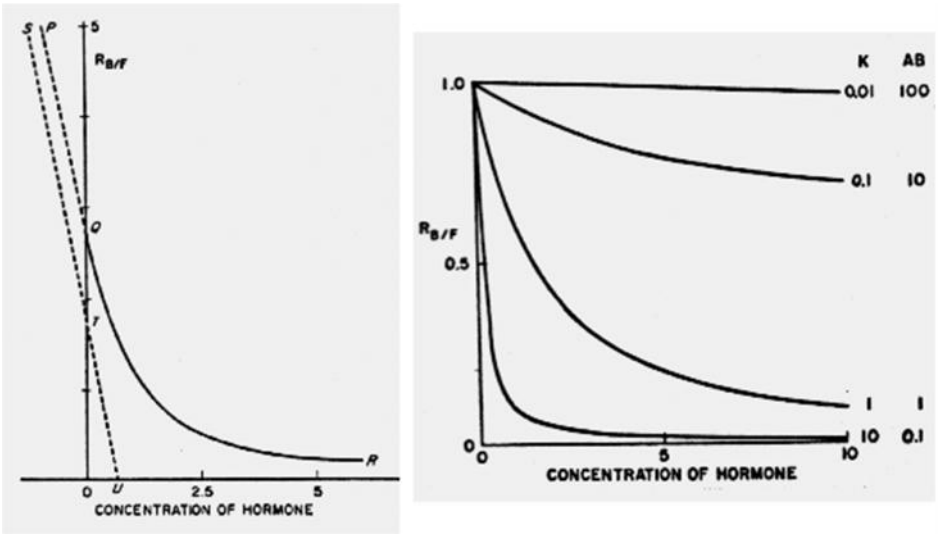
$$B/F\,[A \quad - A \quad] = [A \quad]$$

Συνδυάζοντας, καταλήγουμε στην παρακάτω εξίσωση:

$$(B/F)^2 + (B/F)[1 + K \quad - K \quad] - K \quad = 0$$

Η εξίσωση αυτή παριστά μία υπερβολή, καθώς η σχέση μεταξύ B/F και της συγκέντρωσης του αντιγόνου, περιγράφεται από την καμπύλη PQR η οποία προσεγγίζει, στο άνω άκρο, μια ασύμπτωτο STU, η κλίση της οποίας είναι -K. Οι αλλαγές στον λόγο B/F, είναι ανάλογες σε αλλαγές της συγκέντρωσης του συνδεδεμένου αντιγόνου, με σταθερά αναλογίας την -K.

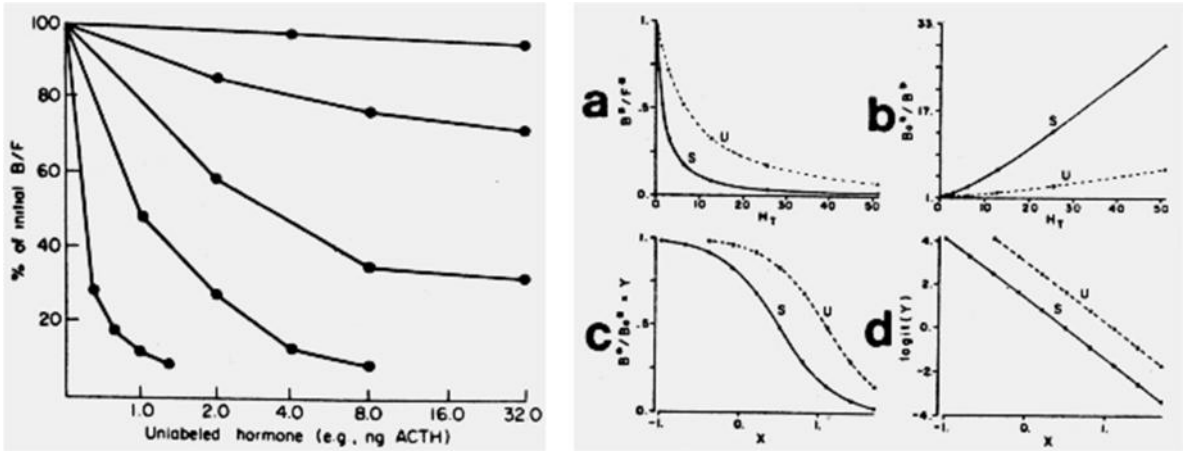
Ο λόγος του συνδεδεμένου αντισώματος (B) προς το ελεύθερο ιχνηθετημένο αντιγόνο (F), δηλαδή το B/F μειώνεται, καθώς η συγκέντρωση του μη ιχνηθετημένου αντιγόνου (AgII) αυξάνεται. Για τον λόγο αυτό, μια αλλαγή στο B/F μεγιστοποιείται, όταν η συγκέντρωση του αντιγόνου είναι μικρή, συγκρινόμενη με τη συγκέντρωση του αντισώματος. Στο Q, B/F = K[Abi] και στο T, B/F = K[Abi] - 1.



Εικόνα 8.63 *Αριστερά: Σχέση μεταξύ του λόγου B/F και της συγκεντρώσεως του μη ιχνηθετημένου αντιγόνου Δεξιά: Επίδραση της σταθεράς ισορροπίας αντιγόνου, στην ευαισθησία της RIA (θεωρητική καμπύλη) [45].*

Αλλαγές στη σταθερά ισορροπίας του αντισώματος K, επηρεάζει την ευαισθησία της μεθόδου [45], στην οποία έχουν χαραχτεί καμπύλες, με διαφορετικές, αυθαίρετες, τιμές του K. Σύμπλοκα τα οποία αντιδρούν με την ίδια θέση αντισώματος, αλλά σε διαφορετικά ενεργειακά επίπεδα, θα δώσουν διαφορετικές καμπύλες αραίωσης, οι οποίες δεν είναι ούτε όμοιες, ούτε παράλληλες, σε λογαριθμική κλίμακα.

Το φαινόμενο της αυξανομένης κλίσης των καμπυλών B/F, στις χαμηλές συγκεντρώσεις, αποδίδεται στις αμφισθενείς ιδιότητες των αντισωμάτων. Είναι δυνατόν να αυξηθεί η ευαισθησία σε μία RIA, αν χρησιμοποιηθεί αυτό το τμήμα της καμπύλης. Υπάρχουν τέσσερες διαδεδομένες γραφικές μέθοδοι, για την ανάλυση δεδομένων RIA [46].



Εικόνα 8.64 *Αριστερά: Μεταβολή της κλίσης καμπυλών με διάφορους αντιορούς, απέναντι στο ίδιο αντιγόνο [60]. Δεξιά: Τέσσερες δυνατές γραφικές μέθοδοι ανάλυσης δεδομένων RIA. Παρουσιάζονται θεωρητικές καμπύλες για ένα standard (S) και ένα άγνωστο (U), το 1/4 της ανοσοβιολογικής ενεργότητας του standard, χρησιμοποιώντας μια σειρά παραμέτρους, οι οποίες ορίσθηκαν προηγουμένως. a) B*/F* συναρτήσει του Ht, b) Bo*/B* συναρτήσει του Ht. c) B*/Bo* = Y συναρτήσει του X, d) ln[Y/1-Y] συναρτήσει του X [46].*

Εκτίμηση της Αξιοπιστίας της Μεθόδου: Η Ακρίβεια της μεθόδου ορίζεται ως η έκταση κατά την οποία μία δεδομένη ομάδα μετρήσεων του ιδίου δείγματος συμφωνούν με τον μέσο όρο, αυτής της ομάδας, δηλαδή, το μέγεθος της διακύμανσης, στην εκτίμηση του μη ιχνηθετημένου αντιγόνου (AgII) [46].

Η Ακρίβεια εξαρτάται από το μέγεθος της μεταβολής του B/F, συναρτήσει των κλασματικών μεταβολών της συγκεντρώσεως του αντιγόνου (AgII) και είναι ανεξάρτητη από τη σταθερά χημικής συγγένειας K. Η μέγιστη ακρίβεια επιτυγχάνεται, όταν η συγκέντρωση [Ab] του αντισώματος είναι επαρκώς

υψηλή, ώστε να καταστήσει το γινόμενο K[Ab] >> B/F και το B ≈ [Ab]. Όταν μετρώνται υψηλές συγκεντρώσεις ορμονών, απαιτείται μάλλον μέγιστη ακρίβεια, παρά μέγιστη ευαισθησία.

Η Ευαισθησία της μεθόδου ορίζεται ως η ελάχιστη ποσότητα μη ιχνηθετημένου αντιγόνου (AgII), η οποία είναι δυνατόν να ανιχνευθεί [46], ή εναλλακτικά, ορίζεται ως η κλίση της καμπύλης απόκρισης (σε διάφορες περιοχές συγκεντρώσεων).

Για να επιτευχθεί υψηλή ευαισθησία, συνιστάται η χρήση αραιώσεων αντιορών, τέτοιων ώστε να συνδέεται περίπου το 50% της ελάχιστης ποσότητας του ιχνηθετημένου αντιγόνου (Ag*I), απουσία μη ιχνηθετημένου αντιγόνου (AgII). Η βέλτιστη συγκέντρωση των αντισωμάτων στη μέθοδο, ή η τελικά χρησιμοποιούμενη αραίωση, ονομάζεται τιτλοδότης. Αυτή είναι δυνατόν να προσδιορισθεί, μετρώντας την ικανότητα διαδοχικών αραιώσεων αντιορών να συνδέσουν μία ελάχιστη (ίχνη) ποσότητα ιχνηθετημένου αντιγόνου (Ag*I). Έχει, τέλος, αποδειχθεί, ότι η ευαισθησία είναι δυνατόν να αυξηθεί, αν προστεθεί το ιχνηθετημένο αντιγόνο Ag*I), μετά από μία προ - επώαση του μη ιχνηθετημένου αντιγόνου και του αντισώματος.

Ένα από τα μεγάλα πλεονεκτήματα της RIA, έναντι των άλλων κλινικών διαδικασιών, είναι η υψηλή ευαισθησία, η οποία είναι αποτέλεσμα της φύσης της αλληλεπίδρασης αντιγόνου - αντισώματος. Λόγω αυτής της ευαισθησίας, η RIA μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό συγκεντρώσεων της τάξης των μg, ng ή και pg.

Η Ειδικότητα της μεθόδου ορίζεται ως η έκταση της έλλειψης αλληλεπιδράσεων, από ουσίες διαφορετικές από την υπό ανίχνευση ουσία [46]. Η ειδικότητα του αντισώματος για το αντιγόνο επηρεάζεται από:

- Την ετερογένεια, δηλαδή την απουσία καθαρά ειδικών αντισωμάτων.
- Αντιδράσεις διασταύρωσης με άλλα αντιγόνα ή μεταβολικά κλάσματα, τα οποία καταλαμβάνουν ανοσοενεργά σημεία.
- Τυχόν αλληλεπιδράσεις της αντίδρασης αντιγόνου - αντίσωμα, οφειλόμενες στην παρουσία ουσιών μικρού μοριακού βάρους, οι οποίες είναι δυνατόν να μεταβάλλουν το περιβάλλον της αντίδρασης.

Ο όρος «μη ειδική σύνδεση» αναφέρεται στην ποσότητα Ag*I, τη συνδεδεμένη στις πρωτεΐνες του πλάσματος ή του ορού, απουσία αντισώματος (AbIII). Αυτή είναι δυνατόν να προσδιορισθεί μέσω μέτρησης ενός «κενού» (blank) με κάθε σειρά, συνήθως ορών οι οποίοι αποδεδειγμένα δεν περιέχουν την υπό ανίχνευση ουσία. Το πρόβλημα των υψηλών τιμών «κενών» τα οποία δεν μπορούν να παρακαμφθούν, αποτελούν ένα από τα σοβαρότερα προβλήματα στις μεθόδους RIA.

Τέλος, ο κύριος παράγοντας ο οποίος επηρεάζει την επαναληψιμότητα της μεθόδου, είναι η διαφορά στις επιμέρους τεχνικές υλοποίησης της ίδιας λειτουργίας. Αυτή είναι δυνατόν να περιορισθεί σε λιγότερο του 5%, χωρίς δυσκολίες, στα περισσότερα συστήματα RIA. Για τη διαπίστωση της επαναληψιμότητας, απαιτείται ο πολλαπλός προσδιορισμός τιμής του ιδίου πλάσματος.

Οργανολογία της RIA: Στη συνέχεια θα περιγραφούν οι βασικότερες διατάξεις, μέσω των οποίων είναι δυνατόν να πραγματοποιούνται Ραδιοανοσολογικοί Προσδιορισμοί (RIA).

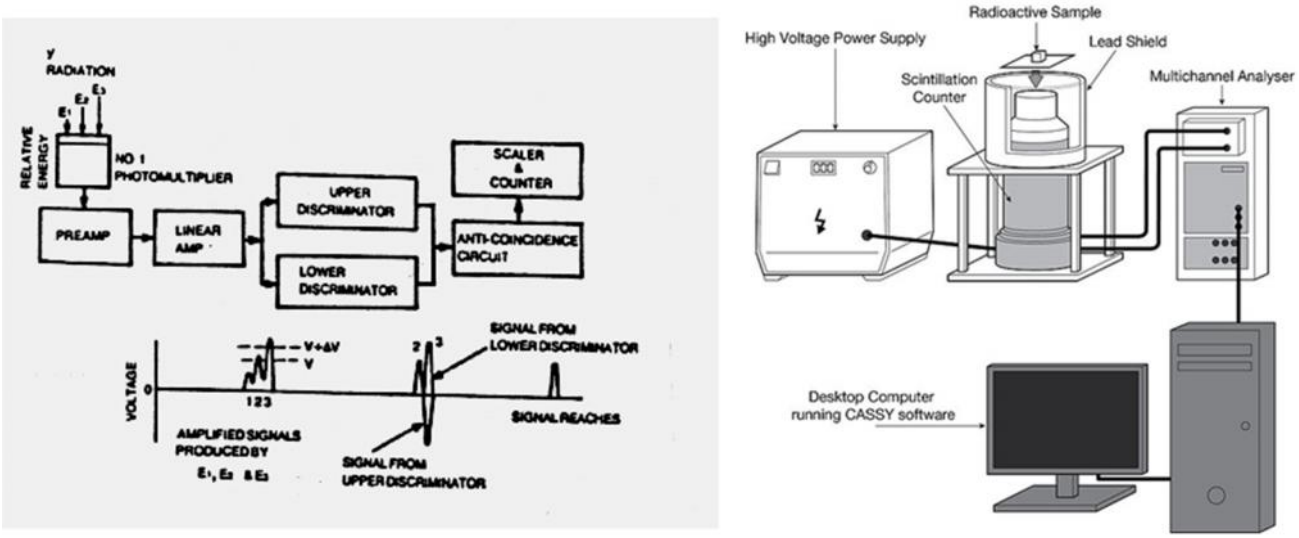
Απαριθμητής Σπινθηρισμών: Ένας σπινθηριστής είναι μία κρυσταλλική ένωση, η οποία παράγει σπινθηρισμούς ορατού ή υπεριώδους φωτός, όταν απορροφά ιοντίζουσες ακτινοβολίες. Στις περιπτώσεις αυτές, ο αριθμός των δευτερογενών φωτονίων φθορισμού, είναι ανάλογος της ενέργειας της πρωτογενούς ιοντίζουσας ακτινοβολίας. Οι σπινθηρισμοί οφείλονται στην επανασύνδεση και αποδιέγερση των ηλεκτρονίων των ιόντων και των διηγερμένων ατόμων, τα οποία παράγονται κατά μήκος της διαδρομής των πρωτογενών φωτονίων. Οι σπινθηρισμοί είναι πολύ μικρής χρονικής διάρκειας και ανιχνεύονται μέσω φωτοπολλαπλασιαστού, ο οποίος παράγει ένα παλμό για κάθε φωτόνιο. Ένας σπινθηριστής κρύσταλλος, συνήθως NaI, συνδυσμένος με ένα φωτοπολλαπλασιαστή, αποτελούν έναν απαριθμητή σπινθηρισμών (scintillation counter) [2]. Οι ακτινοβολίες γ δεν είναι δυνατόν να ανιχνευθούν άμεσα σε ένα φθορίζον υλικό, διότι οι ακτινοβολίες γ δεν διαθέτουν μάζα αδρανείας ή φορτίο. Η ενέργεια της ακτινοβολίας γ, πρέπει πρώτα να μετατραπεί σε κινητική ενέργεια ηλεκτρονίων, τα οποία παρέχονται από τα άτομα του κρυσταλλικού πλέγματος του σπινθηριστή. Έτσι, η ικανότητα μετατροπής του σπινθηριστή, θα είναι ανάλογη του αριθμού των ηλεκτρονίων (ηλεκτρονική πυκνότητα), τα οποία διατίθενται για αλληλεπιδράσεις με την ακτινοβολία γ.

Λόγω της υψηλής ηλεκτρονικής πυκνότητας, του υψηλού ατομικού αριθμού και της υψηλής παραγωγής σπινθηρισμων, ένα κατάλληλο υλικό είναι το NaJ(Th), με προσμίξεις Θουλίου.

Για τη μέτρηση σωματιδίων β, χρησιμοποιούνται κρύσταλλοι ανθρακενίου. Επειδή οι κρύσταλλοι είναι υγροσκοπικοί, συνήθως σφραγίζονται σε μία θήκη αλουμινίου, με ένα γυάλινο παράθυρο, σε επαφή με την είσοδο (πρόσωπο) του φωτοπολλαπλασιαστή.

Για μετρήσεις in vitro, το δείγμα τοποθετείται σε ένα «πηγαδάκι» μέσα στον κρύσταλλο (well type counter) και ο κρύσταλλος καλύπτεται με ανακλαστικό υλικό, εκτός από το γυάλινο παράθυρο σύνδεσης με τον φωτοπολλαπλασιαστή. Για να μειωθεί το υπόβαθρο θορύβου (background counts), το σύστημα κρυστάλλου - φωτοπολλαπλασιαστή, τοποθετείται σε κυλινδρικό θώρακα από μόλυβδο.

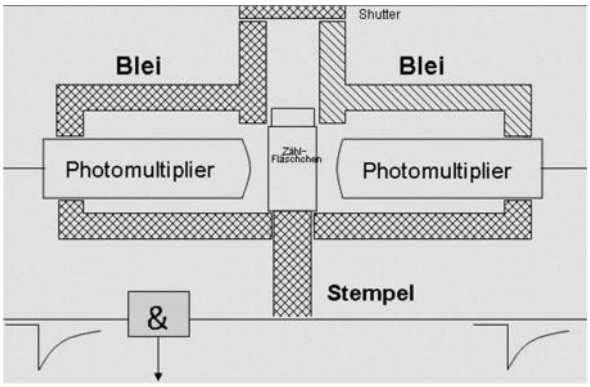
Τα φασματόμετρα ακτινοβολιών γ είναι δυνατόν να περιλαμβάνουν μία οθόνη, στην οποία να παρουσιάζεται οπτική ένδειξη του φάσματος του ισοτόπου. Παρέχονται μέσα (π.χ. συγκριτές τάσης) επιλογής του παραθύρου απαρίθμησης, μέσω της ρύθμισης των διευκρινιστών και βοηθήματα για την επιλογή της κατάλληλης υψηλής τάσης, το κατώφλιο του αναλυτή ύψους παλμών, το εύρος του (των) διαύλου (-ων), το κέρδος του ενισχυτή, τη σταθερά χρόνου κλπ.



Εικόνα 8.65 *Αριστερά: Σχηματικό διάγραμμα ενός γ - counter [2]. Δεξιά: Απαριθμητής Σπινθηρισμών ως Φασματόμετρο Ακτίνων γ. Scintillation counter as a spectrometer, Manticorp*
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Scintillation_counter_as_a_spectrometer.jpg

Για τη βαθμονόμηση των απαριθμητών σπινθηρισμών, χρησιμοποιούνται ισότοπα 125I, 57Co, 59Fe, 22Na κλπ. Τέλος, είναι δυνατόν να περιληφθούν αυτόματα συστήματα αλλαγής δειγμάτων, μονάδες επεξεργασίας δεδομένων, εκτυπωτές κλπ.

Απαριθμητές Σπινθηρισμών Υγρού: Δείγματα τα οποία περιέχουν ασθενή β - ραδιοϊσότοπα, όπως 3H και 14C, είναι δυνατόν να μετρηθούν αποτελεσματικά, μέσω μείξης του δείγματος, με έναν υγρό σπινθηριστή, ώστε ο τελευταίος να βρίσκεται σε εξαρετικά στενή επαφή με τα εκπεμπόμενα μικρής εμβέλειας ηλεκτρόνια. Η μέτρηση πραγματοποιείται με έναν φωτοπολλαπλασιαστή διαμέτρου μιας ίντσας (25.4 mm). Το σύμπλοκο το οποίο περιέχει τη ραδιενεργό πηγή, διαλύεται σε Τολουόλιο ή Ξυλένιο, στο οποίο προστίθεται ένας πρωτογενής και ένας δευτερογενής σπινθηριστής, ο οποίος αυξάνει το ύψος του παλμού, δρώντας ως μετατοπιστής του μήκους κύματος εκπομπής. Ο (Οι) φωτοπολλαπλασιαστής (-ες) τοποθετείται (-ούνται) έτσι ώστε να εφάπτεται (-ονται) με το φιαλίδιο το οποίο περιέχει το δείγμα και το μείγμα σπινθηρισμού (scintillation cocktail) και έτσι, η μέτρηση πραγματοποιείται με τη μεγαλύτερη δυνατή ευαισθησία.



Εικόνα 8.66 *Απαριθμητής Σπινθηρισμών Υγρού με 2 Φωτοπολλαπλασιαστές. Bernd Kopka, https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Scintillation_counter#/media/File:Aufbau_Fl%C3%BCssigszintillationsz%C3%A4hler.png*

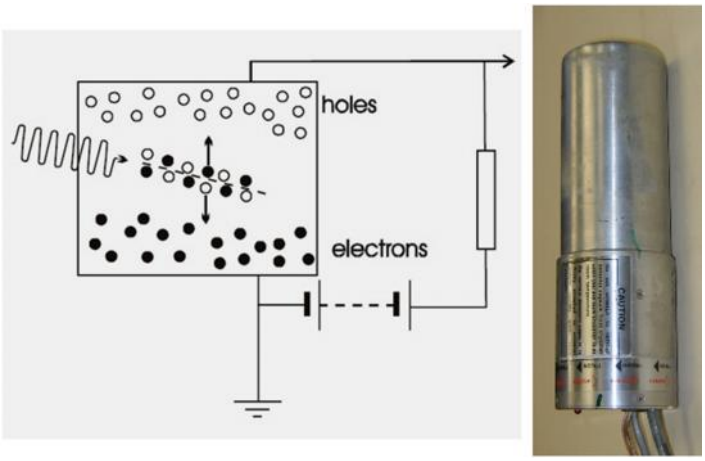
Οι φωτοπολλαπλασιαστές, οι οποίοι χρησιμοποιούνται στους απαριθμητές σπινθηρισμών υγρού, αποτελούν μία πηγή αστάθειας, λόγω της μεταβολής του κέρδους, συναρτήσει της θερμοκρασίας, του ρεύματος του φωτοπολλαπλασιαστή και τυχόν αιφνίδιες μεταβολές του τελευταίου, καθώς και λόγω φαινομένων γήρανσης της φωτοκαθόδου [2]. Απαιτούνται συνεπώς συστήματα σταθεροποίησης, όπως λυχνίες εκκενώσεων και LED, για τη σταθεροποίηση του κέρδους του φωτοπολλαπλασιαστή μέσω της ρύθμισης της υψηλής τάσης ή του κέρδους των προενισχυτών. Για παράδειγμα, LED GaAsP, παράγουν φωτεινούς παλμούς αναφοράς για τον φωτοπολλαπλασιαστή και το κύκλωμα υψηλής τάσης, ελέγχεται μέσω ενός αντίστοιχου κυκλώματος ανάδρασης.

Ανιχνευτές Ημιαγωγών: Η φασματομετρία ακτινοβολίας γ, δηλαδή η χρήση του γεγονότος ότι οι ενέργειες των εκπεμπομένων φωτονίων, είναι χαρακτηριστικές για κάθε ραδιοϊσότοπο, βασίζεται συνήθως στη χρήση ανιχνευτών ημιαγωγών, δηλαδή Γερμανίου (Ge) και Πυριτίου (Si). Ο ανιχνευτής Γερμανίου είναι ο πιο διαδεδομένος. Στις πρώτες εφαρμογές ανιχνευτών Ge, χρειάζονταν εξισορρόπηση Li, δηλαδή κρυστάλλους Ge(Li), για τα υπολοιπόμενα φορτία, τα οφειλόμενα σε προσμίξεις. Σήμερα παράγεται Ge υψηλής καθαρότητας και δεν απαιτείται πια εξισορρόπηση [2].

Και οι δύο τύποι ανιχνευτών, χρησιμοποιούνται σε θερμοκρασίες υγρού Αζώτου (77 °K), όπου ο θερμικά επαγόμενος ηλεκτρονικός θόρυβος, είναι αποδεκτά χαμηλός. Οι περισσότεροι κατασκευαστές έχουν αναπτύξει και φορητούς ανιχνευτές, οι οποίοι διαθέτουν ένα μικρό δοχείο Dewar (thermos), χωρητικότητας 0.5 - 2.0 l, για την αποθήκευση υγρού Αζώτου, επαρκούς για 24 h. Ενώ στούς ανιχνευτές Ge(Li), η θερμοκρασία πρέπει να διατηρείται στους 77 °K συνεχώς, στους ανιχνευτές καθαρού Ge, επιτρέπεται να θερμανθούν σε θερμοκρασία δωματίου, χωρίς να υποστούν βλάβη. Συνεπώς, μπορούν να μεταφέρονται και να φυλάσσονται εκτός χρήσης ευκολώτερα.

Όταν η ακτινοβολία γ απορροφάται από την ευαίσθητη περιοχή του ανιχνευτή, η εναποτιθεμένη ενέργεια προωθεί ηλεκτρόνια κατά πλάτος του ενεργειακού χάσματος (band gap) και ο αριθμός των ζευγών ηλεκτρόνια – οπές τα οποία παράγονται έτσι, είναι ανάλογος προς την απορροφειθείσα ενέργεια. Το επαγόμενο με τον τρόπο αυτό φορτίο, συλλέγεται από ένα εφαρμοζόμενο δυναμικό μερικών χιλιάδων Volts. Ένας προενισχυτής, προσαρμοσμένος πάνω στον ανιχνευτή, μετατρέπει το συλλεγόμενο φορτίο σε παλμό, ο οποίος μεταφέρεται στον κυρίως ενισχυτή.

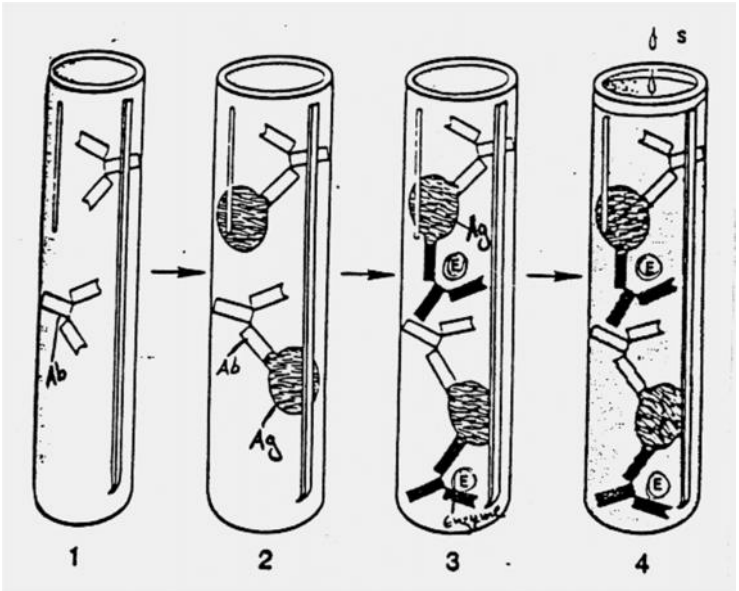
Ο κυρίως ενισχυτής ενισχύει τον παλμό και τον διαμορφώνει κατάλληλα, ώστε να μεταφερθεί σε ένα πολυδιαυλικό αναλυτή (multichannel analyser, MCA). Ο MCA διαλέγει τους παλμούς, σύμφωνα με το ύψος τους, ώστε να δώσει ένα φάσμα κατανομής ύψους παλμών, το οποίο είναι ισοδύναμο με ένα φάσμα κατανομής ενεργειών.



Εικόνα 8.67 *Σχήμα Ανιχνευτή ημιαγωγού και ανιχνευτής Ge χωρίς το Dewar με υγρό N2. Sergio Ballestrero* *https://en.wikipedia.org/wiki/Semiconductor_detector#/media/File:HPGe_detector.jpg*

Τα περισσότερα σύγχρονα φασματόμετρα ακτινοβολιών γ, χρησιμοποιούν ένα προσωπικό υπολογιστή (PC), ο οποίος ελέγχει και οδηγεί τον MCA. Ο PC παρουσιάζει το φάσμα ακτινοβολιών γ και το αποθηκεύει ή/και το επεξεργαζεται. Διατίθενται πακέτα τα οποία περιέχουν κατάλληλα interfaces και software, για την ανάλυση φασμάτων, τα οποία, υπό μορφή κάρτας, εύκολα προσαρμόζονται σε κάθε PC. Οι βασικές πληροφορίες οι οποίες λαμβάνονται είναι η ενέργεια των μεγίστων των επαρμάτων (peaks) του φάσματος, οι οποίες ταυτοποιούν το ραδιοϊσότοπο και το εμβαδόν τους, το οποίο διαιρούμενο με τον χρόνο μέτρησης, δίδει τη ραδιενέργεια του ισοτόπου (ποσοτικός προσδιορισμός).

Ανοσοενζυμικές Μέθοδοι: Στις Ανοσοενζυμικές Μεθόδους (Enzyme Immuno Assay, EIA), ένα ένζυμο, το οποίο δίδει μία αντίδραση παραγωγής χρώματος, παρουσία κάποιου υποστρώματος, συνδέεται σε ένα αντίσωμα ή σε ένα αντιγόνο, στη θέση του ραδιοϊσοτόπου στη RIA. Το ένζυμο, το οποίο χρησιμοποιείται σε τέτοιες μεθόδους, πρέπει να είναι σταθερό, στις συνθήκες αποθήκευσης και διεξαγωγής της αντίδρασης και πρέπει να έχει υψηλή ειδική ενεργότητα, δηλαδή μικρές του ποσότητες να μπορούν να προκαλούν την παραγωγή ανιχνεύσιμης ποσότητας χρώματος. Διάφορα ένζυμα έχουν χρησιμοποιηθεί, τα σπουδαιότερα από τα οποία είναι η υπεροξειδάση της αγριοραπανίδας (horseradish peroxidase), η αλκαλική φωσφατάση (alkaline phosphatase), η β - γαλακτάση (β - galactase) κλπ.

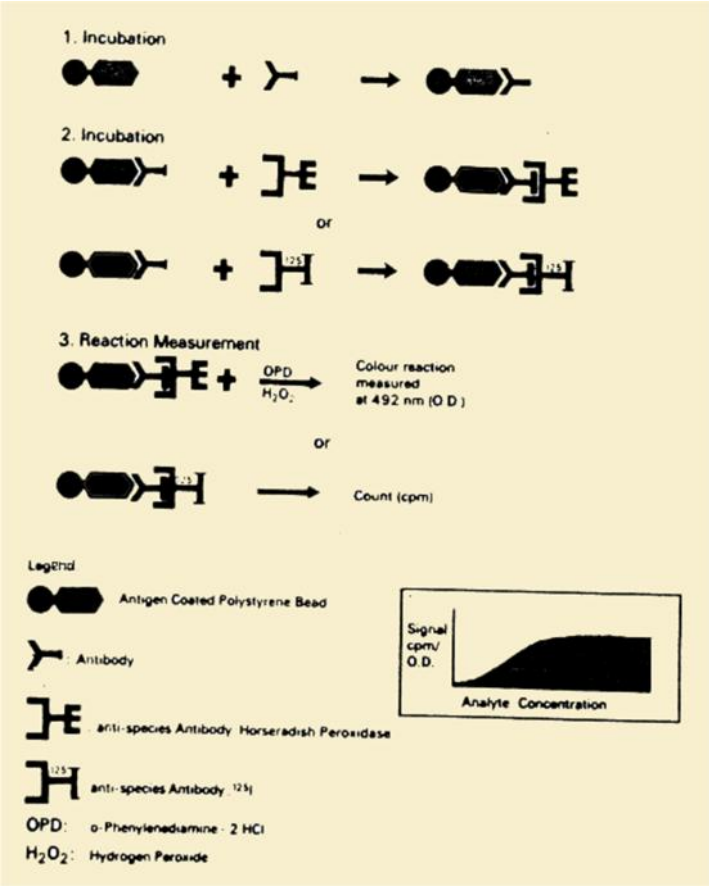


Εικόνα 8.68 *Τα βασικά βήματα μιας ανοσοενζυμικής μεθόδου. Τα υοειδή σχήματα παριστάνουν αντισώματα [47]: Βήμα 1: Το αντίσωμα Ab κολλάει στο τοίχωμα του δοχείου. Βήμα 2: Προστίθεται αντιγόνο (Ag) και αντιδρά με το Ab. Βήμα 3: Προστίθεται ένα αντιγόνο, συνδεδεμένο με ένα ένζυμο (Ab-E) και αντιδρά με το σύμπλοκο Ag-Ab. Βήμα 4: Προστίθεται ένα υπόστρωμα (S) και το αναπτυσσόμενο χρώμα μετράταται φωτομετρικά.*

Ελέγχοντας για ένα αντιγόνο (Ag), η ποσότητα του ιχνηθετημένου με ένζυμο αντισώματος (Ab*) η οποία αντιδρά με το αντιγόνο, είναι δυνατόν να προσδιορισθεί φωτομετρικά από τη συγκέντρωση του παραγομένου χρώματος, το οποίο παράγεται, όταν το ένζυμο αντιδρά με το κατάλληλο υπόστρωμα [48]. Όπως οι RIA, έτσι και οι ΕΙΑ, είναι δυνατόν να είναι αμέσου ή ανταγωνιστικού (competitive assays) τύπου. Επίσης, οι ΕΙΑ είναι δυνατόν να είναι ετερογενείς, δηλαδή η ελεύθερη και η συνδεδεμένη ποσότητα του αντιγόνου, χωρίζονται με τη χρήση μιας ειδικής μεθόδου (π.χ. επικαλυμένος σωλήνα, μέθοδος sandwich, μέθοδος διπλού αντισώματος, μέθοδος σύνδεσης σε Sephadex κλπ.) ή ομογενείς, δηλαδή το αντίσωμα χορηγείται σε περίσσεια στο δείγμα, πραγματοποιείται ποσοτική σύνδεση του αντιγόνου και χορηγείται περίσσεια ιχνηθετημένου αντιγόνου, το οποίο καταλαμβάνει τις ελεύθερες θέσεις σύνδεσης του ελεύθερου αντιγόνου. Η ενζυματική ενεργότητα του ελεύθερου αντίδρασης αντιγόνου, μετράται φωτομετρικά. Οι ετερογενείς ανοσοενζυμικές μέθοδοι καλούνται συνήθως ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbit Assay) και οι ομογενείς καλούνται EMIT (Enzyme Multiplied Immunoassay Technique) [49]. Οι ΕΙΑ και ιδιαίτερα οι ELISA, έχουν ευρύτατη διάδοση στην in vitro Διαγνωστική, λόγω της ειδικότητάς τους, της ευαισθησίας τους, της ασφάλειας, λόγω μή χρήσης ραδιοϊσοτόπων και του σχετικά λογικού κόστους τους [50], [51, [52].

Τεχνική Διπλού Αντισώματος (Sandwich Technique): Η μέθοδος αυτή αναπτύχθηκε για πρώτη φορά, ως μέθοδος καθίζησης διαλυτών συμπλόκων αντισώματος - αντιγόνου, μέσω μιας διαδικασίας διπλού αντισώματος. Το αντιγόνο τοποθετείται ανάμεσα σε δύο στρώματα αντισώματος. Η μέθοδος βασίζεται στη δυνατότητα ενός αντιγόνου, να συνδέει ταυτόχρονα δύο αντισώματα. Το πρώτο αντίσωμα, παράγεται από μία γνωστή πηγή, δηλαδή το είδος από το οποίο προέρχεται, είναι γνωστό. Το δεύτερο αντίσωμα, πρέπει να έχει την ικανότητα να κατακρημνίζει τις ανοσοσφαιρίνες του είδους από το οποίο προέρχεται το πρώτο αντιγόνο. Για παράδειγμα, αν ο αρχικός αντιορός προέρχεται από κατσίκα, τότε, απαιτείται αντίσωμα απέναντι στην ανοσοσφαιρίνη της κατσίκας. Το αρχικό αντίσωμα και το δεμένο σε αυτό αντιγόνο, κατακρημνίζεται από την ανοσοσφαιρίνη (π.χ. αντι - ανοσοσφαιρίνη κατσίκας). Το μη συνδεδεμένο αντιγόνο, δεν επηρεάζεται από το δεύτερο αντίσωμα και παραμένει στο διάλυμα. Η τεχνική sandwich, είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση είτε αγνώστου αντιγόνου, είτε αγνώστου αντισώματος [47]. Μια συνήθης εφαρμογή της μεθόδου, είναι η κάλυψη σφαιριδίων πολυστυρενίου, με το κατάλληλο αντιγόνο ή αντίσωμα, για τον έλεγχο ενός συγκεκριμένου κλινικού δείγματος. Όταν το σφαιρίδιο συνδυάζεται με το δείγμα και επωάζεται, το αντίστοιχο αντίσωμα (ή αντιγόνο) στο δείγμα, συνδέεται με το σφαιρίδιο. Οι μη συνδεδεμένοι παράγοντες, εκπλένονται. Στο επόμενο βήμα, προστίθεται το ιχνηθετημένο με ένζυμο αντίσωμα. Αν υπάρχει στο δείγμα, το υπό ανίχνευση αντίσωμα (ή αντίστοιχα αντιγόνο), διαμορφώνεται ένα σύμπλοκο: αντισώματος - αντιγόνου - αντισώματος/ενζύμου ή αντίστοιχα αντιγόνου - αντισώματος-αντιγόνου/ενζύμου (sandwich). Το μη συνδεδεμένο ένζυμο απομακρύνεται με έκπλυση. Στη συνέχεια, προστίθεται ένα κατάλληλο αντιδραστήριο (π.χ. φαινυλενδιαμίνη περιέχουσα υπόστρωμα υπεροξειδάσης του υδρογόνου), ώστε να ανιχνευθεί το επίπεδο συγκέντρωσης του συνδεδεμένου ενζύμου.

Μετά την επώαση, η χρωμογόνος αντίδραση του ενζύμου, διακόπτεται μέσω της προσθήκης οξέος (π.χ. θειϊκό οξί 1 Ν) και μετράται η μεταβολή του χρώματος, ως σήμα μεταβολής οπτικής πυκνότητας. Αυτή είναι, εντός των ορίων γραμμικότητας, ανάλογη με τη συγκέντρωση της υπο ανίχνευση ουσίας (αντιγόνου ή αντισώματος), στο δείγμα. Προφανώς, η μέθοδος "sandwich", κατάλληλα προσαρμοσμένη, εφαρμόζεται και στις RIA [53].

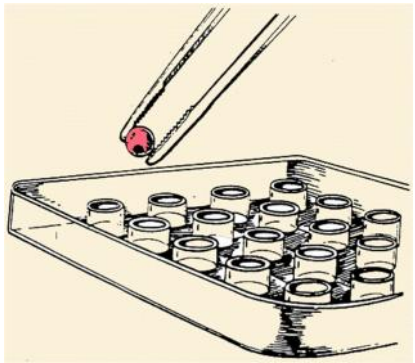


Εικόνα 8.69 *Αρχή της ανοσοενζυμικής μεθόδου τύπου "sandwich", για τον προσδιορισμό αντισωμάτων [47].*

Μέθοδος Στερεάς Φάσης: Σε αυτή την ανταγωνιστική τεχνική, ένα αντίσωμα ή αντιγόνο μετατρέπεται σε μία αδιάλυτη μορφή. Ένας τύπος μεθόδου ανίχνευσης αντιγόνου, μέσω στερεάς φάσης, χρησιμοποιεί αντίσωμα, το οποίο προσαρμόζεται φυσικά στην εσωτερική επιφάνεια του δοχείου αντίδρασης, ή σε εμβαθύνσεις σε μία πλάκα.

Μία γνωστή ποσότητα ιχνηθετημένου αντιγόνου (π.χ. συνδεδεμένου με υπεροξειδάση της αγριοραπανίδας), προστίθεται μια άγνωστη ποσότητα μη ιχνηθετημένου αντιγόνου (υπό ανίχνευση ουσία) και επωάζονται μαζί. Τα αντιδραστήρια τα οποία δεν έχουν δεσμευθεί, απομακρύνονται με έκπλυση των τοιχωμάτων. Στη συνέχεια, μετράται η ποσότητα του ιχνηθέτη - ενζύμου, στα συνδεδεμένα σύμπλοκα.

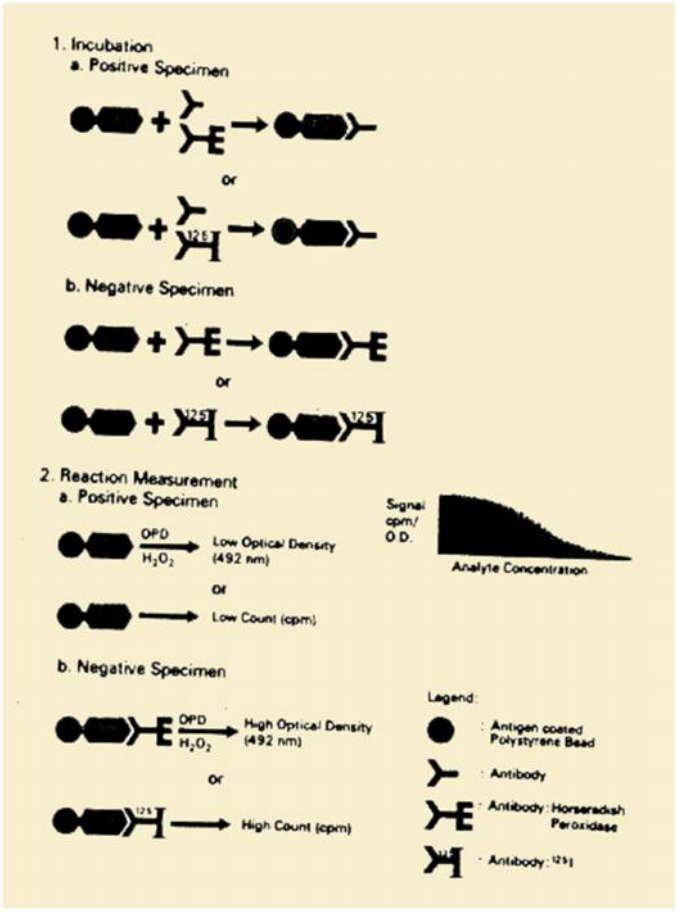
Σε μία άλλη παραλλαγή της μεθόδου, το αντίσωμα συνδέεται πάνω σε κυτταρίνη ή μέσα σε πορώδη γυάλινα σφαιρίδια. Τα γυάλινα σφαιρίδια παγιδεύουν τα μεγαλομόρια των αντισωμάτων, αλλά, επιτρέπουν την είσοδο και έξοδο μικρότερων μορίων, μέσω διάχυσης. Μετά την επίτευξη ισορροπίας το συνδεδεμένο αντιγόνο διαχωρίζεται φυγοκεντρικά από το ελεύθερο, ώστε να μετρηθεί.



Εικόνα 8.70 *Ανοσοενζυμική μέθοδος στερεάς φάσης: Ένα επικαλυμμένο με αντίσωμα γυάλινο σφαιρίδιο, προστίθεται σε κάθε «πηγαδάκι», το οποίο περιέχει δείγμα προς έλεγχο [47].*

Οργανολογία της ΕΙΑ: Οι διαθέσιμες συσκευές, οι οποίες είναι ικανές να πραγματοποιήσουν μετρήσεις απορρόφησης, σε μικρούς όγκους δειγμάτων, είναι Φασματοφωτόμετρα διαφόρων τύπων.

Κλασικά Φασματοφωτόμετρα, απλής ή διπλής δέσμης, με μικρές κυψελλίδες, όγκου 4 - 150 μl, μπορούν να χρησιμοποιηθούν, αφού εφοδιασθούν με βοηθητική διάταξη αυτομάτου πλήρωσης και εκκένωσης (flow - cell spectrophotometers). Το δείγμα μεταφέρεται από τον θάλαμο επώασης προς την κυψελίδα και μετά τη μέτρηση, απομακρύνεται από αυτή. Το τελευταίο βήμα είναι κρίσιμο και απαιτεί μεγάλη ακρίβεια, ώστε να αποφεύγονται αναμίξεις των διαδοχικών υπό ανίχνευση ορών [53].



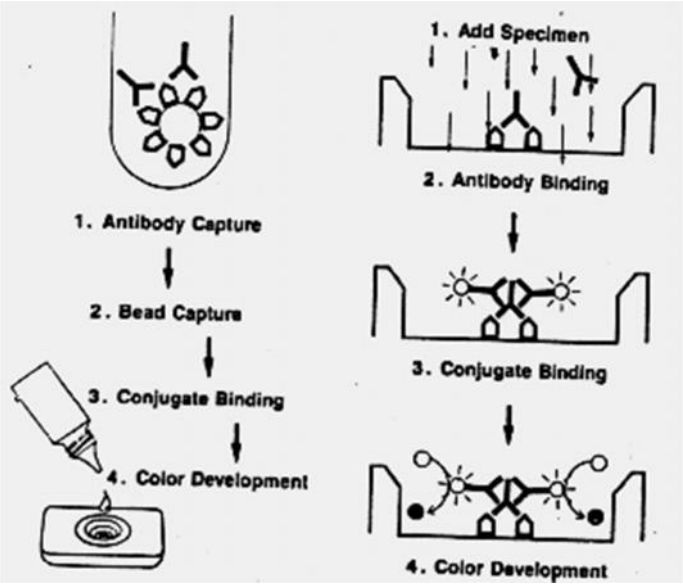
Εικόνα 8.71 *Αρχή της ανταγωνιστικής ανοσοενζυμικής μεθόδου προσδιορισμού (Competitive EIA) [47].*

Εναλλακτικά, χρησιμοποιούνται φασματοφωτόμετρα πολλών (φωτομετρικών) διαύλων, ικανών να μετρούν την απορρόφηση του περιεχομένου των «πηγαδιών» πλακών αντίδρασης (micro titer plate), κάθετα, μέσω του διαφανούς δαπέδου από πολυστυρένιο, των πλακών. Η ταχύτητα μέτρησης είναι μεγάλη, αποφεύγονται αναμίξεις γειτονικών ορών, αλλά η ακρίβεια της μέτρησης, είναι δυνατόν να επηρεασθεί, από τις οπτικές ιδιότητες του πολυστυρενίου.

Πολλές προσπάθεις έχουν γίνει, ώστε η διαδικασία της ΕΙΑ να αυτοματοποιηθεί και μάλιστα σε βάση τυχαίας προσπέλασης (Random Acces EIA Automated Analysers). Διατίθενται αυτόματοι ή ημιαυτόματοι αναλυτές, βασισμένοι σε micro plates, κάθετης ανάγνωσης φασματοφωτόμετρα και συστήματα αυτομάτου επεξεργασίας και έκπλυσης των δειγμάτων. Τα συστήματα ελέγχονται από ολοκληρωμένα πακέτα software, κατάλληλα για μια ολόκληρη ομάδα μεθόδων. Διατίθενται ως κλειστά ή ως ανοιχτά συστήματα.

Ταχείες Ανοσοενζυμικές Μέθοδοι: Προκειμένου να αναπτυχθεί η ταχύτητα, η ευαισθησία και το εύχρηστο των ΕΙΑ, αναπτύχθηκαν διάφορες ταχείες μέθοδοι, οι οποίες επιτρέπουν την πιο αποτελεσματική διαχείριση ασθενών και τον περιορισμό της διάδοσης μεταδότικών νόσων [54]. Η πρώτη απο αυτές, η Ανοσοδιήθηση, (Immunofiltration Assay) αρχικά σχεδιάσθηκε, ώστε να συγκρατεί μολυσμένα κύτταρα ή άλλους οργανισμούς, στην επιφάνεια μιας μεμβράνης με μικρο - πόρους. Ως πρώτο βήμα, μικροσφαιρίδια καλυμμένα με συνδετικό αντιδραστήριο (αντιγόνο ή αντίσωμα), αντιδρούν με το υπό έλεγχο δείγμα. Τα

σωματίδια αυτά, συλλαμβάνονται στην επιφάνεια της μεμβράνης και εκπλένονται, ώστε να απομακρυνθεί κάθε ελεύθερος παράγοντας.



Εικόνα 8.72 *Σχηματική αναπαράσταση μιας μεθόδου Ανοσοδιήθησης (αριστερά) και μιας Σημειακής Ανοσοενζυμικής μεθόδου DIB (δεξιά) [54].*

Προστίθεται ένα διάλυμα χρωμογόνου υποστρώματος και εάν υπάρχει η υπο ανίχνευση ουσία στο δείγμα τότε η μεμβράνη θα περιέχει ένα χρωματισμένο ίζημα, ενώ σε αντίθετη περίπτωση, δεν θα εμφανισθεί χρώμα [54].

Μια άλλη εξέλιξη, τέλος, στον τομέα των ΕΙΑ, ήταν η Σημειακή Ανοσοενζυμική Μέθοδος (Dot Immunobinding Assay, DIB). Στη μέθοδο αυτή, το αντιδραστήριο σύνδεσης, είναι συδεδεμένο σε μία μεμβράνη με μικρο - πόρους και το δείγμα ρέει επάνω και γύρω από αυτό. Η ροή αυτή του δείγματος, αυξάνει πολύ την ικανότητα του αντιδραστηρίου σύνδεσης, να συγκρατήσει την υπό ανίχνευση ουσία στο δείγμα. Η συζυγής σύνδεση και η ανάπτυξη του χρώματος, πραγματοποιείται όπως στην ανοσοδιήθηση.

Η μέθοδος DIB παρέχει μία σημαντική εναλλακτική προς την παραδοσιακή ΕΙΑ μεθοδολογία. Στο άμεσο μέλλον, αναμένεται ότι οι μέθοδοι DIB και άλλες τεχνολογίες ταχέων βιοχημικών προσδιορισμών (π.χ. ταινίες ξηράς χημείας), θα μεταβάλλουν σημαντικά την πρακτική της in vitro Διαγνωστικής.

Περιβαλλοντικές προφυλάξεις: Όλα τα δείγματα, οι βιολογικοί παράγοντες των αντιδραστηρίων και τα υλικά τα οποία χρησιμοποιούνται για τις μεθόδους, πρέπει να θεωρούνται ως δυνητικά μολυσματικά. Για τον λόγο αυτό, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται προσεκτικά και να διατίθενται στα απορρίματα, σύμφωνα με τις καθιερωμένες διαδικασίες ασφαλείας.

Τα εύφλεκτα υπολείμματα θα πρέπει να καίγονται και τα άφλεκτα ή υγρά κατάλοιπα, θα πρέπει να εξουδετερώνονται με π.χ. υποχλωρικό νάτριο 3%, για τουλάχιστον 30 min. Υγρά όξινα κατάλοιπα, θα πρέπει να εξουδετερώνονται προηγουμένως. Όλα τα όργανα, γυαλικά κλπ. τα οποία θα ξαναχρησιμοποιηθούν, θα πρέπει να αποστειρώνονται σε κλίβανο, για μία ώρα, στους 121 °C.

Μέθοδοι Ανοσοφθορισμού: Οι μέθοδοι αυτές είναι κατάλληλοι, για την ανίχνευση και ταυτοποίηση μικροοργανισμών ή κυττάρων, απομονωμένων από εργαστηριακά δείγματα και για την ανίχνευση ειδικών αντισωμάτων στον ορό, μετά από έκθεση σε παθογόνα μικρόβια. Η μέθοδος στηρίζεται στην προσκόλληση φθοριοχρωμάτων σε αντισώματα (Fluorescent Antibody FA). Τα φθοριοχρώματα στέλνουν δευτερογενές φως, όταν εκτεθούν σε υπεριώδη ακτινοβολία, σε κατάλληλο Μικροσκόπιο Ανοσοφθορισμού [55], [56], [57].

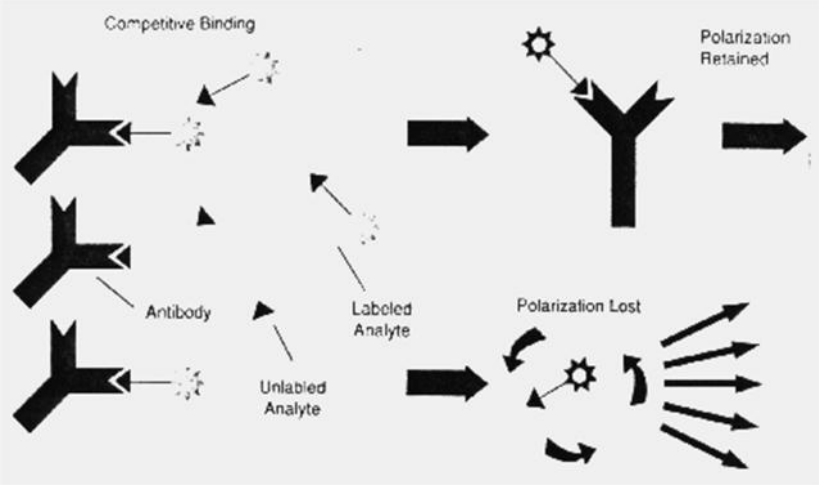
Διακρίνουμε την Άμεση Τεχνική FA, σύμφωνα με την οποία, ένα ειδικό για κάποιο μικροοργανισμό αντίσωμα, ιχνηθετείται με ένα φθοριόχρωμα και τοποθετείται σε μία αντικειμενοφόρο πλάκα, στην οποία έχουν ήδη τοποθετηθεί οι υπό ανίχνευση μικροοργανισμοί (δείγμα). Μετά από ένα σύντομο χρόνο επώασης, η περίσσεια του ιχνηθετημένου αντισώματος εκπλένεται και η αντικειμενοφόρος εξετάζεται στο μικροσκόπιο, για την ύπαρξη φθορισμού.

$$A \quad + A^{*} \Rightarrow A \; A^{*}$$

Εναλλακτικά, σύμφωνα με την Έμμεση Τεχνική FA, ένα γνωστό αντιγόνο, συνδέεται σε μία αντικειμενοφόρο, και προστίθεται ο υπό εξέταση ορός. Αν υπάρχει ειδικό αντίσωμα προς το αναφερθέν αντιγόνο, σχηματίζεται ένα σύμπλοκο. Η περίσσεια του αντισώματος, εκπλένεται από την αντικειμενοφόρο και το σχηματισμένο σύμπλοκο, καθίσταται ορατό, με την προσθήκη ιχνηθετημένου με φθοριόχρωμα ανθρώπινης αντι - ανοσοσφαιρίνης (anti - Ig) αντισώματος, στην αντικειμενοφόρο. Η αντι - ανοσοσφαιρίνη, αντιδρά με το ανθρώπινο αντίσωμα, και εμφανίζονται φθορίζουσες εστίες, όταν υπάρχουν αντισώματα, στον υπο εξέταση ορό.

$$\begin{array}{lll} & A \quad + A \quad \Rightarrow A & \\ a \quad - I_{\iota}{}^{*} + A & \Rightarrow a \quad - I_{\iota}{}^{*} A & \end{array}$$

Τέλος, μια από τις πιο ενδιαφέρουσες εξελίξεις στον χώρο της αυτοματοποιημένης Ανοσοβιολογικής in vitro Διαγνωστικής, είναι η Τεχνική του Πολωμένου Ανοσοφθορισμού (Fluorescence Polarization Immunoassay, FPIA), σε συνδυασμό με την Μικροσωματιδιακή Ανοσοενζυμική Τεχνική (Microparticle Enzyme Immunoassay, MEIA) [58].



Εικόνα 8.73 *Αρχή της Τεχνικής του Πολωμένου Ανοσοφθορισμού [58].*

Η FPIA είναι μια ανταγωνιστικά συνδέουσα μέθοδος, στην οποία το αντιγόνο/αντίσωμα, ανταγωνίζεται ένα ιχνηθετημένο με φθοριόχρωμα αντίσωμα/αντιγόνο. Η διαφορά γωνιακής ταχύτητας περιστροφής, μεταξύ μικρών και μεγάλων μορίων στο διάλυμα της αντίδρασης, προκαλεί αλλαγές στο επίπεδο πόλωσης του φθορισμού. Οι αλλαγές αυτές, είναι ανάλογες του αριθμού των σχηματισθέντων μεγαλομοριακών συμπλόκων και κατά συνέπεια, αποτελούν μέτρο της συγκέντρωσης της υπό ανίχνευση ουσίας.

Η τεχνολογία MEIA, χρησιμοποιεί για στερεά φάση, αντί της γνωστής «μπίλιας», διαμέτρου 6 mm, ένα διάλυμα μικροσωματιδίων, διαμέτρου μικρότερης από 0.5 μm. Με τον τρόπο αυτό, η ενεργός επιφάνεια επαφής, αυξάνει κατά 6500, σε σχέση με την κλασική «μπίλια». Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των απαιτουμένων χρόνων επώασης και διευκολύνει την αυτοματοποιημένη χορήγησή τους.

Η τεχνική MEIA, συνδυάζεται με την FPIA, με τη χρήση φθορισμού, ο οποίος μετράται κινητικά, σε αντίθεση με την κλασσική EIA, στην οποία η αντίδραση διακόπτεται με οξύ και πραγματοποιείται μέτρηση τελικού σημείου. Επίσης, χρησιμοποιείται αλκαλική φωσφατάση, αντί της συνήθως χρησιμοποιούμενης υπεροξειδάσης της αγριοραπανίδος. Το τελικό αποτέλεσμα του συνδυασμού των παραγόντων αυτών, είναι η σημαντική μείωση της συνολικής χρονικής διάρκειας της όλης μεθόδου, από 3 - 4 h, σε περίπου 35 min. Οι βελτιώσεις αυτές, έχουν επιτρέψει την κατασκεύή αυτόματων αναλυτών FPIA/MEIA.

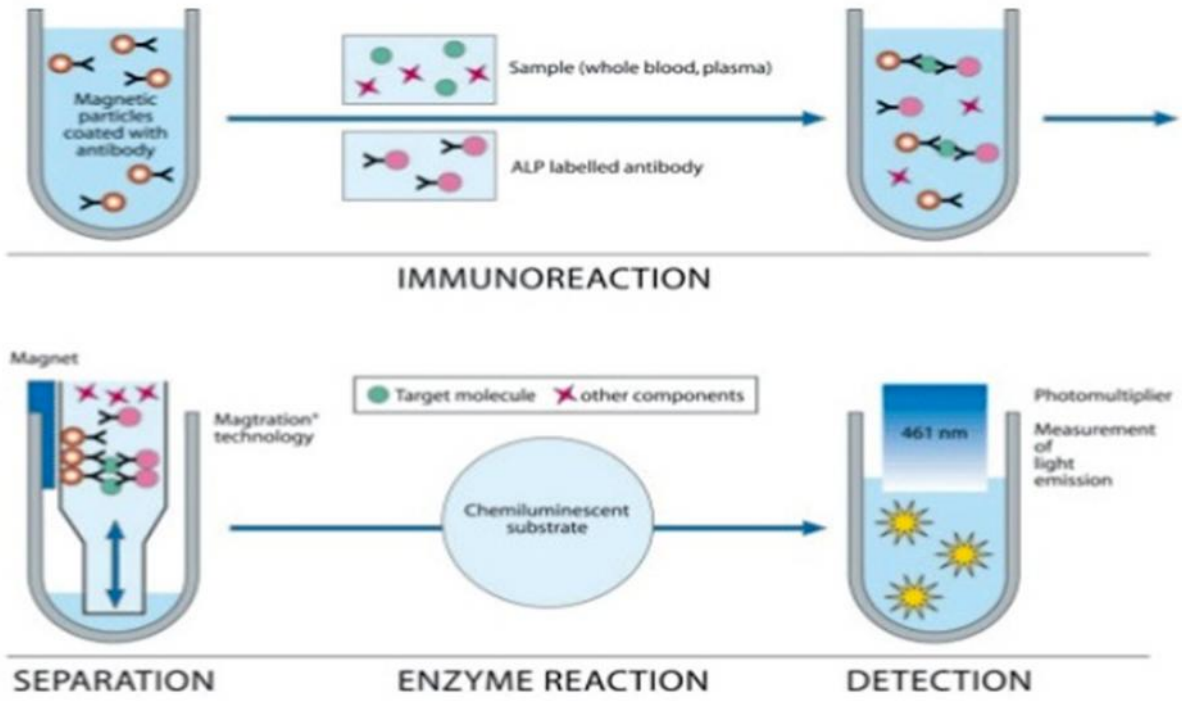
Μέθοδοι Ανοσοχημειοφωταύγειας

Η μέθοδος της Ανοσοχημειοφωταύγειας (Luminescence Immmuno Assay / Immunoluminometric Assay, LIA/ILMA), βασίζεται στην κλασική αρχή όλων των ανοσοβιολογικών μεθόδων προσδιορισμού, δηλαδή:

- Στον μερικό κορεσμό ενός ειδικού παράγοντα σύνδεσης π.χ. αντισώματος, συνδεόμενης πρωτεΐνης, πρωτεΐνη υποδοχέα ιστού κλπ., από την ουσία την οποία επιχειρούμε να ανιχνεύσουμε, είτε
- Στον ανταγωνισμό της υπό ανίχνευση ουσίας, από μία «σημασμένη» με κάποιο τρόπο, χημικά όμοια ή ταυτόσημη ουσία, για τη κατάληψη των διαθέσιμων θέσεων της «συνδέουσας» ουσίας.

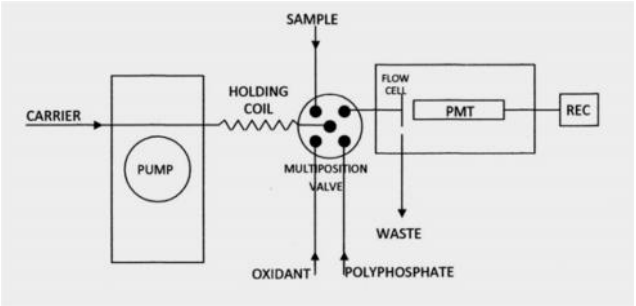
Η διαφορά στο βαθμό κορεσμού, από την υπό ανίχνευση ουσία ή η διαφορά στην έκταση του ανταγωνισμού, με τη σημασμένη ουσία, για την κατάληψη των διαθέσιμων θέσεων, αποτελεί τη βάση για τον ποσοτικό προσδιορισμό της υπό ανίχνευση ουσίας.

Η ειδοποιός διαφορά, από τις άλλες μεθόδους, είναι το είδος της σήμανσης. Ως ιχνηθέτης, χρησιμοποιείται ένα υλικό, συνήθως η ακριδίνη, το οποίο δίδει αντιδράσεις χημειοφωταύγειας, δηλαδή εκπομπής φωτεινής ακτινοβολίας, από διεγερμένα από την αντίδραση ηλεκτρόνια.



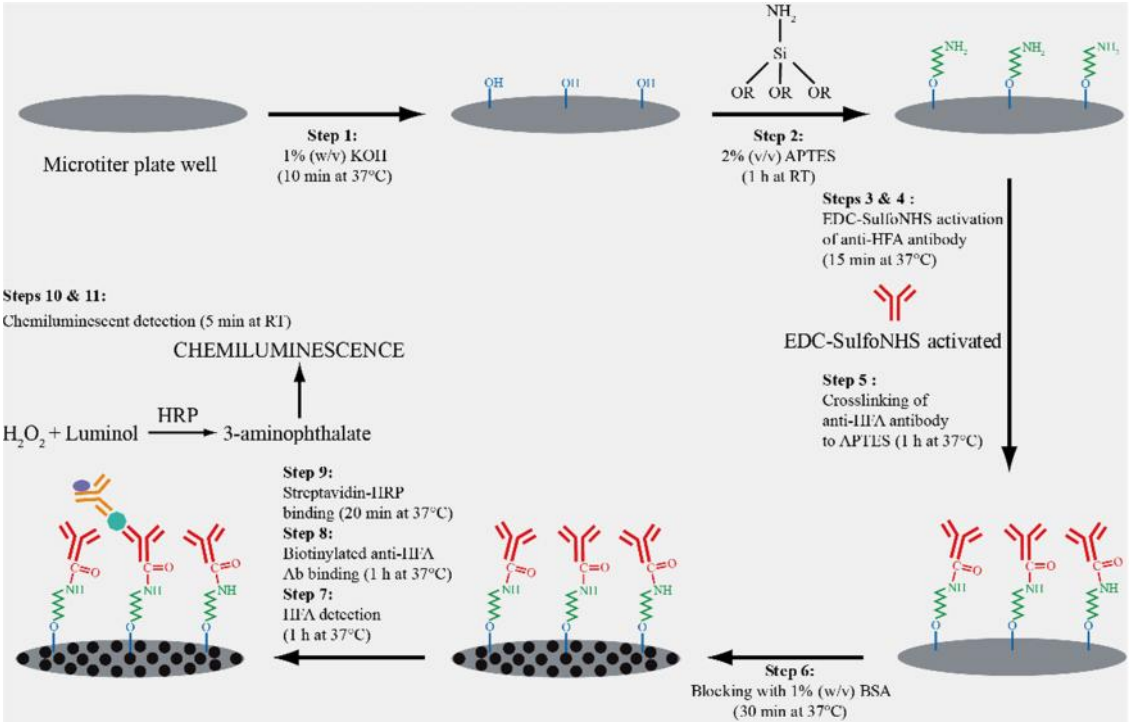
Εικόνα 8.74 *Τα βήματα της Μεθόδου Προσδιορισμού Ανοσο - Χημειοφωταύγειας [59].*

Το φαινόμενο της Χημειοφωταύγειας, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό πολλών παραμέτρων και προσφέρει υψηλή ευασθησία, λόγω του μεγάλου λόγου σήματος - θορύβου. Η στερεά φάση, διαχωρίζεται με έκπλυση ή μαγνητικά, με τη χρήση παραμαγνητικών σωματιδίων, για την ακινητοποίηση του αντισώματος και την εφαρμογή μαγνητικού πεδίου.



Εικόνα 8.75 *Μια στοιχειώδης διάταξη συνεχούς ροής για τη μέτρηση της Χημειοφωταύγειας.*

Εικόνα 8.76 *Δύο από τους κορυφαίους Αυτόματους Αναλυτές Χημειοφωταύγειας παγκοσμίως του οίκου Abbott, που καλύπτουν ευρύτατο φάσμα Βιοχημικών και Ανοσολογικών Παραμέτρων.*



Εικόνα 8.77 *Μια υψηλής ευαισθησίας συμβατή με πολλαπλά υποστρώματα δοκιμασία Χημειοφωταύγειας για την ανίχνευση της human fetuin A [61].*

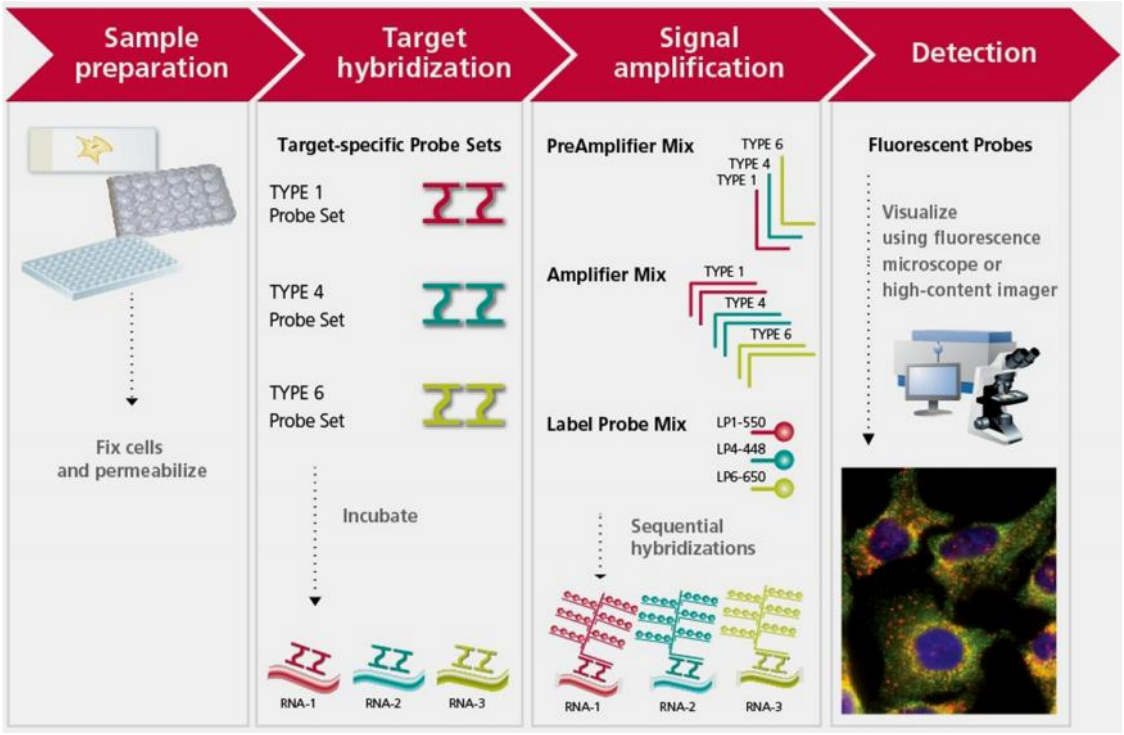
8.8 Μέθοδοι και εξοπλισμός της Μοριακής Βιολογίας

Παρά το ότι η αξία της κλασικής ιστοπαθολογικής εξέτασης έγκειται στην παραδοχή ότι η μορφολογία των ιστών και κυττάρων αποτελεί την αντανάκλαση του συνόλου των μεταβολών σε μοριακό επίπεδο, δεν είναι σε θέση να προσδιορίσει ακριβώς τις αλλοιώσεις αυτές. Οι πρόσφατες εξελίξεις στους τομείς της Μοριακής Βιολογίας και Βιοπληροφορικής, παρέχουν τη δυνατότητα στα σύγχρονα οργανωμένα εργαστήρια να εισχωρούν πέραν των ορίων της μικροσκοπικής μορφολογίας και να λαμβάνουν πληροφορίες για τη λειτουργία ή την κατάσταση του κυττάρου ή ενός άλλου υποκυτταρικού συστατικού. Η δυνατότητα αυτή παρέχεται από τις νέες τεχνικές, οι οποίες, ανάλογα με το μηχανισμό λειτουργίας τους, μπορούν να διακριθούν στις εξής κατηγορίες.

In situ υβριδισμός: Η τεχνική αυτή όπως και οι άλλες μέθοδοι υβριδισμού (Southern/Northern blot, Dot blot) βασίζεται στη θεμελιώδη ιδιότητα των πυρηνικών οξέων να σχηματίζουν, σύμφωνα με το νόμο της συμπληρωματικότητας των βάσεων, σταθερά διμερή που ονομάζονται υβρίδια. Τα τελευταία μπορεί να αποτελούνται από δύο αλύσους DNA ή συνδυασμό αλύσων RNA-DNA και RNA-RNA.

Αξιοποιώντας την αρχή αυτή μπορούμε με τη χρήση μίας κατάλληλα σημασμένης εξωγενούς, μονόκλωνης ή δίκλωνης αλληλουχίας, που ονομάζεται δείκτης (probe), να ανιχνεύσουμε τη συμπληρωματική της εντός του κυττάρου που ευρίσκεται, δηλ. in situ. Το αποτέλεσμα της αντίδρασης υβριδισμού, με τις τεχνικές ανιχνεύσεως που ακολουθούν, καθίσταται τελικά ορατό στο επίπεδο του οπτικού μικροσκοπίου.

Τα βασικά εργαλεία του in situ υβριδισμού είναι οι δείκτες (probes) και αποτελούν κατάλληλα σημασμένες δίκλωνες (DNA probes) ή μονόκλωνες (RNA probes) αλληλουχίες νουκλεοτιδίων, οι οποίες μπορούν να συνδεθούν σύμφωνα με την αρχή της συμπληρωματικότητας των βάσεων και επομένως να ανιχνεύσουν την αναζητούμενη αλληλουχία.



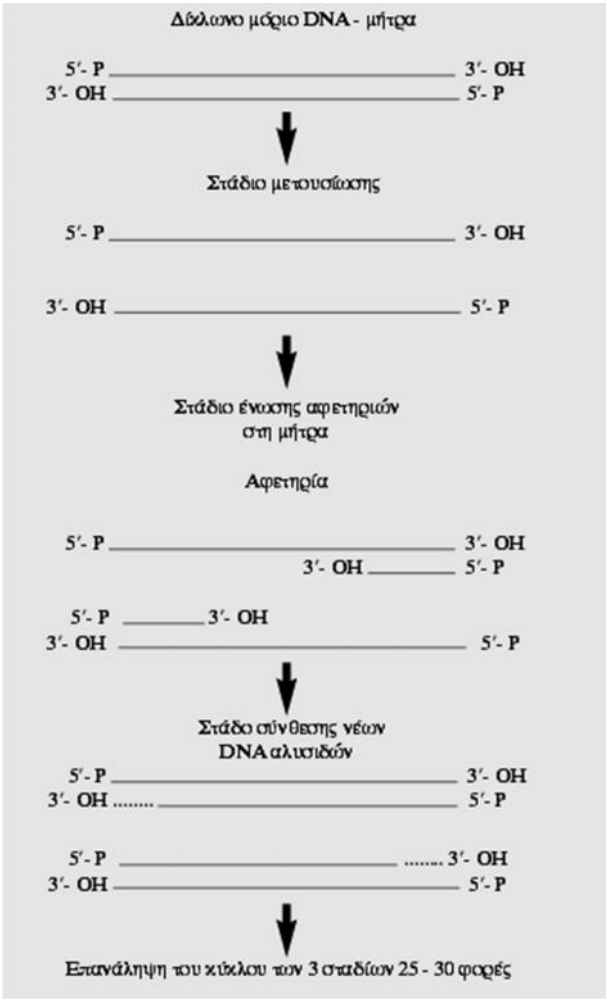
Εικόνα 8.78 *Διάγραμμα Ροής της Μεθόδου Fluorescence RNA In Situ Hybridization [62].*

Η επιλογή του κατάλληλου δείκτη εξαρτάται από το είδος της εφαρμογής.

- Αν αυτή αφορά στην αναζήτηση DNA (όπως ιοί DNA, αλληλουχίες γονιδίων ή χρωματοσωμάτων) προτιμάται η χρήση δίκλωνων δεικτών DNA.
- Αν η εφαρμογή αφορά την ανίχνευση RNA, τότε προτιμάται η χρήση δεικτών RNA (riboprobes), δεδομένου ότι τα προκύπτοντα υβρίδια RNARNA είναι πιο σταθερά από τα υβρίδια DNA-RNA.

Εναλλακτικά, για την ανίχνευση αλληλουχιών σε αφθονία μπορούν να χρησιμοποιηθούν ολιγονουκλεοτίδια.

Polymerase chain reaction (Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης): Η PCR είναι μια σχετικά απλή και ταχεία μέθοδος πολλαπλασιασμού μιας νουκλεοτιδικής αλληλουχίας DNA με τη βοήθεια του ενζύμου πολυμεράση [63] και επιτυγχάνεται με επαναλαμβανόμενους κύκλους τριών διαδοχικών αντιδράσεων που επιτελούνται σε διαφορετική θερμοκρασία.



Εικόνα 8.79 *Σχηματική απεικόνιση των επαναλαμβανόμενων σταδίων της PCR [64].*

Κάθε κύκλος αποτελείται από τα εξής στάδια:

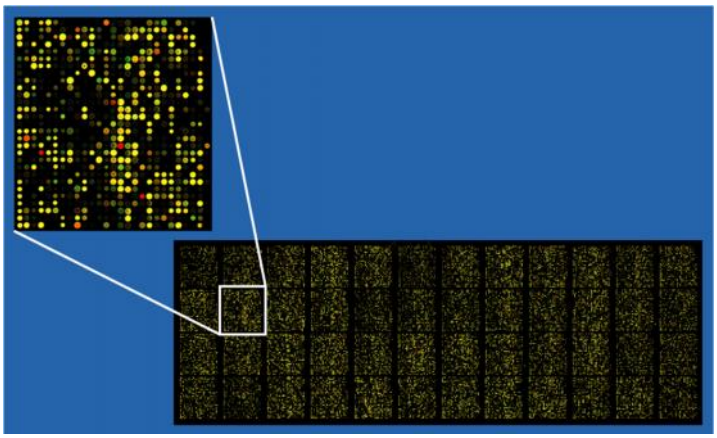
- Αποδιάταξη του δίκλωνου DNA αυξάνοντας τη θερμοκρασία της αντίδρασης συνήθως μεταξύ 92ºC και 96ºC. Με αυτό τον τρόπο οι συμπληρωματικοί κλώνοι του DNA απομακρύνονται.
- Με μείωση της θερμοκρασίας της αντίδρασης (50º-65ºC) επιτυγχάνεται ο Υβριδισμός των εκκινητών με την αλληλουχία-στόχο (primer annealing).
- Σύνθεση συμπληρωματικών κλώνων του DNA με επέκταση του 3’ άκρου των εκκινητών με τη βοήθεια της Taq πολυμεράσης (primer extension). Οι εκκινητές (primers) είναι συνθετικά ολιγονουκλεοτίδια, μήκους 18-30 βάσεων, τα οποία καθορίζουν την αλληλουχία του DNA που πρόκειται να πολλαπλασιαστεί.

Οι εκκινητές αποτελούνται από διαφορετικές, μη συμπληρωματικές αλληλουχίες, με αποτέλεσμα να μην υβριδίζονται μεταξύ τους αλλά με τις συμπληρωματικές αλληλουχίες του DNA. Στο τρίτο και τελευταίο βήμα πραγματοποιείται η σύνθεση των συμπληρωματικών κλώνων του DNA σε θερμοκρασία 72ºC. Αυτό το βήμα επιτυγχάνεται με τη χρήση του ενζύμου DNA πολυμεράση που επιτρέπει τη σύνθεση του DNA σε κατεύθυνση 5’ προς 3’.

Οι Μικροσυστοιχίες Γονιδίων (αλλιώς γνωστές σαν γονιδιακό ή γενωμικό τσιπ, DNA chip είτε διάταξη γονιδίων): Είναι μία διάταξη μικροσκοπικών σημείων που αντιπροσωπεύουν μοναδικά γονίδια, που ακινητοποιούνται με ομοιοπολικούς δεσμούς, σε μία στερεή επιφάνεια (συνήθως γυάλινη).

Χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση DNA ή χρησιμοποιούν DNA για το σύστημα ανίχνευσής τους. Ποσοτικές ή ποιοτικές μετρήσεις με μικροσυστοιχίες γονιδίων εκμεταλλεύονται την εκλεκτική φύση της αρχής της συμπληρωματικότητας μεταξύ νουκλεϊκών οξέων DNA-DNA ή DNA-RNA ή πρόσφατα και

μεταξύ των αμινοξέων των πρωτεϊνών, υπό αυστηρά ελεγχόμενες συνθήκες θερμοκρασίας και με τη χρήση φθοριζουσών ουσιών.



Εικόνα 8.80 *Παράδειγμα μικροσυστοιχίας γονιδίων με 40,000 ανιχνευτές ολιγονουκλεοτιδίων [65].*

Οι μικροσυστοιχίες γονιδίων χρησιμοποιούνται σήμερα για την εξέταση της γονιδιακής έκφρασης υπό ειδικές συνθήκες και για την ανίχνευση νουκλεϊκών οξέων παθογόνων οργανισμών π.χ. επιβλαβών ιών σε δείγματα ελέγχου. Η μέθοδος μοριακής βιολογίας αυτή έχει το πλεονέκτημα ότι δύναται να εξετάζει ταυτόχρονα την έκφραση χιλιάδων γονιδίων, και ενδείκνυται για συγκριτικές μελέτες γονιδιωμάτων.

Τα μειονεκτήματα της μεθόδου έγκειται στο υψηλό κόστος και στη συχνή ανακρίβεια των αποτελεσμάτων λόγω τεχνικών προβλημάτων, όπως η μη ειδική υβριδοποίηση φθορίζουσων χρωστικών σε λάθος γονίδια κτλ.

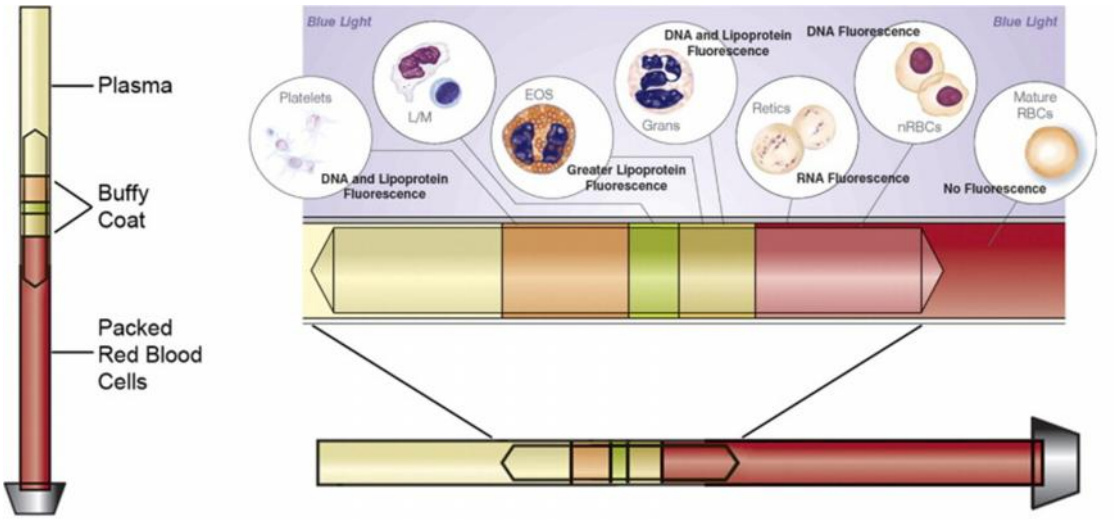
Η χρήση μικροσυστοιχιών γονιδιών σήμερα από την επιστημονική κοινότητα απαιτεί την παράλληλη χρήση και άλλων συμπληρωματικών μεθόδων για την επαλήθευση των αποτελεσμάτων του τσιπ, όπως η Northern Blot, η Ποσοτική Αλυσιδωτή Αντίδραση Πολυμεράσης Πραγματικού Χρόνου (qPCR), και η Αλυσιδωτή Αντίδραση Πολυμεράσης Αντίστροφης Μεταγραφής (RT-PCR) κλπ. η αναφορά των οποίων εκφεύγει του σκοπού και των ορίων του διδακτικού αυτού συγγράμματος.

8.9. Τεχνολογία Συστημάτων Απαρίθμησης Κυττάρων

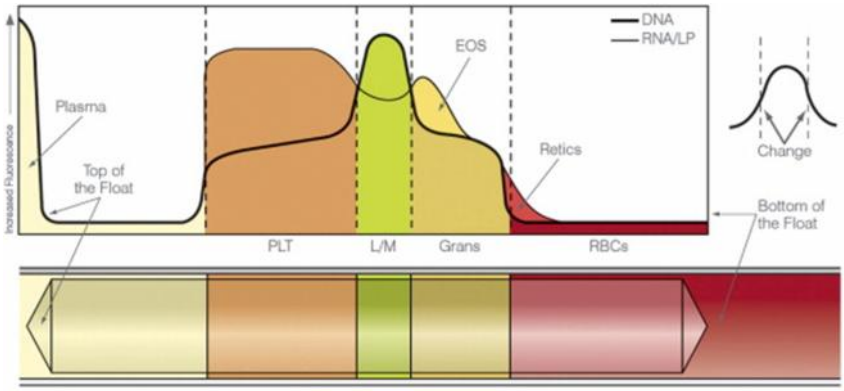
Το αίμα αποτελείται από σωματίδια (κύτταρα / αιμοσφαίρια), σε ποσοστό περίπου 45% (αιματοκρίτης), αιωρούμενα σε ένα υδατικό μείγμα ανόργανων και οργανικών ενώσεων και βιο - μεγαλομορίων, του πλάσματος (55%). Η σύνθεση του κλάσματος των εμμόρφων συστατικών (κυττάρων) του αίματος, σε φυσιολογικά άτομα, είναι η ακόλουθη [66]:

Τύπος κυττάρων	**Αριθμός ανά mm^3**	**Μέσος όγκος σε μm^3**	**Ποσοστό Λευκών**
Ερυθροκύτταρα	4.8 - 5.5 x 106	90	-
Λευκοκύτταρα	5000-10000		100
α. Ουδετερόφιλα	2000-7500	450	40-75
β. Λεμφοκύτταρα	1500-4000	250	20-45
γ. Ηωζινόφιλα	40-400	450	1-6
δ. Βασεόφιλα	10-100	450	0-1
ε. Μονοκύτταρα	200-800	600	2-10
Θρομβοκύτταρα	1.5 - 4.0 x 105	8	-

Πίνακας 8.5 *Η σύνθεση του κλάσματος των έμμορφων συστατικών του αίματος σε φυσιολογικά άτομα.*



Εικόνα 8.81 *Τα κλάσματα του αίματος [67].*

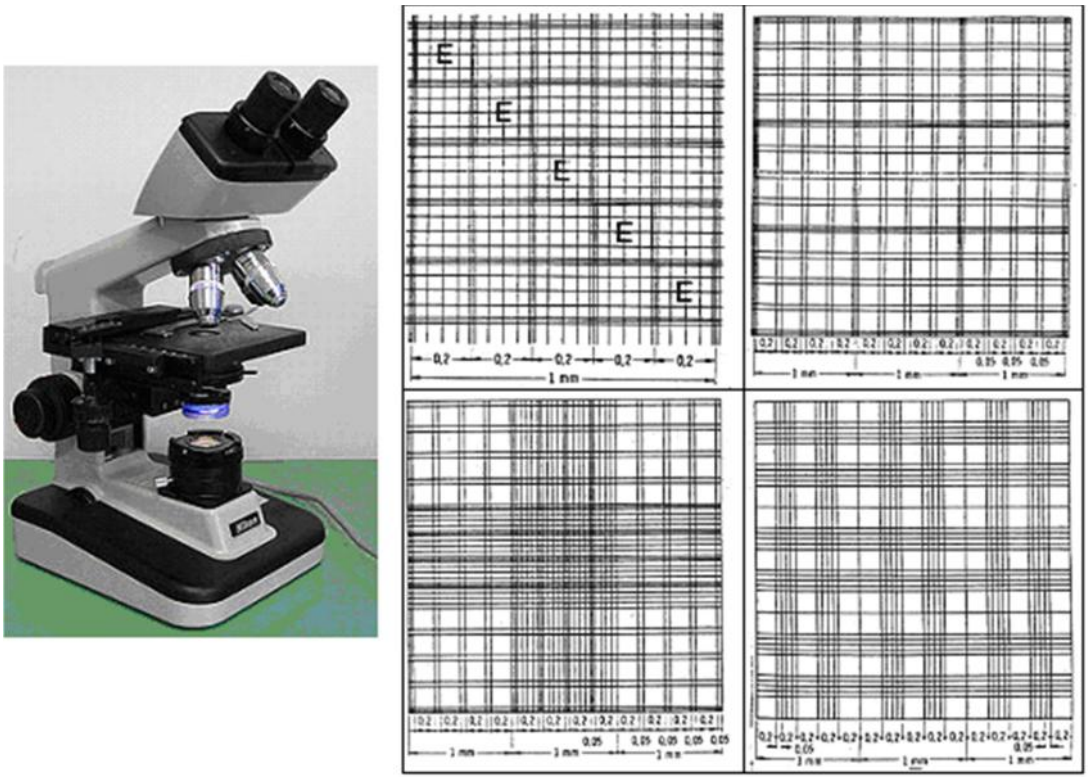


Εικόνα 8.82 *Η διαστρωμάτωση της ενδιάμεσης στιβάδας (buffy coat).*

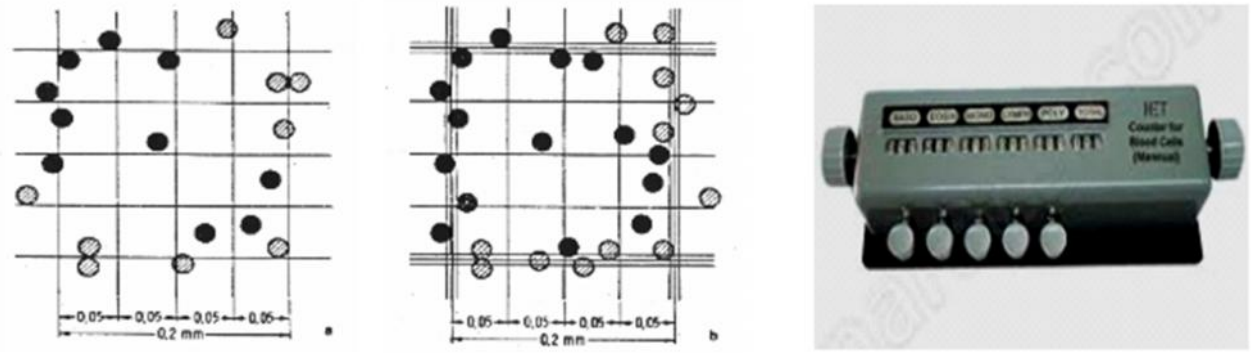
Οι αλλαγές στη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού, συνοδεύονται συχνά από αλλαγές στον αριθμό και τα μορφολογικά χαρακτηριστικά των εμμόρφων συστατικών του αίματος (αιμοσφαιρίων), προσδίδοντάς τους σημαντικό διαγνωστικό περιεχόμενο.

Μικροσκοπική Μέθοδος Απαρίθμησης: Η απλούστερη μέθοδος απαρίθμησης αιμοσφαιρίων είναι η εξέταση αραιωμένων δειγμάτων αίματος, επί ειδικών αντικειμενοφόρων πλακών, οι οποίες φέρουν θάλαμο μέτρησης με δίκτυο μικρομετρικών υποδιαιρέσεων ακριβείας. Υπάρχουν διάφοροι τύποι θαλάμων μέτρησης ανάλογα με την αποστολή τους (π.χ. διαφορικός τύπος λευκοκυττάρων, αριθμός θρομβοκυτάρων κλπ.) και το βασικό σχήμα των μικρομετρικών υποδιαιρέσεων. Επίσης, υπάρχουν και διάφοροι κανόνες μέτρησης, ώστε να μην παραλείπονται ή διπλομετρώνται τα αιμοσφαίρια. Η μέθοδος υποφέρει από συστηματικά σφάλματα της τάξης του 10%, ενώ υπεισέρχεται σφάλμα της τάξης του 10%, από τον υποκειμενικό παράγοντα του διενεργούντος την εξέταση. Η μέθοδος είναι εργασιοβόρος και χαμηλής επαναληψιμότητας.

Για τον λόγο αυτό, έχουν αναπτυχθεί συστήματα αυτόματης αξιολόγησης επιχρισμάτων, βασισμένα σε τεχνικές σάρωσης και ψηφιακής αναγνώρισης των μορφών της εικόνας του μικροσκοπίου [8], οι οποίες όμως δεν έτυχαν ευρείας εφαρμογής στην Αιματολογία, αλλά κυρίως στην Ιστοπαθολογία / Κυτταρολογία.



Εικόνα 8.83 *Εγχάρακτοι θάλαμοι μέτρησης Αιμοσφαιρίων σε αντικειμενοφόρους πλάκες: α) Neubauer β) Buerker γ) Tuerk δ) Schilling [49].*



Εικόνα 8.84 *Τετραγωνίδια θαλάμων μέτρησης. Καταμετρώνται τα εντός του εμβαδού των τεραγωνιδίων και τα εφαπτόμενα με δύο τουλάχιστον εξωτερικές πλευρές τους κύτταρα [49]. Δεξιά: Συσκευή καταχώρησης Αιμοσφαιρίων.*

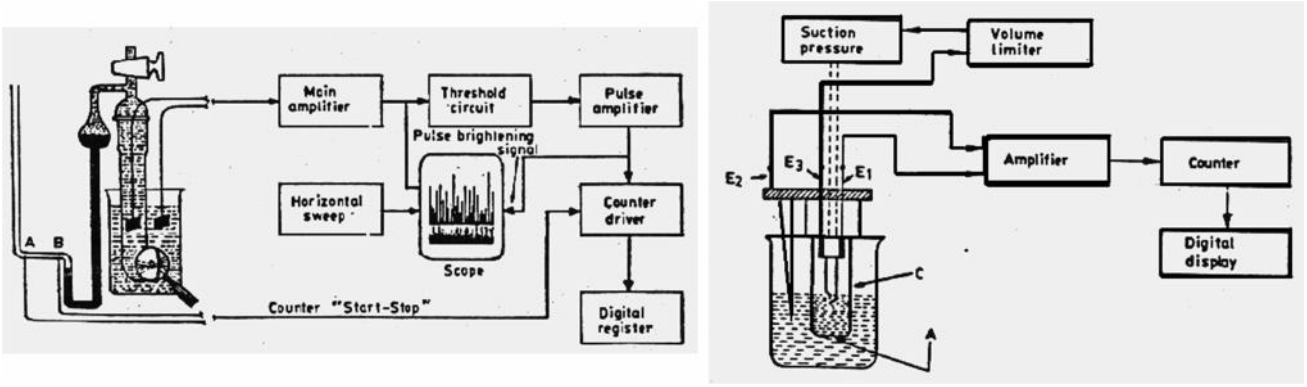
Μέθοδος Αγωγιμότητας (Αρχή Coulter)

Κατά το πρώτο μισό του 20ου αιώνα έλαβαν χώρα σημαντικές πρόοδοι στην Αιματολογία. Ο Άγγλο - Αυστριακός Maxwell Myer Wintrobe (1901 – 1986) το 1929 περιέγραψε τη μέθοδο προσδιορισμού του αιματοκρίτη με τη φυγοκέντρηση του αίματος σε γυάλινο σωλήνα και εισήγαγε τους ερυθροκυτταρικούς δείκτες (MCV, MCH και MCHC) και ο Αμερικανός Wallace H.Coulter επινόησε και ανέπτυξε τη διάταξη για την αυτοματοποιημένη μέτρηση των παραμέτρων όλων των κυττάρων του αίματος, δίνοντας μια πολύ σημαντική ώθηση στην εργαστηριακή Αιματολογία. Η μέθοδος βασίζεται στη μεταβολή της αγωγιμότητας ενός αγωγίμου διαλύματος, κατά τη διέλευση ενός κυττάρου, διαμέσου ενός στομίου [68]. Αραιωμένο αίμα διέρχεται μέσω ενός στομίου διαμέτρου D:

$$D/50 < d < D/2$$

όπου d η μέγιστη διάμετρος του υπό ανίχνευση κυττάρου. Το στόμιο ευρίσκεται ανάμεσα σε δύο ηλεκτρόδια, ανάμεσα στα οποία ρέει ένα σταθερό ρεύμα. Καθώς ένα κύτταρο διέρχεται μέσω του στομίου, λόγω της χαμηλότερης αγωγιμότητάς του, δημιουργείται μία στιγμιαία αύξηση της αντίστασης, της στήλης του

αγώγιμου υγρού, ανάμεσα στα ηλεκτρόδια και παράγεται ένας παλμός (πτώση τάσης), ανάλογος του όγκου του κυττάρου [69]. Η παλμοσειρά η οποία προκύπτει ενισχύεται, ταξινομείται και αποτελεί το μέτρο του αριθμού των διερχομένων κυττάρων (ανά μονάδα όγκου).

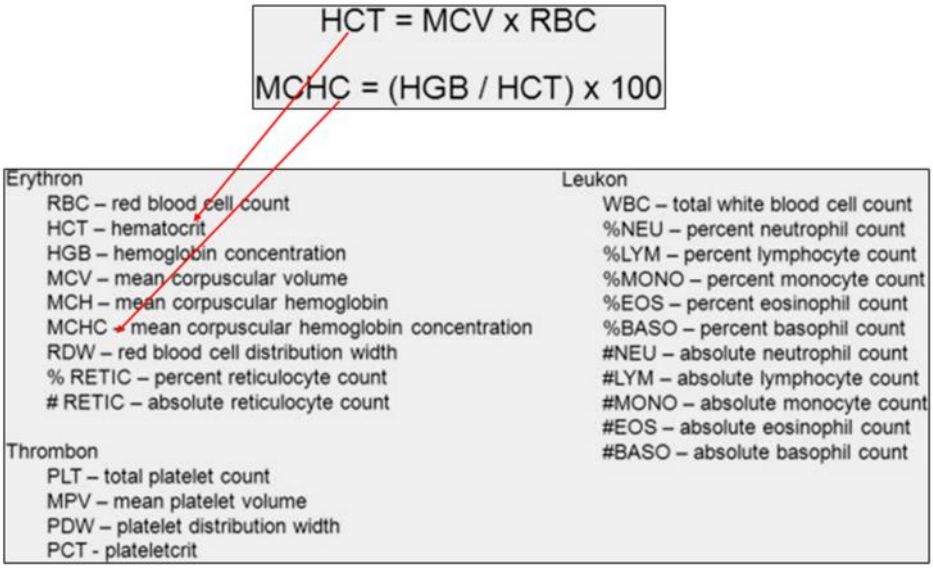


Εικόνα 8.85 *Αρχή λειτουργίας του απαριθμητή Coulter [2]. Σχηματικό διάγραμμα παραλλαγμένου απαριθμητή κυττάρων [70].*

Το διάλυμα με τα κύτταρα αναρροφάται μέσω του στομίου, ελεγχόμενο μέσω υδραργυρικού μανομέτρου, ενώ η επαναληψιμότητα του αναρροφουμένου όγκου, εξασφαλίζεται μέσω δύο ηλεκτροδίων επαφής με τον υδράργυρο, τα οποία και δίδουν το σήμα έναρξης και λήξης της δειγματοληψίας, καθορίζοντας τον όγκο του δείγματος. Η διάκριση του μεγέθους των μετρουμένων κυττάρων επιτυγχάνεται μέσω τάσης κατωφλίου ή παραθύρου για το ύψος των παλμών (π.χ. μέσω συγκριτών τάσης). Ταυτόχρονα, απορρίπτεται και ο ηλεκτρονικός θόρυβος, ο οποίος τυχόν εισάγεται στο σύστημα. Οι απαριθμητές κατά Coulter συνήθως διαθέτουν και μία οθόνη (καθοδικό σωλήνα), στον οποίο εμφανίζονται οι παλμοσειρές και γίνεται δυνατός ο έλεγχος της αξιοπιστίας του συστήματος, άμεσα ή έμμεσα, μέσω μικροεπεξεργαστή. Αν ο απαριθμητής Coulter εφοδιαστεί με ένα μετατροπέα A/D και καταχωρητές, είναι δυνατή η ταξινόμηση των υψών των παλμών και κατ' αναλογία, η κατά μεγέθη κατανομή των υπό ανίχνευση κυττάρων [71]. Συνεπώς, οι σύγχρονοι απαριθμητές Coulter, είναι σε θέση να προσδιορίζουν και τις διαφορικές κατανομές των λευκοκυττάρων, ερυθροκυττάρων και θρομβοκυτάρων και να τις παρουσιάζουν (σε οθόνη ή/και εκτυπωτή) υπό μορφή καμπυλών ή ιστογραμματων.

Ο συντελεστής βαθμονόμησης του απαριθμητού Coulter, είναι σταθερός για δεδομένη διάμετρο του στομίου (συνήθως 100 μm), το μήκος του (συνήθως 200 μm, με αντίστοιχη αντίσταση της σχηματιζομένης στήλης ηλεκτρολύτη 25 kΩ και χωρητικότητα 120 pF), τη σύνθεση του ισοτόνου ηλεκτρολυτικού διαλύματος (φυσιολογικός ορός ρυθμιζόμενος με φωσφορικά άλατα) και το κέρδος του συστήματος προενισχυτή / ενισχυτή, το οποίο θα πρέπει να έχει απόκριση συχνοτήτων μεγαλύτερη από 70 kHz (χρόνος ανόδου παλμού της τάξης των 5 μs) και χαμηλό θόρυβο (< 2 n). Στην αγορά εμφανίσθηκαν κατά καιρούς πολλές παραλλαγές συσκευών απαρίθμησης αιμοσφαιρίων, οι οποίες βασίζονται στη μεταβολή αγωγιμότητας, αλλά διαφοροποιούνται στο σύστημα αναρρόφησης, στη σχετική θέση ηλεκτροδίων - στομίου αναρρόφησης, στη μέθοδο προσδιορισμού του μετρουμένου σταθερού όγκου αραιωμένου δείγματος (χρησιμοποιούνται τρεις διαφορετικές αραιώσεις και δοχεία καθώς και Λυσοζύμη, για τη λύση των μεμβρανών των Ερυθροκυττάρων), στο αν εισάγεται προς μέτρηση αραιωμένο δείγμα ή πλήρες αίμα, με εσωτερική διαδικασία αραίωσης κλπ.

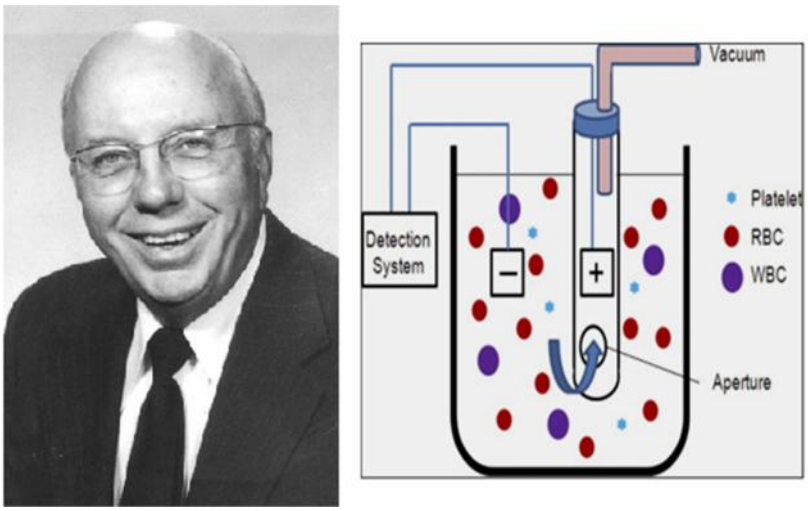
Επίσης, έχει χρησιμοποιηθεί ως παραλλαγμένη αρχή μέτρησης, η ανίχνευση της διαφοράς της διηλεκτρικής σταθεράς, ανάμεσα στο ηλεκτρολυτικό διάλυμα και τα κύτταρα, και την ανίχνευση της μεταβολής της χωρητικότητας, ανάμεσα στα ηλεκτρόδια - οπλισμούς ενός πυκνωτή. Η μεταβολή της χωρητικότητας, ανιχνεύεται μέσω της μεταβολής της συχνότητας ενός συντονιζόμενου κυκλώματος [72]. Οι σύγχρονοι αυτόματοι αιματολογικοί αναλυτές κατά Coulter, εκτός από τις παραμέτρους οι οποίες πτροσδιορίζονται άμεσα μέσω μέτρησης, δηλαδή αριθμός Λευκο -, Ερυθρο - και Θρομβοκυττάρων και της συγκέντρωσης Αιμοσφαιρίνης (φωτομετρικά), προσδιορίζουν έμμεσα μέσω υπολογισμών, μέχρι συνολικά 14 - 18 παραμέτρους (Εικόνα 8.86), οι οποίες αφορούν μορφολογικά χαρακτηριστικά, τον αιματοκρίτη κλπ. Όλες οι μετρήσεις γινονται εις τριπλούν, για τον περιορισμό τυχαίων (στατιστικών) σφαλμάτων.



Εικόνα 8.86 *Δευτερογενείς υπολογισμοί άλλων διαγνωστικά σημαντικών παραμέτρων.*

Τα βασικά σφάλματα τα οποία εμφανίζονται στους ανιχνευτές κατά Coulter, είναι τα ακόλουθα [73], [74]:

- Απόφραξη της οπής του στομίου.
- Αβεβαιότητα του κατωφλίου του διαχωριστή (discriminator), με συνέπεια μη μέτρηση ισομεγεθών κυττάρων.
- Σφάλμα σύμπτωσης (coincidence), λόγω ταυτόχρονης εισόδου περισσοτέρων κυττάρων στην οπή.
- Σφάλμα καθίζησης των κυττάρων στο αραιωμένο δείγμα.
- Στατιστικό σφάλμα (επαναληψιμότητα).
- Σφάλμα διακύμανσης της θερμοκρασίας.
- Βιολογικές παραμορφώσεις κυττάρων λόγω επίδρασης του διαλύματος.
- Σφάλμα προσδιορισμού όγκου μέτρησης.
- Σφάλμα αραίωσης.
- Σφάλμα εξωτερικών ηλεκτρομαγνητικών επιδράσεων.

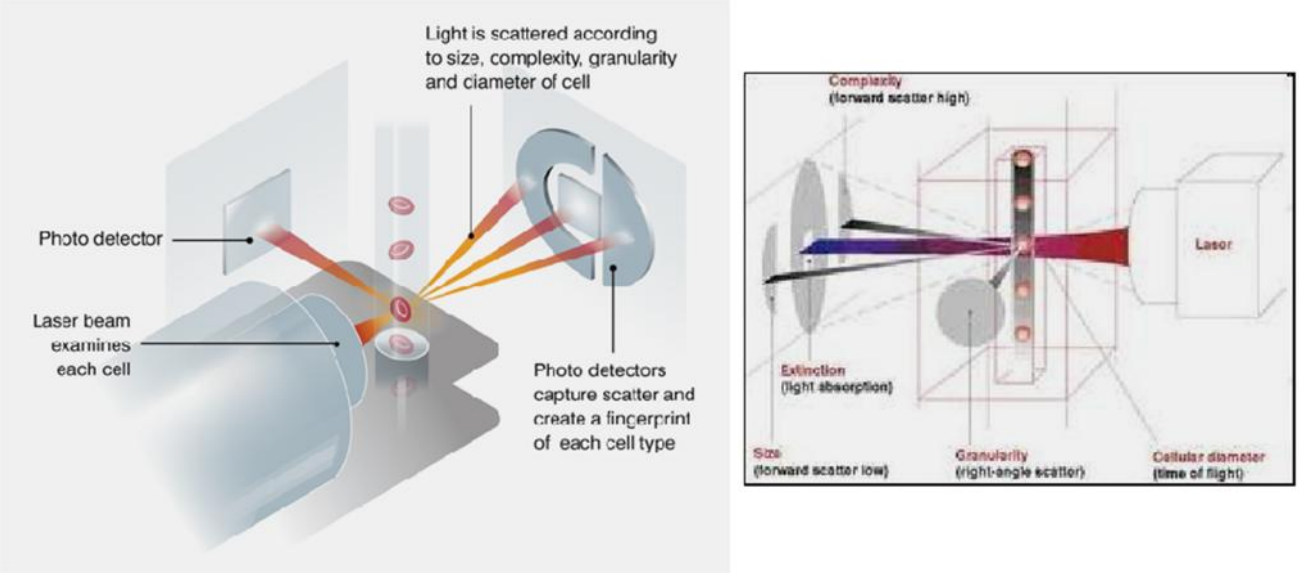


Εικόνα 8.87 *Ο Wallace H.Coulter και η Φασματομετρία Αιμοκυττάρων με βάση την ομώνυμη αρχή.*

Οπτική μέθοδος απαρίθμησης κυττάρων

Η μέθοδος βασίζεται στη συλλογή και μέτρηση, του σκεδαζόμενου πάνω στα κύτταρα φωτός, ασύγχρονου ή συγχρόνου (LASER) φωτός. Ένα αραιωμένο δείγμα αίματος (1:500 για τα λευκά και 1:50000 για τα ερυθρά αιμοσφαίρια) αναρροφάται, με μεγάλη ταχύτητα, μέσω στενής κυλινδρικής κυψελίδας μέτρησης.

Ένα οπτικό σύστημα, παρέχει μία φωτεινή ζώνη εντός σκοτεινού πεδίου και το σκεδαζόμενο κατά την πρόσθια διεύθυνση φως, συλλέγεται στην κάθοδο ενός φωτοπολλαπλασιαστή.Οι παραγόμενοι ηλεκτρικοί παλμοί αντιστοιχούν στα ανιχνευόμενα κύτταρα. Τα σήματα ενισχύονται μέσω ενισχυτή υψηλής σύνθετης αντίστασης εισόδου και διαχωρίζονται μέσω διαχωριστή μεταβλητού παραθύρου. Οι παρεχόμενοι παλμοί σταθερού πλάτους, οδηγούν ψηφιακά displays. Η μέτρηση διαρκεί 30 s, απαιτείται δείγμα 1 ml και η ακρίβεια είναι της τάξης του 2 %.



Εικόνα 8.88 *Αιματολογικός αναλυτής σκεδαζόμενου σύμφωνου φωτός (LASER) με το σύστημα οπτικής εστίασης.*

Η Κυτταρομετρία Ροής

Η Κυτταρομετρία Ροής είναι μία αυτοματοποιημένη μέθοδος μέτρησης και ταξινόμησης κυττάρων ή άλλων βιοσωματιδίων, με βάση μορφολογικά αλλά και λειτουργικά τους χαρακτηριστικά. Η αρχή λειτουργίας της μεθόδου, στηρίζεται στη διαμόρφωση ενός ρεύματος ροής μεμονωμένων κυττάρων, από ένα δείγμα (εναιώρημα), το οποίο φωτίζεται, κάθετα στην κατεύθυνση ροής, με μία δέσμη συγχρόνου μονοχρωματικού φωτός (LASER).

Τα μορφολογικά χαρακτηριστικά των κυττάρων που είναι το μέγεθος, δηλαδή η μέγιστη διάμετρος και η κοκκίωση, προσδιορίζονται βάσει της έντασης του προσθίως και καθέτως σκεδαζομένου φωτός, το οποίο ανιχνεύεται μέσω φωτοδιόδου και φωτοπολλαπλασιαστή, αντίστοιχα.

Η παρουσία και η ένταση δευτερογενούς ακτινοβολίας, προερχομένη από τη διέγερση ενός ή δύο φθοριοχρωμάτων, κατάλληλα συνδεδεμένων στα υπό ανίχνευση κύτταρα (π.χ. μέσω μονοκλωνικών αντισωμάτων) και η οποία ανιχνεύεται μέσω ενός ή δύο φωτοπολλαπλασιαστών, αντίστοιχα, δίδουν σημαντικές πληροφορίες για την παθοφυσιολογία τους, ταυτόχρονα με την ανίχνευση των μορφολογικών χαρακτηριστικών.

Η κυτταρομετρία ροής χρησιμοποιείται στην αξιολόγηση λεμφωμάτων, λευχαιμιών και άλλων κακοηθών αιματολογικών νοσημάτων, ανοσοεπαρκειών, αυτοανόσων νοσημάτων, στον έλεγχο της πορείας της χημειοθεραπείας, στην ακτινοβιολογία κακοηθών κυττάρων και του πυρηνικού υλικού τους (DNA) κλπ.

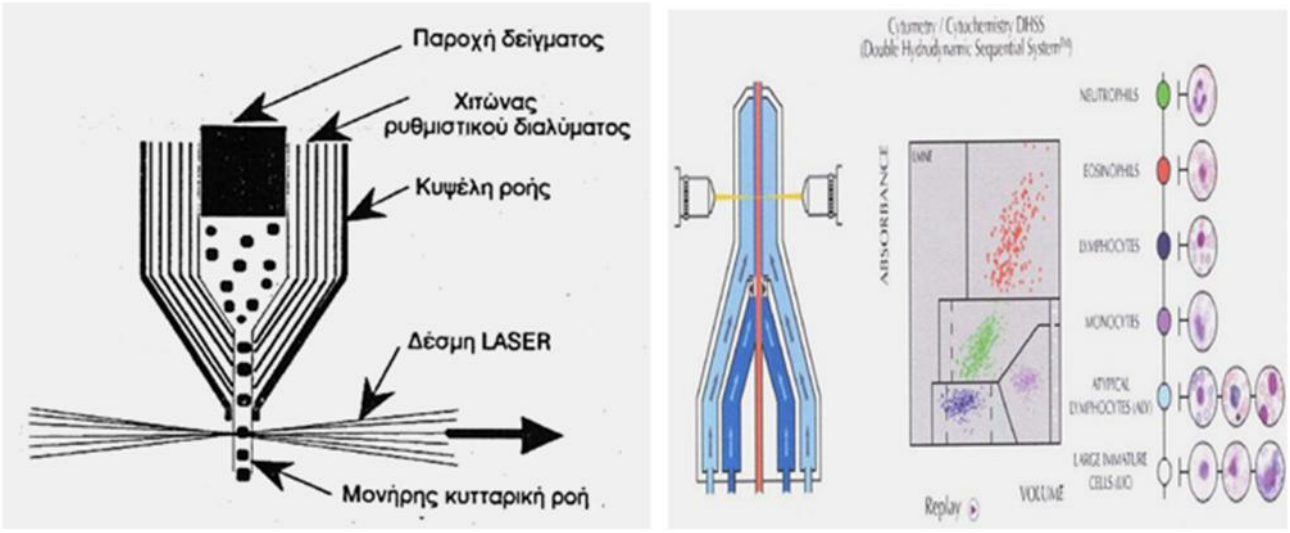
Ως πηγή συγχρόνου φωτός, χρησιμοποιείται LASER Ιόντων Ar, με κύριες γραμμές εκπομπής στα 488.0 και 514.5 nm, συνδυαζόμενο μερικές φορές με LASER Kr (UV), για τη διαδικασία διέγερσης φθοριοχρωμάτων [75] ή LASER He - Ne, για τις μετρήσεις σκέδασης [76], σε συνδυασμό με διάφορους τύπους φίλτρων και διχροϊκών κατόπτρων.

Τα φθοριοχρώματα, τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν αναγκαστικά σε συνδυασμό με τον φυσικό φθορισμό του αναγομένου συνενζύμου NAD(P), της βασικής αντίδρασης οξειδοαναγωγής:

$$N \quad (P) \Leftrightarrow N \quad (P)H$$

η οποία χαρακτηρίζει πολλά σημεία των μεταβολικών διεργασιών, θα πρέπει να έχουν μήκη κύματος εκπομπής, σαφώς διαφορετικά από τον γαλάζιο φυσικό αυτοφθορισμό. Κατάλληλα φθοριοχρώματα είναι η N

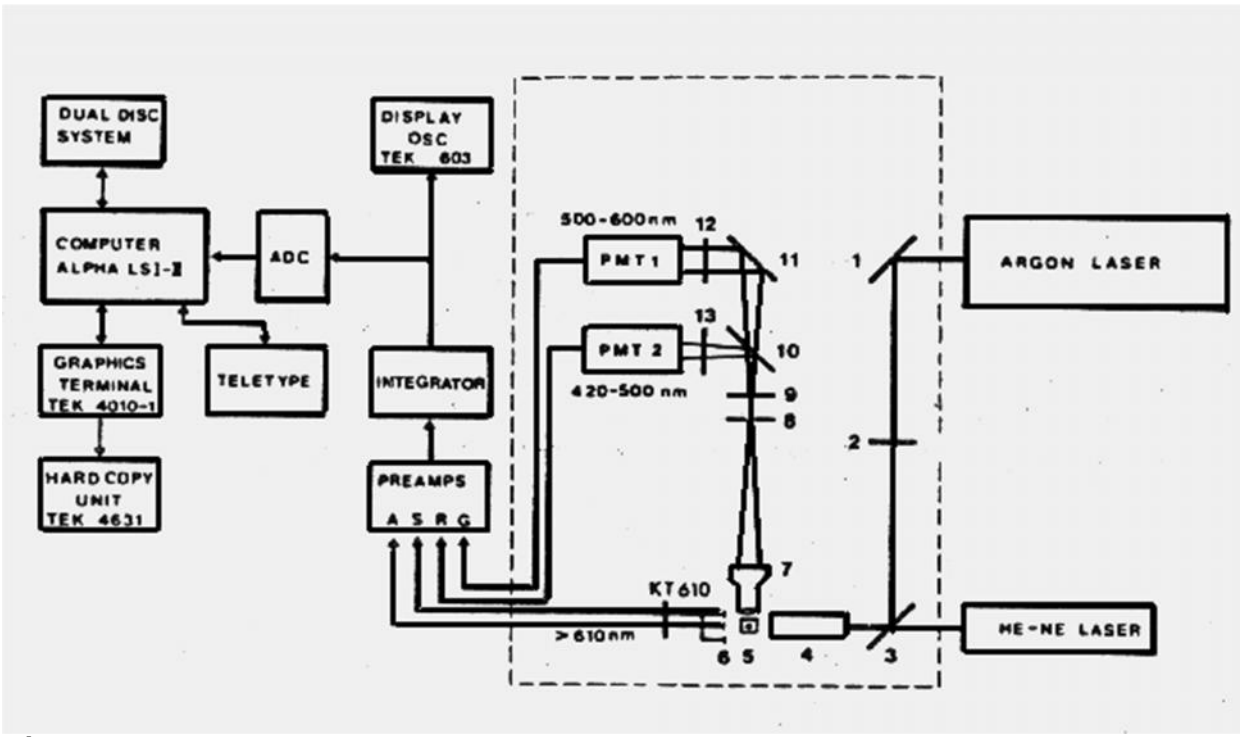
- αιθυλο - φαινοδιαζίνη - (2) αλδεϋδο - καρβοϋδραζόνη , η N - φαινυλαμιδίνη - 2 - (N - αιθυλο) - φαινοδιαζίνη κλπ. [78].



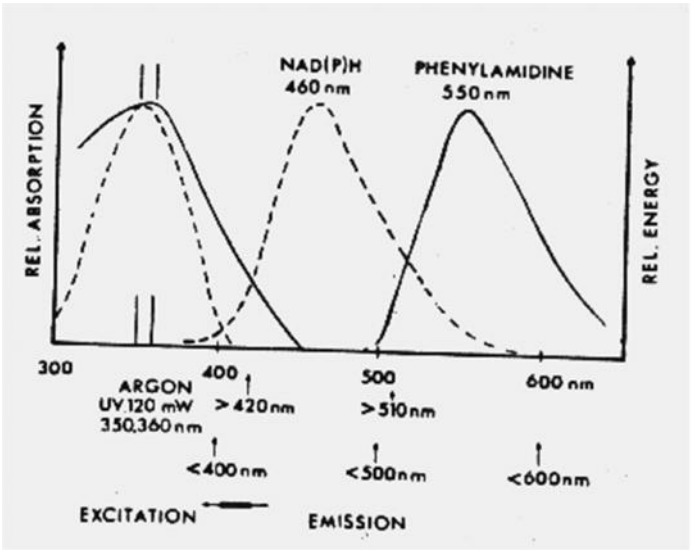
Εικόνα 8.89 *Κυψελλίδα ροής και υδροδυναμική εστίαση [77].*

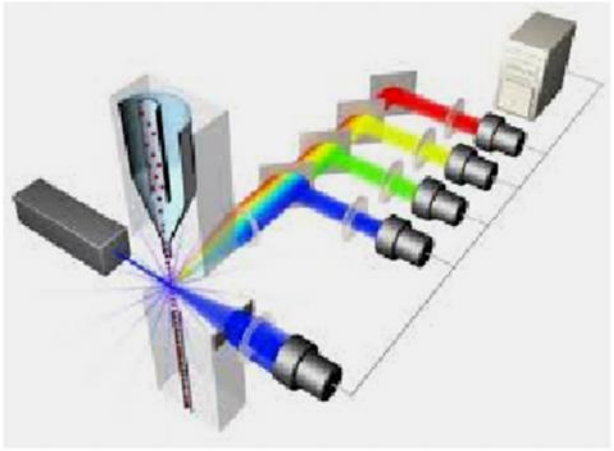
Η υδροδυναμική εστίαση της ροής σε μονήρη κύτταρα, επιτυγχάνεται σε ειδική κυψελλίδα ροής, υπό την επίδραση πίεσης αερίου, π.χ. αζώτου, και χιτώνα ρυθμιστικού διαλύματος (buffer). Η επεξεργασία των συλλεγομένων δεδομένων, γίνεται μέσω αναλυτών ύψους παλμών, ελεγχομένων μέσω μικροεπεξεργαστών [79].

Δημιουργείται έτσι η δυνατότητα παρουσίασης πολλών μονοπαραμετρικών ή διπαραμετρικών ιστογραμμάτων, σε οθόνη ή σε εκτυπωτή. Πολλές στατιστικές επεξεργασίες (π.χ. μέσες τιμές, τυπικές αποκλίσεις, συντελεστές διακυμάνσεως, υπολογισμός ολοκληρωμάτων κλπ.) των συλλεγομένων δεδομένων, είναι δυνατόν να πραγματοποιούνται, μέσω κατάλληλων αλγορίθμων.

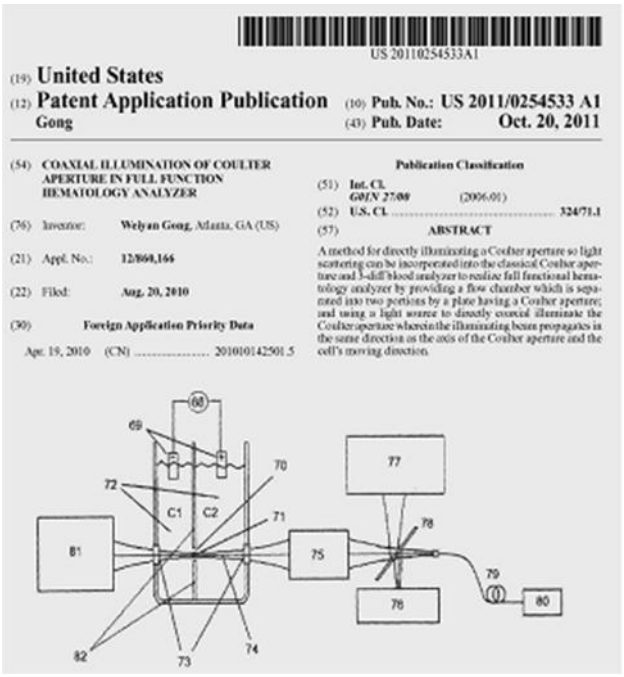


Εικόνα 8.90 *Βασική αρχή λειτουργίας της κυτταρομετρίας ροής: 1 & 11: Κάτοπτρα, 2: Φίλτρο Διέγερσης, 3, 10: Διχροϊκά κάτοπτρα, 4: Κυλινδρικός Φακός, 5: Δίαυλος Ροής 6: Ανιχνευτές σκεδαζοένου και απορροφουμένου φωτός 7: Αντικειμενικός Μικροσκοπίου, 8: Οπή, 9: Φίλτρο, 12 & 13: Φίλτρα [76].*





Εικόνα 8.91 *Παραδείγματα φθοριοχρωμάτων και τα φάσματα διέγερσης και εκπομπής των NAD(P)H και φαινυλαμιδίνης [78]. Δεξιά: Σχηματική αναπαράσταση του οπτικού συστήματος ενός τυπικού κυτταρομέτρου ροής [80].*


US 20110254533A1

(19) United States

(12) Patent Application Publication

Gong

(10) Pub. No.: US 2011/0254533 A1

(43) Pub. Date: Oct. 20, 2011

(54) COAXIAL ILLUMINATION OF COULTER APERTURE IN FULL FUNCTION HEMATOLOGY ANALYZER

Publication Classification

(51) Int. Cl. G01N 27/00 (2006.01)

(52) U.S. Cl. 324/71.1

(57) ABSTRACT

A method for directly illuminating a Coulter aperture so light scattering can be incorporated into the classical Coulter aperture and 3-diff blood analyzer to realize full functional hematology analyzer by providing a flow chamber which is separated into two portions by a plate having a Coulter aperture; and using a light source to directly coaxial illuminate the Coulter aperture wherein the illuminating beam propagates in the same direction as the axis of the Coulter aperture and the cell's moving direction.

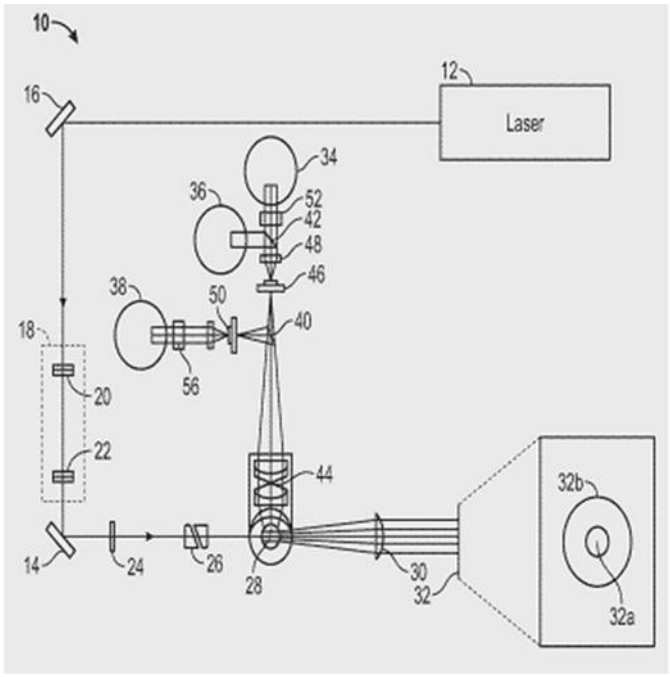
(76) Inventor: Weiyan Gong, Atlanta, GA (US)

(21) Appl. No.: 12/869,166

(22) Filed: Aug. 20, 2010

(30) Foreign Application Priority Data

Apr. 19, 2010 (CN) 201010142501.5



Εικόνα 8.92 *Δύο αποσπάσματα αιτήσεων διπλωμάτων Ευρεσιτεχνίας του αφορούν έναν υβριδικό Αιματολογικό Αναλυτή (αριστερά) US20110254533 [81] και ένα σύστημα ανάλυσης Βασεοφίλων (δεξιά) US 20120282600 A1 [82].*

8.10. Τεχνολογία των μεθόδων προσδιορισμού των διαταραχών του μηχανισμού Πήξης του Αίματος

Στοιχεία της Βιοχημείας του Μηχανισμού Πήξης του αίματος: Ο μηχανισμός της πήξης του αίματος, είναι εξαιρετικά περίπλοκος και βασίζεται σε πολλούς ενεργοποιητικούς και ανασταλτικούς παράγοντες, οι οποίοι συνεργούν για τον πολυμερισμό μονομερών μορίων ινικής, τα οποία απελευθερώνονται από τα μόρια ινωδογόνου, μέσω της πρωτεολυτικής δράσης της θρομβίνης.

Οι 13 κύριοι παράγοντες πήξης, χαρακτηριζόμενοι συνήθως με λατινικούς αριθμούς, παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.6 [66]. Για σχεδόν κάθε ένα από αυτούς τους παράγοντες, υπάρχουν προ - παράγοντες και αναστολείς, μερικοί παράγοντες των αιμοπεταλίων κλπ.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΗΞΗΣ
Παράγων I : Ινωδογόνο
Παράγων II : Προθρομβίνη
Παράγων III : Θρομβοπλαστίνη
Παράγων IV : Ιόντα Ασβεστίου (Ca ++)
Παράγων V : Προαξελερίνη (Ac - globulin)
Παράγων VI : Ενεργοποιημένος Παράγων V
Παράγων VII : Προκονβερτίνη, SPCA, Σταθερός Παράγων
Παράγων VIII : Αντιαιμοφιλική Σφαιρίνη, Θρομβοπλαστινογόνο
Παράγων IX : Παράγων Christmas
Παράγων X : Παράγων Stuart Prower
Παράγων XI : PTA
Παράγων XII : Παράγων Hageman
Παράγων XIII : Σαθεροποιητικός Παράγων του Ινώδους (FSF).

Πίνακας 8.6 *Οι 13 κύριοι παράγοντες πήξης.*

Για την εξέταση πιθανών διαταραχών του μηχανισμού πήξης του αίματος, χρησιμοποιούνται μία σειρά εργαστηριακών δοκιμασιών, όπως:

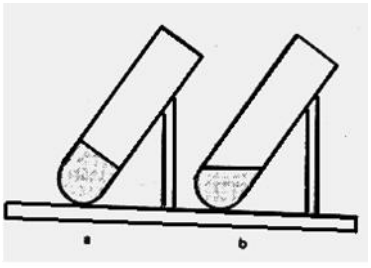
- Η μέτρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων.
- Η μέτρηση του χρόνου ροής, δηλαδή του χρόνου επίσχεσης μικροαιμορραγίας, προκαλουμένης στον πήχη, μέσω μικρής τομής.
- Η μέτρηση του μερικού χρόνου θρομβοπλαστίνης (PTT).
- Η μέτρηση του χρόνου προθρομβίνης (PT).
- Η μέτρηση του χρόνου θρομβίνης (TT) κλπ.

Στις τελευταίες τρεις περιπτώσεις, πυρήνας της μεθόδου είναι η μέτρηση του χρόνου, ο οποίος απαιτείται για την πήξη μείγματος πλάσματος, ληφθέντος με κιτρικό Νάτριο, κατάλληλου αντιδραστηρίου (εναιώρημα φωσφολιπιδίου, ιστική θρομβοπλαστίνη, θρομβίνη κλπ.) και διαλύματος $CaCl_2$.

Υπάρχουν απλές μέθοδοι μέτρησης του χρόνου αυτού, ο οποίος είναι από 12 - 14 sec (TT, PT) μέχρι 30 - 45 sec (PTT), όπως:

- Η συνεχής (με το χέρι) ελαφρά απόκλιση του δοκιμαστικού σωλήνα, στον οποίο γίνεται η αντίδραση, από την θέση ισορροπίας, και ο έλεγχος αλλαγής της στάθμης του μείγματος. Όταν η στάθμη πλέον δεν μετακινείται, έχει επέλθει η πήξη και ο απαιτούμενος χρόνος μετράται με κοινό χρονόμετρο χειρός.
- Ο συνεχής έλεγχος του μείγματος, με ένα άγκιστρο Λευκοχρύσου, μέχρι τη δημιουργία των πρώτων νημάτων ινικής.

Προφανώς, οι μέθοδοι αυτές, είναι εργασιοβόρες και περιέχουν στοιχεία υποκειμενισμού. Για τον λόγο αυτόν, έχουν αναπτυχθεί ορισμένες αυτοματοποιημένες ή ημιαυτοματοποιημένες μέθοδοι, τις οποίες θα παρουσιάσουμε στη συνέχεια.



Εικόνα 8.93 *Μέθοδος απόκλισης από το σημείο ισορροπίας: a) Καμμία αλλαγή της στάθμης του μείγματος και συνεπώς έχει επέλθει πλήρως η πήξη, b) Η αντίδραση δεν έχει ολοκληρωθεί ακόμη [49].*

Αυτοματοποιημένες Μέθοδοι Προσδιορισμού Παραμέτρων Πήξης

Η ακριβέστερη μέθοδος προσδιορισμού του απαιτούμενου για τη δημιουργία πήγματος χρόνου (PTT, PT, TT κλπ.) είναι η ακόλουθη:

Το υπό εξέταση πλάσμα, τοποθετείται σε μία διαφανή κυψελλίδα, η οποία παρεμβάλλεται ανάμεσα σε μία φωτεινή πηγή, συνήθως μία φωτοδίοδο υπερύθρων, και ένα φωτοανιχνευτή, συνήθως μία

φωτοκρυσταλλοτρίοδο.Μέσα στην κυψελλίδα, τοποθετείται και ένα τεμάχιο ατσαλονήματος (μήκους 5 mm και διαμέτρου 1 mm), το οποίο υπό την επίδραση του μεγνητικού πεδίου ενός περιστρεφόμενου (ηλεκτρο -) μαγνήτη, περιστρέφεται και παίζει τον ρόλο αναδευτήρα.

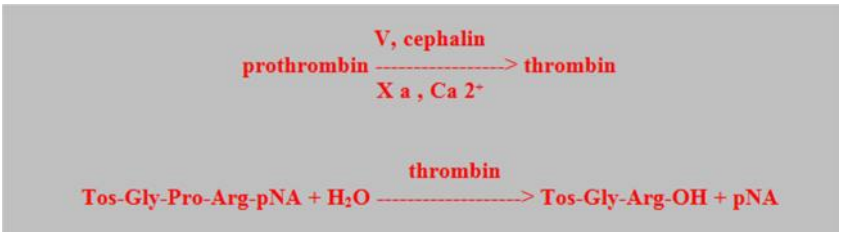
Το εκπεμπόμενο από τη φωτοδίοδο φώς, διέρχεται από την κυψελλίδα και φθάνει στον ανιχνευτή (phototransistor). Μόλις προστεθεί το αντιδραστήριο, αρχίζει η αντίδραση πήξης και ταυτόχρονα αλλάζει η οπτική πυκνότητα του περιεχομένου της κυψελλίδας. Η αλλαγή της οπτικής πυκνότητας του μείγματος, προκαλεί μεταβολή του ρεύματος του phototransistor, δίδοντας μήνυμα σε έναν μικροεπεξεργαστή, ο οποίος ελέγχει το σύστημα και ο οποίος θέτει σε λειτουργία ένα ηλεκτρονικό χρονόμετρο.

Μόλις ολοκληρωθεί η αντίδραση πήξης, ανιχνεύεται από το phototransistor μία ακόμη αλλαγή στην οπτική πυκνότητα του δείγματος, και με το αντίστοιχο σήμα, σταματά το χρονόμετρο, προσδιορίζοντας με ακρίβεια, την υπό ανίχνευση χρονική διάρκεια, της αντίδρασης πήξης. Τέλος, ο μικροεπεξεργαστής, μπορεί να σχηματίσει τους τυχόν απαιτούμενους λόγους ή/και ποσοστά ενεργότητας, με βάση κάποιο πλάσμα αναφοράς, τα οποία εκτυπώνονται από ένα θερμοεκτυπωτή.

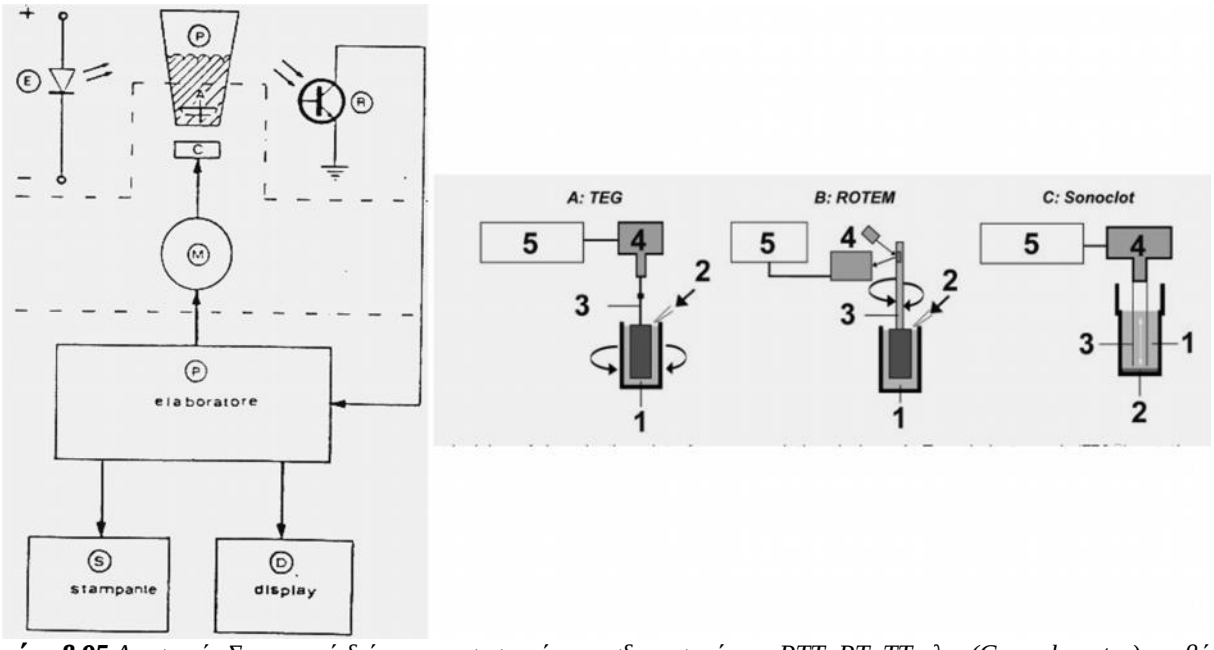
Εναλλακτικά, στη θέση του συστήματος ανίχνευσης οπτικής πυκνότητας, είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί ένα σύστημα ανίχνευσης της μεταβολής του ιξώδους του αντιδρώντος μείγματος, μέσω ενός αναδευτήρα και της παρατήρησης της μεταβολής του ρεύματος του κινητήρα του αναδευτήρα, λόγω της μεταβολής της αντίστασης του υπό ανάδευση μείγματος, με την ολοκλήρωση της αντίδρασης πήξης.

Εφόσον η αιμοληψία και επεξεργασία/προετοιμασία των δειγμάτων γίνει σωστά και εφόσον το pool πλασμάτων αναφοράς ελέγχεται για την επαναληψιμότητα των αποτελεσμάτων τα οποία δίδει, η μέθοδος είναι εξαιρετικά αξιόπιστη και υψηλής επαναληψιμότητας και τα όρια της καθορίζονται από την ποιότητα των αντιδραστηρίων και όχι από τις τυχόν ηλεκτρικές αστάθειες του hardware.

Ο προσδιορισμός των συγκεντρώσεων στο πλάσμα επί μέρους παραγόντων πήξης π.χ. της προθρομβίνης, γίνεται φωτομετρικά, μέσω της ακόλουθης αντίδρασης:



Εικόνα 8.94 *Προσδιορισμός των συγκεντρώσεων επιμέρους παραγόντων πήξης στο πλάσμα.*



Εικόνα 8.95 *Αριστερά: Σχηματικό διάγραμμα συσκευής προσδιορισμού των PTT, PT, TT κλπ. (Coagulometer), με βάση την αλλαγή της οπτικής πυκνότητας του αντιδρώντος μείγματος [84]. Δεξιά: Αρχή λειτουργίας Ιξωδοελαστικών διατάξεων πήξης στο σημείο Φροντίδας: Α: Θρομβοελαστογραφία (Thrombelastograph, TEG). Β: Θρομβοελαστογραφία Περιστροφής (Rotation Thrombelastography,ROTEM). C: Ηχητική Ανάμιξη-Πήξη (Sonoclot) [85].*

Ο ρυθμός μεταβολής της απορρόφησης, λόγω της παραγωγής της p - Νιτροανιλίνης, μετράται στα 405 nm (400 - 420 nm) [83].

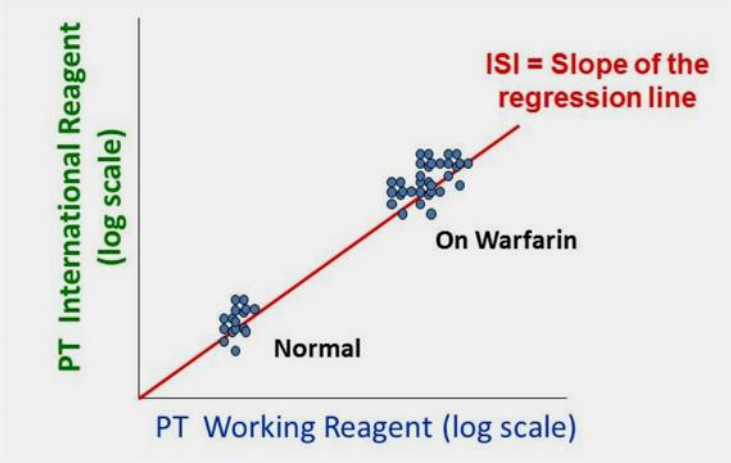
Ο Διεθνής Κανονικοποιημένος Λόγος (International Normalised Ratio, INR)

Ο Διεθνής Κανονικοποιημένος Λόγος INR ορίζεται ως:

$$INR = (p\ hrc_{t}\ /p\ hrc_{c})^{I.}$$

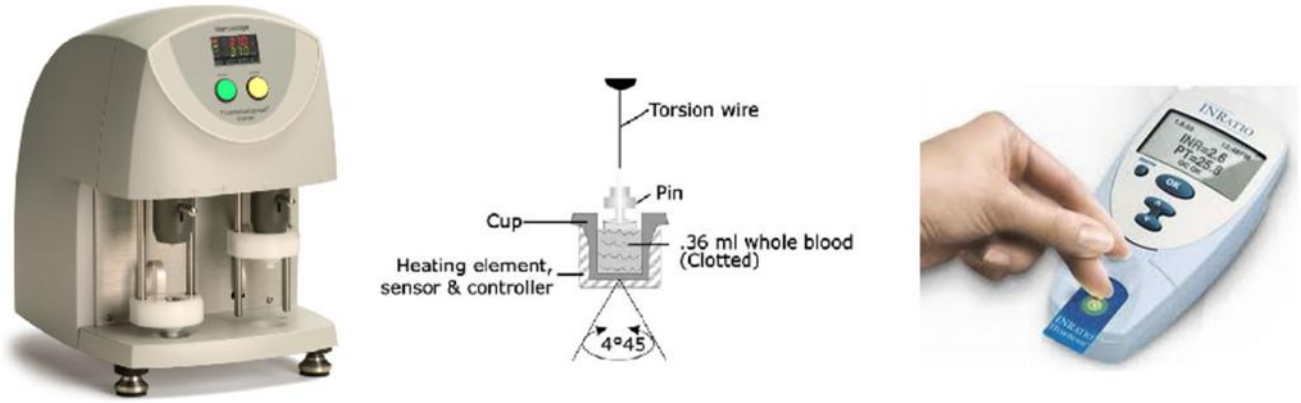
Όπου η ISI είναι μια αριθμητική τιμή, που αντιπροσωπεύει την απόκριση του INR κάθε δεδομένου εμπορικού συστήματος, σε σχέση με το διεθνές πρότυπο. Λαμβάνει υπόψη τη μεταβλητότητα σε αποτελέσματα, που λαμβάνονται με τη χρήση διαφορετικών εμπορικών συστημάτων, για τον υπολογισμό του αποτελέσματος. Με τον τρόπο αυτό, τα αποτελέσματα από διαφορετικά εργαστήρια και χώρες μπορούν να συγκριθούν ευκολότερα μεταξύ τους. Οι άνθρωποι που χρειάζονται μακροχρόνια αντιπηκτική θεραπεία, παίρνουν συνήθως Βαρφαρίνη, ένα αντιπηκτικό που μπορεί να ληφθεί με τη μορφή ενός δισκίου αντί της ένεσης (από του στόματος αντιπηκτική θεραπεία). Τιμές INR πάνω από 4.5 αυξάνουν τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας και ένα INR μικρότερο από 2, αυξάνει τον κίνδυνο θρομβοεμβολής (σχηματισμός θρόμβων αίματος στα αιμοφόρα αγγεία) και οι συναφείς καταστάσεις, όπως καρδιακή προσβολή και εγκεφαλικό επεισόδιο.

Η Βαρφαρίνη (ονομάζεται επίσης Coumadin) είναι ένας ανταγωνιστής της βιταμίνης Κ, που χρησιμοποιείται ευρέως για την πρόληψη της φλεβικής θρόμβωσης. Η Βαρφαρίνη αναστέλλει τη μετα-μεταφραστική καρβοξυλίωση παραγόντων πήξης II, VII , IX και X Αυτό μειώνει την ικανότητα αυτών των παραγόντων να αλληλεπιδρούν με φωσφολιπιδικές μεμβράνες. Ο βαθμός της αντιπηκτικής δράσης που επιτυγχάνεται με τη Βαρφαρίνη, παρακολουθείται από την κοινή δοκιμασία πήξης, γνωστής ως χρόνος προθρομβίνης (PT), που βασίζεται στο χρόνο σχηματισμού θρόμβου, μέσα σε πλάσμα με Κιτρικά. Το PT ξεκινά με την προσθήκη του παράγοντα ιστού σε (υπερφυσιολογικές συγκεντρώσεις) μαζί με φωσφολιπίδια και χλωριούχο ασβέστιο.



Εικόνα 8.96 *Ο χρόνος προθρομβίνης PT για το «διεθνές αντιδραστήριο» συναρτήσει του PT για το αντιδραστήριο που χρησιμοποιοείται τοπικά σε λογαριθμικές κλίμακες. Ο παράγων ISI είναι κάθε φορά η κλίση της ευθείας παλινδρόμησης [86].*

Ο συνδυασμός φωσφολιπιδίου - παράγοντα ιστού ονομάζεται Θρομβοπλαστίνη. Η PT δεν παρατείνεται σε απόκριση σε ελλείψεις όλων των παραγόντων πήξης, για παράδειγμα, δεν επηρεάζεται από τις χαμηλές FVIII και FIX σε ασθενείς με αιμοφιλία.



Εικόνα 8.97 *Αριστερά-Μέσο: Σύστημα Θρομβοελαστογραφίας (Thrombelastograph® TEG® 5000Hemostasis System). Δεξιά: Φορητό σύστημα INRATIO για την κατ' οίκον μετεγχειρητική επιτήρηση του INR από τον ασθενή ή τους οικείους του.*

8.11. Η αυτοματοποίηση, διαδικτύωση και σμίκρυνση των αναλυτικών διατάξεων του IVD Εργαστηρίου, οι παρακλίνιες εξετάσεις σε ΕΠ-ΜΕΘ-Χειρουργεία και η μετεγχειρητική παρακολούθηση ασθενών κατ' οίκον (IVD-PoCT).

In vitro Διαγνωστικές δοκιμασίες στο σημείο φροντίδας (POCT):
Παρούσα κατάσταση και προοπτικές

Βασίλης Σπυρόπουλος
Εργαστήριο Βιοϊατρικής Τεχνολογίας, Τμήμα Τεχνολογίας Ιατρικών Οργάνων, ΤΕΙ Αθήνας

In vitro Διαγνωστικές δοκιμασίες στο σημείο φροντίδας (POCT): Ως in vitro Διαγνωστική δοκιμασία στο σημείο φροντίδας (POCT) ορίζεται οποιαδήποτε αναλυτική δοκιμασία, που εκτελείται για έναν ασθενή από έναν επαγγελματία Υγείας, έξω από ένα συμβατικό εργαστηριακό περιβάλλον. Τα τελευταία χρόνια έχουμε μια ταχεία ανάπτυξη στη χρήση POCT, ως αποτέλεσμα σε μεγάλο βαθμό των τεχνολογικών προόδων στη Χημεία στερεάς φάσης και στη θεαματική βελτίωση των μικροεπεξεργαστών, με συνέπεια τη σμίκρυνση του εξοπλισμού. Οι πιο σύγχρονες συσκευές POCT είναι γενικά πιο αξιόπιστες και λιγότερο επιρρεπείς σε λάθη από τις παλιότερες. Ο στόχος αυτής της παρουσίασης είναι να παρουσιασθούν κρίσιμες πλευρές σχετικά με τη διαχείριση και τη χρήση των in vitro Διαγνωστικών δοκιμασιών, αναλωσίμων και συσκευών, στο σημείο φροντίδας, που περιλαμβάνουν:

- Τη σημασία εντοπισμού κλινικής ανάγκης πριν την εισαγωγή μιας υπηρεσίας POCT.
- Τα ζητήματα κλινικής διαχείρισης μιας υπηρεσίας POCT.
- Την ανάγκη για τη συμμετοχή των Κεντρικών Κλινικών Εργαστηρίων των κατά τόπους Νοσοκομείων σε όλες τις πτυχές μιας υπηρεσίας POCT.
- Την ανάγκη για εκπαίδευση και επίβλεψη του προσωπικού που συμμετέχει στην υπηρεσία POCT.

Σχεδιασμός μιας υπηρεσίας POCT: Η εφαρμογή POCT πρέπει να είναι η αποτελεσματική απάντηση σε μια έγκυρη και συνεχόμενη κλινική ανάγκη. Η έκβαση αξιολόγησης της κλινικής ανάγκης για μια υπηρεσία POCT εξαρτάται από:

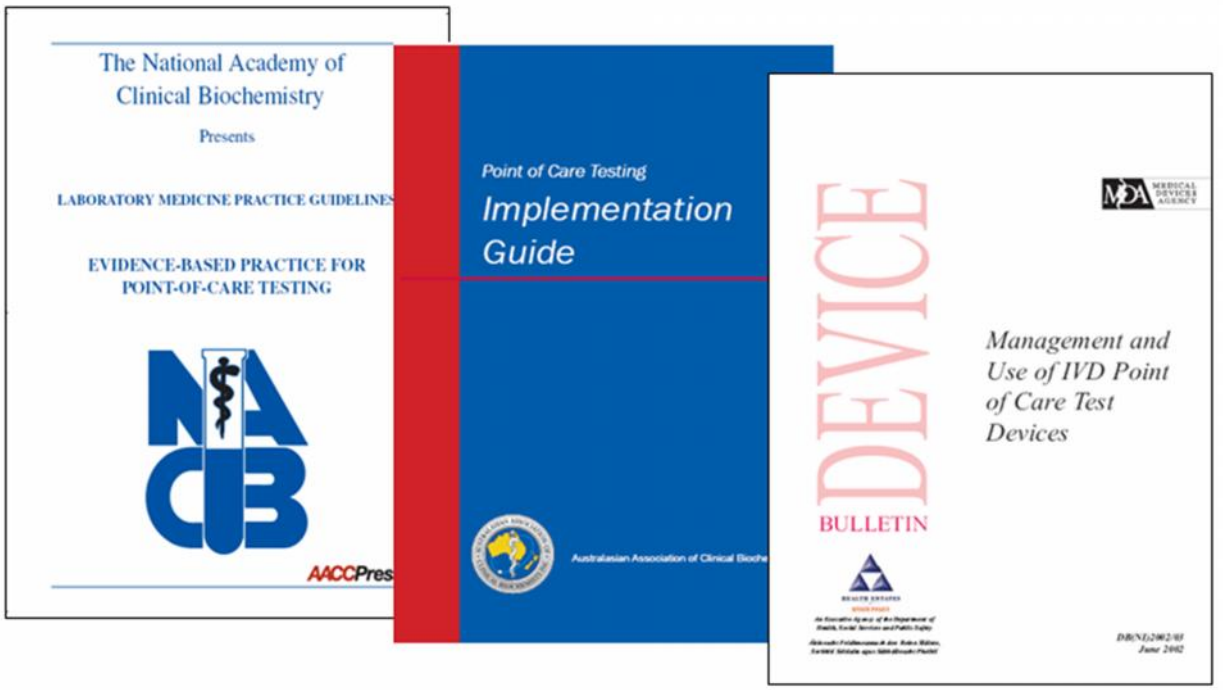
- Την ομάδα ασθενών που τη χρειάζεται, το είδος και τον τρόπο παροχής της.
- Την δυσκολία πρόσβασης στο παραδοσιακό Εργαστήριο για τους ασθενείς.
- Το αν η υπηρεσία θα επιτρέψει ταχύτερη και πιο αποτελεσματική Διάγνωση ή/και Θεραπεία.
- Το αν προοιωνίζεται μετρήσιμο κλινικό και οικονομικό όφελος.

Οι πιθανές περιοχές για μια υπηρεσία POCT περιλαμβάνουν:

- Στο Νοσοκομείο τα Εξωτερικά Ιατρεία, τα ΤΕΠ, τις ΜΕΘ, τα Χειρουργεία, Ειδικές Μονάδες κλπ.

- Στην Πρωτοβάθμια περίθαλψη περιλαμβάνουν τα Ιατρεία, τα Κέντρα Υγείας, τα Βιομηχανικά Ιατρεία, τα Φαρμακεία, την κατ' οίκον Νοσηλεία και τον αυτοέλεγχο Ασθενών.

Τα Εργαστήρια των Νοσοκομείων μπορούν να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην παροχή των συμβουλών για μια σειρά ζητημάτων, όπως αγορές συσκευών, αντιδραστηρίων και αναλωσίμων, εκπαίδευση προσωπικού, ερμηνεία των αποτελεσμάτων, διασφάλιση ποιότητας, ασφάλεια κλπ. Σχετικά με τη σωστή επιλογή εξοπλισμού, πρέπει να προσδιορισθεί ο εξοπλισμός που ικανοποιεί τις συγκεκριμένες ανάγκες, καλύπτει τον αναμενόμενο φόρτο εργασίας, παρέχει το απαιτούμενο επίπεδο αναλυτικής ακρίβειας, ταιριάζει λειτουργικά στον διατιθέμενο χώρο, και παρουσιάζει συγκρίσιμα αποτελέσματα με εκείνα του Κεντρικού Εργαστηρίου.



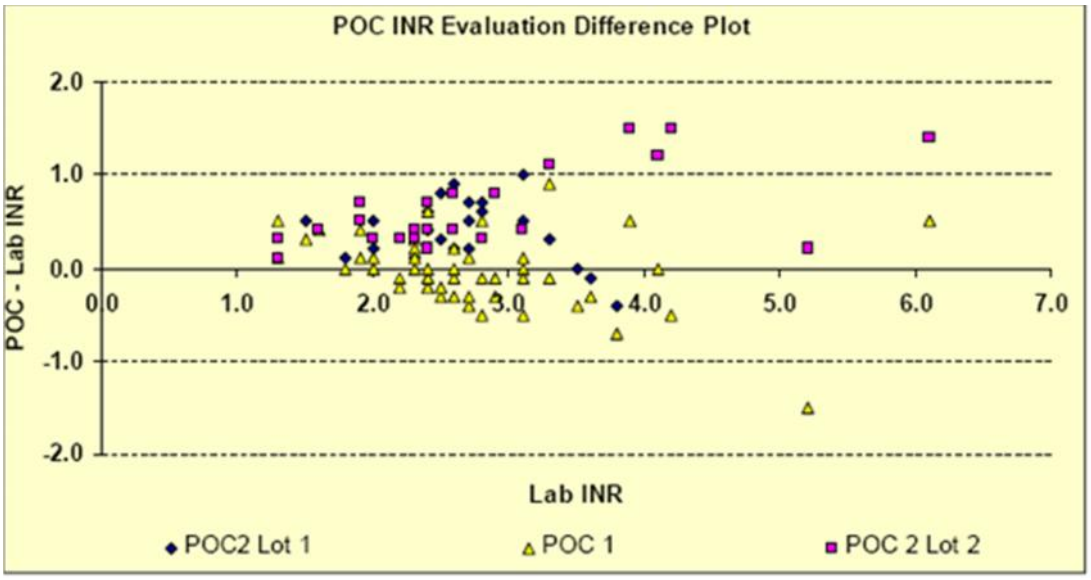
Εικόνα 8.98 *Μερικές από τις πλέον αξιόπιστες κατευθυντήριες γραμμές για τη διαχείριση μιας υπηρεσίας POCT [87] -[91].*

Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι και εξοπλισμός POCT όπως:

- Ταινίες απλών ή πολλαπλών δοκιμασιών, χωρίς συσκευή αποτίμησης (π.χ. δοκιμασίες ούρων).
- Μικρές συσκευές χειρός (π.χ. Μετρητές Γλυκόζης, Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη κλπ.).
- Επιτραπέζιες συσκευές (π.χ. Αναλυτές Αερίων Αρτηριακού Αίματος).

Η ανάγκη για καλύτερες επείγουσες διαγνωστικές μεθόδους, μαζί με τις υψηλές δαπάνες υγειονομικής περίθαλψης, έχει αυξήσει τη ζήτηση για προσιτές πλατφόρμες POCT, με υψηλή ευαισθησία, ειδικότητα και ταχύτητα αποτελεσμάτων, όπως ενδεικτικά:

- Φορητά συστήματα βασισμένα σε ταινίες ελέγχου πλευρικής ροής (lateral-flow test strips) και εφοδιασμένα, με ηλεκτροπτικές μονάδες μέτρησης φθορισμού, συσσωρευτές και δυνατότητες ασύρματης μεταφοράς δεδομένων.
- Φορητά συστήματα βασισμένα σε πλατφόρμες δοκιμασιών για Πυρηνικά οξέα που χρησιμοποιούν π.χ. την τεχνική RPA (Recombinase Polymerase Amplification).
- Μαγνητικές Ανοσολογικές Δοκιμασίες (Magnetic Immunoassays), βασισμένες στην τεχνολογία ανίχνευσης μαγνητικών σφαιριδίων, που αξιοποιούν τα μη γραμμικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα εξαιρετικά παραμαγνητικών υλικών, που ενσωματώνονται στα σφαιρίδια, και εκτίθενται για τη μέτρηση, σε ένα εναλλασσόμενο μαγνητικό πεδίο δύο συχνοτήτων.



Εικόνα 8.99 *Ένα σύνολο παράλληλων εξετάσεων δειγμάτων ως πρόσθετο εργαλείο Ελέγχου Ποιότητας (POCT- INR)*

Ο σχεδιασμός μιας υπηρεσίας POCT: Στα πλαίσια του σχεδιασμού είναι απαραίτητη μια μελέτη σκοπιμότητας, που να εντοπίζει τα κλινικά και οικονομικά οφέλη, τα οποία αναμένονται σχετικά με την καλύτερη αξιοποίηση του ανθρώπινου δυναμικού και την οικονομία των υλικών πόρων. Η κλινική διαχείριση μιας υπηρεσίας POCT απαιτεί σαφήνεια στις διαδικασίες, κατάλληλη εκπαίδευση και τη χρήση συστημάτων Πληροφορικής, για τη βελτιστοποίηση της ροής των ασθενών και της ποιότητας των αναλυτικών αποτελεσμάτων.

Τα αναμενόμενα πλεονεκτήματα μιας υπηρεσίας POCT περιλαμβάνουν βελτιωμένους χρόνους, καλύτερη επιτήρηση ορισμένων περιστατικών, μικρότερους όγκους δειγμάτων και αντιδραστηρίων, ευκολότερη πρόσβαση στην υπηρεσία π.χ. για τους ηλικιωμένους. συμμετοχή των ίδιων των ασθενών στη φροντίδα της υγείας τους και τέλος οικονομικά οφέλη, μολονότι η POCT είναι γενικά ακριβότερη από τις παραδοσιακές εργαστηριακός εξετάσεις, όμως η εφαρμογή της μπορεί να μειώσει τον αριθμό επισκέψεων σε μια Υγειονομική μονάδα.

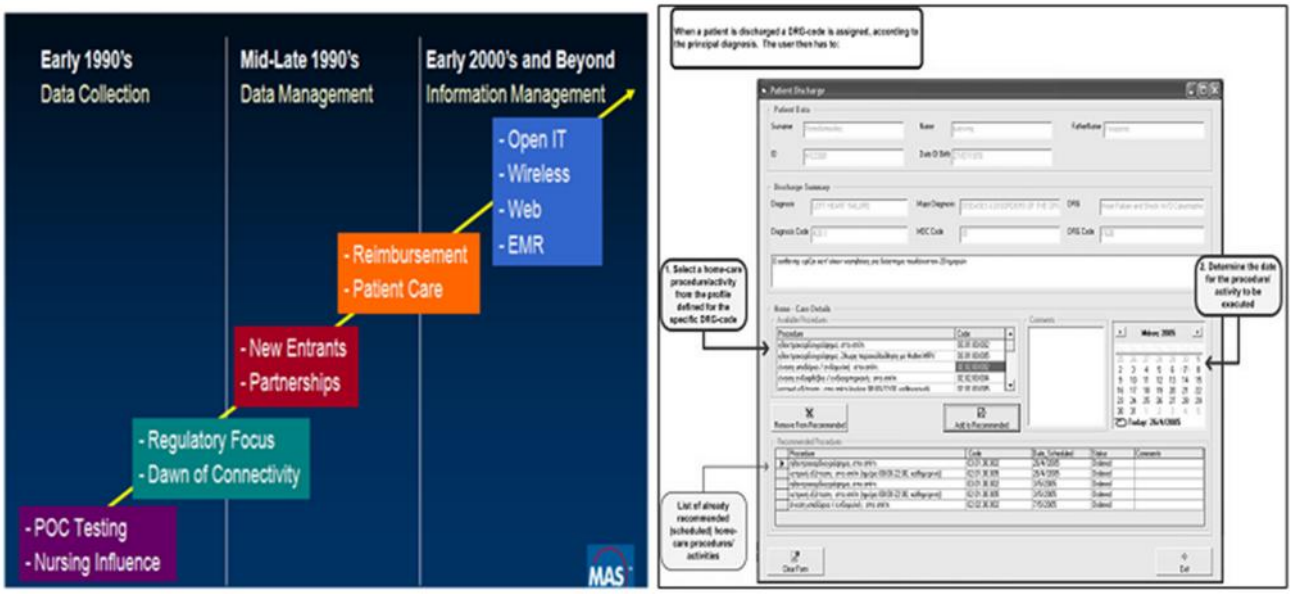
Τα πιθανά μειονεκτήματα μιας υπηρεσίας POCT περιλαμβάνουν, διπλασιασμό του εξοπλισμού, εμπλοκή προσωπικού με μη αναλυτικό υπόβαθρο, υπερβολική χρήση της διαθεσιμότητας μιας σειράς εξετάσεων, περιπλοκότητα και ασυμβατότητα στην αρχειοθέτηση των αποτελεσμάτων (LIS) και χωρίς την οικονομία κλίμακας του Κεντρικού Εργαστηρίου, η υπηρεσία POCT μπορεί να γίνει πολύ ακριβή.

Οργάνωση και διαχείριση μιας υπηρεσίας POCT: Σε μια υπηρεσία POCT συμμετέχει πλήθος συνεργατών, και απαιτείται σχολαστική τήρηση των οδηγιών των κατασκευαστών των επιμέρους συστημάτων και σαφής καθορισμός αρμοδιοτήτων και υπευθυνοτήτων. Παρά τις βελτιώσεις στην τεχνολογία, η επιτυχία μιας υπηρεσίας POCT εξαρτάται από την αποτελεσματική οργάνωση και διαχείριση του προσωπικού και τη συστηματική και συνεχή του εκπαίδευση. Απαιτείται η ύπαρξη γραπτών τυποποιημένων λειτουργικών διαδικασιών (Standard Operating Procedures, SOP), σύμφωνων με ένα αναγνωρισμένο Πρότυπο Ποιότητας (π.χ. ISO).

Η Διασφάλιση Ποιότητας (Quality Assurance, QA) είναι ουσιαστικό συστατικό μιας υπηρεσίας POCT και περιλαμβάνει την ταυτοποίηση του ασθενή, την κατάλληλη επιλογή δοκιμασίας, τη λήψη ικανοποιητικού δείγματος, την εξέταση και την τεκμηρίωση όλων των διαδικασιών. Διακρίνουμε και εδώ εσωτερικό και εξωτερικό έλεγχο ποιότητας και η όλη διαδικασία πρέπει να πραγματοποιείται σε συνεργασία με το Κεντρικό Εργαστήριο, ενώ ένα σύνολο παράλληλων εξετάσεων δειγμάτων, μπορεί να αποτελέσει ένα πρόσθετο εργαλείο ελέγχου ποιότητας. Τέλος, η προγραμματισμένη προληπτική συντήρηση είναι ουσιαστική για την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση των συσκευών POCT, και πρέπει να ακολουθεί τις οδηγίες του κατασκευαστή σχετικά με τις διαδικασίες, την κατάρτιση του προσωπικού και την τήρηση ημερολογίου συντήρησης και επισκευών.

Η πιστοποίηση και ενδεχομένως η διαπίστευση μιας υπηρεσίας POCT είναι ένα ανοιχτό ζήτημα. Στις περισσότερες χώρες δεν υπάρχουν αυτήν την περίοδο συγκεκριμένα πρότυπα για POCT, ακολουθούνται mutatis mutandis οι γενικές αρχές των in vitro Διαγνωστικών Εργαστηρίων, αλλά η επιθεώρηση και η αξιολόγηση θα την περιλάβουν στη πιστοποίηση που θα γίνει, στο Νοσοκομείο, στο Τμήμα (π.χ. ΜΕΘ) ή την Μονάδα (π.χ. Κέντρο Υγείας) που ευρίσκεται, επισημαίνοντας και την ιδιαίτερη σύνδεση της με το Κεντρικό Εργαστήριο. Στην ελληνική πραγματικότητα, αυτό θα έπρεπε λογικά να γίνεται αντίστροφα και η υπηρεσία POCT να πιστοποιείται μέσω του π.χ. Βιοχημικού Εργαστηρίου, δεδομένου ότι οι πιστοποιήσεις Κλινικών και Μονάδων είναι ακόμα πολύ περιορισμένες. Συνίσταται, οποιαδήποτε περιοχή παρέχει μια υπηρεσία POCT, να ενταχθεί μεοοπρόθεσμα σε μια διαδικασία πιστοποίησης. Είναι ουσιαστικό να τηρούνται ακριβή αρχεία και στατιστικές για τις συσκευές POCT (π.χ. διαγράμματα Levey-Jennings), να καταγράφονται και να εξετάζονται μαζί με το Κεντρικό Εργαστήριο τα ανώμαλα και οριακά αποτελέσματα και τέλος και να κοινοποιούνται στις αρμόδιες αρχές (όπου αυτές υπάρχουν) τα τυχόν μη αναμενόμενα συμβάματα (adverse incidents).

Υπάρχουν πολλές πτυχές στη σχέση της τεχνολογίας POCT και της τεχνολογίας πληροφοριών, ιδιαίτερα η διασύνδεση των συσκευών με τα εξωτερικά συστήματα δεδομένων, όπως οι διαχειριστικοί τερματικοί σταθμοί, τα ηλεκτρονικά αρχεία υγείας (EHR), και τα εργαστηριακά συστήματα πληροφοριών (LIS). Ένα σημαντικό ανοιχτό σημείο είναι η ένταξη των υπηρεσιών POCT στα πρότυπα διασφάλισης της συνέχεια της φροντίδας Υγείας, σύμφωνα π.χ. με το πρότυπο E2369 (CCR), το ISO 13606-1, και το prEN 13940, με την υιοθέτηση όλων των κρίσιμων χαρακτηριστικών γνωρισμάτων, και των καινοτόμων λειτουργικών λύσεων, που αναδύονται από απαιτήσεις αυτών των προτύπων. Η διασφάλιση της διαλειτουργικότητας των υπαρχόντων συστημάτων διαχείρισης πληροφοριών, απαιτεί στο εγγύς μέλλον την υιοθέτηση πρωτοτύπων οντολογιών, που να βασίζονται στη HL7 κλινική αρχιτεκτονική εγγράφων (Clinical Document Architecture, CDA), και εφαρμογές που να μετατρέπουν τα έγγραφα παραπομπής, σε ένα CDA-συμβατό σχήμα, και το περιεχόμενο των CDA- συμβατών εγγράφων σε περιπτώσεις μιας οντολογίας.



Εικόνα 8.100 *Αριστερά: Η εξέλιξη της Πληροφορικής της Παρακλίνιας Εξέτασης [93]. Δεξιά: Επιλογή Δραστηριοτήτων κατ' οίκον Νοσηλείας και υπηρεσιών POCT για ένα συγκεκριμένο ασθενή [94].*

Συμπεράσματα και προοπτικές των διαγνωστικών δοκιμασιών στο σημείο φροντίδας: Ενώ ορισμένοι τομείς της in vitro Διαγνωστικής έχουν αλλάξει σημαντικά τα τελευταία 15 χρόνια, πολλά πράγματα παραμένουν ίδια. Πολλές από τις εξωτικές τεχνολογίες που προβλέφθηκαν (π.χ. microarrays, biomarkers, γενετικές εξετάσεις κλπ.) δεν χρησιμοποιούνται ιδιαίτερα έξω από την ερευνα, παρά την ύπαρξη ορισμένων αξιοπρόσεχτων εξαιρέσεων. Η αγορά POCT στρέφεται και στηρίζεται ακόμα σε μεγάλο βαθμό στις ίδιες περιοχές (γλυκόζη αίματος, test εγκυμοσύνης, πήξη, αέρια αίματος και καρδιακοί δείκτες), οι οποίες και παράγουν τον μεγάλο όγκο των πωλήσεων, ενώ σε πολλές άλλες περιοχές, η χρήση POCT είναι ακόμα αργή.

Εντούτοις, εκατοντάδες εμπορικά διαθέσιμες Διαγνωστικές Δοκιμασίες έχουν ήδη εγκριθεί από το FDA για χρήση χωρίς συνταγή και για κατ' οίκον εφαρμογή (Βλ. Πίνακας 8.7). Για το εγγύς μέλλον, οι πλέον υποσχόμενες αναδυόμενες μέθοδοι POCT περιλαμβάνουν:

- Συστήματα ανίχνευσης Φθορισμού μεμονωμένων Μορίων (π.χ. Καρδιολογία Singulex).
- Μεθόδους ανίχνευσης χωρίς επισήμανση (Quantum Dots και Whispering-Gallery Mode, WGM).
- Στα μοριακά POCT δύο σημαντικές επιτυχίες υπήρξαν οι ταχείες δοκιμασίες MRSA (Multi-drug Persistent Staphylococcus Aureus) και αυτή για το Clostridium Difficile στα κόπρανα με real-time PCR, ενώ πολλά φαίνεται να υπόσχονται οι ισοθερμικές μέθοδοι SMAP (SMart Amplification Processes), SMART (Signal Mediated Amplification of RNA Targets), LAMP (Loop-mediated isothermal AMPlification) και HDA (Helicase-Dependent Amplification).
- Τέλος, τα ευρηματικά συστήματα Lab-on-a-Chip (LOC) φαίνεται να μην καταφέρνουν ακόμα τον συνδυασμό Μικροηλεκτρονικής, Μικρορευστομηχανικής, Βιολογίας και Χημείας, σε χαμηλό κόστος και με αξιοπιστία και επαναληψιμότητα κατάλληλη για μεγάλης κλίμακας παραγωγή.

486 Alcohol, Breath	184 Fructosamine	027 Luteinizing Hormone (LH)	021 Triglyceride
392 Allergen Specific IgE / Panel	122 Glucose	090 Methadone	188 Uric Acid
041 Amphetamines	116 Glucose Monitoring Devices	92 Methamphetamine /Amphetamine	448 Urinary Protein, Qualitative
103 Barbiturates	072 Glucose, Fluid	100 Methamphetamines	186 Urine Dipstick Or Tablet Analyte
101 Benzodiazepines	422 Glucose, Urine	256 Methylenedioxy-methamphetamine	125 Urine hCG By Visual Color Tests
409 Bilirubin, Urine	208 Glycated Hemoglobin, Total	003 Microalbumin	264 Urine Qualitative Bilirubin
084 Cannabinoids (THC)	172 Glycosylated Hemoglobin (Hgb A1c)	143 Morphine	265 Urine Qualitative Dipstick Blood
171 Chloride	261 hCG, Serum, Qualitative	087 Opiates	266 Urine Qualitative Glucose
161 Cholesterol	370 hCG, Urine	030 Ovulation Test (LH) Visual Color	001 Urine Qualitative Ketone
086 Cocaine Metabolites	121 HDL Cholesterol	285 Oxycodone	268 Urine Qualitative Nitrite
159 Creatinine	016 Hemoglobin	408 pH, Urine	269 Urine Qualitative Dipstick pH
494 Estrone-3 Glucuronide	460 Hemoglobin A1	085 Phencyclidine (PCP)	270 Urine Qualitative Protein
274 Fecal Occult Blood	124 Ketone, Blood	245 Protein, Total (Urine)	271 Urine Qual. Urobilinogen
249 Fern Test, Saliva	352 Ketone, Urine	364 Semen	410 Urobilinogen, Urine
026 Follicle Stimulating Hormone	024 Lactic Acid (Lactate)	246 Tricyclic Antidepressants	042 Vaginal pH

Πίνακας 8.7 *Απόσπασμα από τον συνεχώς επεκτεινόμενο κατάλογο των εγκεκριμένων από το FDA αντιδραστηρίων για POCT.*

Έτσι, βαθμιαία, οι μέθοδοι ανίχνευσης θα γίνονται πιο αξιόπιστες, οι συσκευές θα εξακολουθήσουν να σμικρύνονται, ενώ η ζήτηση για γρηγορότερα αποτελέσματα και εξατομικευμένη Ιατρική θα εξωθεί την POCT σε νέες φυσικές αρχές και τεχνολογίες.

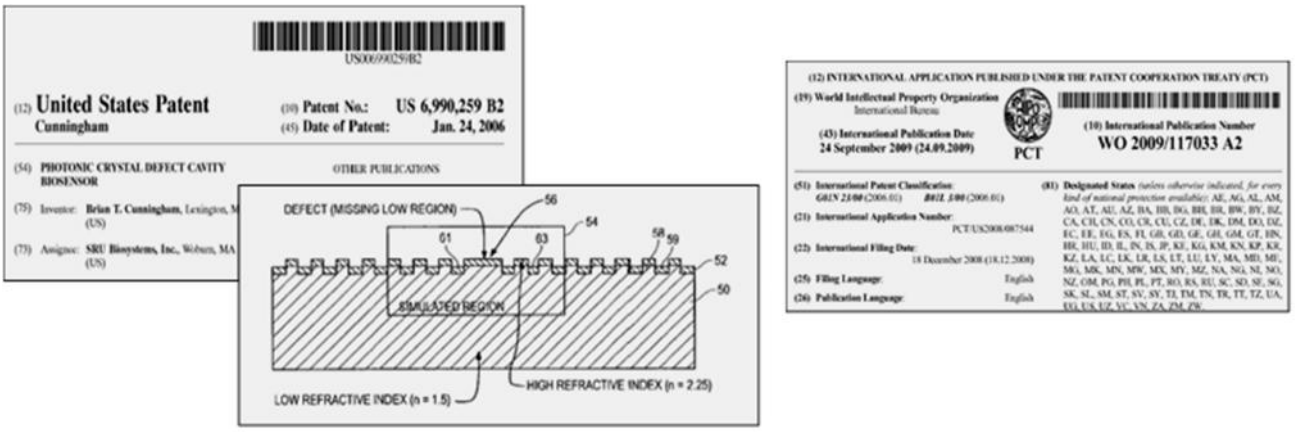
Τέλος, η αύξηση του όγκου των υπηρεσιών της, θα συμβάλλει μεν στη περαιτέρω συρρίκνωση των Κεντρικών Εργαστηρίων, χωρίς όμως για το προβλέψιμο μέλλον, να απειλεί στα σοβαρά να τα εκτοπίσει ανεπιστρεπτί, από τη παγκόσμια αγορά της in vitro Διαγνωστικής.

Τέλος, κλείνοντας αυτό το κεφάλαιο, παρουσιάζουμε τους βασικούς αναδυόμενους Νανο-Βιοαισθητήρες με Οπτικούς και Μηχανικούς Νανο-ανιχνευτές, καθώς και ενδεικτικά δύο ενδεικτικές

ενδιαφέρουσες αιτήσεις ΔΕ, που αφορούν σε Βιοαισθητήρα Φωτονικού Κρυστάλλου και στην Ανίχνευση Φθορισμού μεμονωμένων Μορίων.

Βιοαισθητήρες	**Όριο Ανίχνευσης (pg/mm2)**
Οπτικοί Ανιχνευτές	
Συντονισμού Πλασμονίων Επιφανείας, Surface Plasmon Resonance (SPR)	0.50-1.00
Ολοκληρωμένο Συμβολόμετρο Mach-Zehnder (MZI)	**0.06**
Συμβολόμετρο Young	0.70
Συντονιζόμενο Κάτοπτρο	0.10
Δακτυλιοειδές Αντηχείο	0.50-1.00
Φωτονικοί κρύσταλλοι	0.10
Μικροϊσορροπίας Χαλαζία, Quartz Crystal Microbalance (QCM)	10.00
Νανομηχανικοί Ανιχνευτές	
Συντονιζόμενοι Μικροδοκοί	0.01-10.00
Ακουστικό Αντηχείο Μικρο-Η/Μ Συστημάτων, Micro-Electro-Mechanical Systems (MEMS) Acoustic Resonator	100.00
Αναρτημένο Αντηχείο Μικροδιαύλων, Suspended Microchannel Resonator (SMR)	0.10

Πίνακας 8.8 *Αναδυόμενοι Νανο-Βιοαισθητήρες με Οπτικούς και Μηχανικούς Νανο-ανιχνευτές [95]-[97].*



Εικόνα 8.101 *Αριστερά: Βιοαισθητήρας φωτονικού κρυστάλλου με παραμορφωμένες κοιλότητες [98]. Δεξιά: Ανίχνευση Φθορισμού μεμονωμένων Μορίων [99].*

Βιβλιογραφία/Αναφορές

29. Anderson C.S., Cockayane S., *Clinical Chemistry: Concepts and Applications*, Saunders, Philadelphia, 1993.
30. Khandpur R.S., *Handbook of Analytical Instruments*, Tata Mc Graw - Hill, New Delhi, 1989.
31. Hicks, R.M., Schenken, J.R., Steinrauf M.A., *Laboratory Instrumentation*, Harper & Row, Hagerstown, 1980.
32. Lehninger A.L., *Biochemistry*, Worth Publishers Inc., New York, 1972.
33. Spyropoulos B., de Bisschop F., *Topics in Analytical Instrumentation, European Course on Biomedical Engineering and Medical Physics*, Medical School, University of Patras, 1991.
34. Frach Thomas, "Position-sensitive readout modes for digital Si-Photomultiplier Arrays", *MX* 2014001272 (A), 19/05/2014, Assignee: Koninkl. Philips NV, NL.
35. Shah, Kanai S. et al. "Position sensitive solid-state photomultipliers, systems and methods", *US Patent* 8884240, Granted on November 25, 2014, Assignee: Radiation Monitoring Devices, Inc. USA.
36. Olympus Specialized Microscopy Techniques: Anatomy of a CCD, accessed on: http://www.olympusmicro.com/primer/digitalimaging/concepts/ccdanatomy.html

37. Narayan S., *Principles of Laboratory Instrumentation*, ASCP Press, Chicago 1990.
38. Tietz N.W., *Fundamentals of Clinical Chemistry*, Saunders, Philadelphia 1987.
39. Bender G.T., *Chemical Instrumentation: A Laboratory Manual Based on Clinical Chemistry*, Saunders, Philadelphia 1972.
40. Bauer J.D., *Clinical Laboratory Methods*, Mosby, St. Louis 1982.
41. Brown D.E., "Flame Photometry", *Am.J.Clin.Pathol*., 26, (1956), 807.
42. Kaplan L.A., Pesce A.J., *Clinical Chemistry, Theory, Analysis and Correlation*, Mosby, St. Louis, 1989.
43. van der Weij A.D., *Flame Photometry in Practical Instrumental Analysis*, Elsevier, New York 1965.
44. Robinson J.W., *Atomic Absorption Spectroscopy*, Dekker, New York 1966.
45. Sturgeon R.E., "Factors affecting atomization and measurement in graphite furnace atomic absorption spectrometry", *Anal.Chem*., 49, (1977), 1255.
46. Blick K.E., Liles S.M., *Principles of Clinical Chemistry*, John Willey & Sohns, New York 1985.
47. Hallman, L., *Klinische Chemie und Mikroskopie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1980.
48. Willard H.H. et al., *Instrumental Methods of Analysis*, CBS, New Delhi 1986.
49. Kuwana T., *Physical Methods in Modern Chemical Analysis*, Vol. 1, Academic Press, New York 1978.
50. M. Ελισάφ, *Διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας*, 2009 http://www.ixek.gr/showArticle.asp?id=34 .
51. Personal Communication 1987, Corning Scientific Instruments, USA.
52. Measurement of pO2, pCO2, pH, pulse oximetry and capnography, Anaesthesia UK, http://www.frca.co.uk/article.aspx?articleid=100389
53. Astrup, J. Scand. J. *Lab. Invest*., 8, (1956), 30.
54. Stow, R.W., Baer, R.F., Randall B.F., "Rapid measurement of the tension of carbon dioxide in blood", *Arch. Phys. Med. Rehabil*., 38, (1957), 646.
55. Severinghaus, J.W., "Electrodes for blood gas pCO2, pO2 and pH", *Acta Anaesthesiol*. Scand., 6 (Suppl. XI),(1962), 207.
56. Lai, N.C. et al., "Development of a miniature pCO2 electrode for biomedical applications", *Med. & Biol. Eng*., 13, (1975), 876.
57. Clark, L.C.Jr., "Monitor and control of blood and tissue oxygen tensions", *Trans. Am. Soc. Artif. Internal Organs*, 2, (1957), 41.
58. Eberhard, P., Mindt, W., *An Introduction to Cutaneus Oxygen Monitoring in the Neonate*, F. Hoffman - La Roche & Co., Basel, 1976.
59. *Personal Communication* 1987, Radiometer Copenhagen DE.
60. .https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Inverse_and_analytical_gas_chromatography.JPG Inverse and analytical gas chromatography.
61. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gas_Sampling_Valve.svg 6-θυρος εισαγωγέας αερίων δειγμάτων.
62. Σύστημα εισαγωγής σταθερής ροής αερίου/δείγματος 1 ml/min στη Στήλη. https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/7/7d/Splitless.png
63. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Capillary_Gel_Electrophoresis_Instrument_Schematic.png Capillary Gel Electrophoresis Instrument Schematic.
64. Παπαναστασοπούλου Μ., «Αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης. Περιγραφή της μεθόδου και εφαρμογής της στην ανίχνευση ιών», *Δελτίον Ελλ. Κτην. Εταιρείας* 1997, 48 (2): 61 - 69.
65. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Capillary_electrophoresis_sequencing.png Capillary electrophoresis sequencing
66. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:2D_electrophoresis.png A model of two-dimensional gel electrophoresis, Center for Cancer Research Nano-biology Program, National Institute of Health.

67. https://commons.wikimedia.org/wiki/Electrophoresis#/media/File:Gel_electrophoresis_2.jpg DNA bands after Gel electrophoresis (6 "DNA-tracks").

68. Σχηματικό διάγραμμα ενός φορητού TI-Αναλυτή Αερίων Αίματος. http://www.ti.com/solution/blood_gas_analyzer_portable

69. Zettner, A., "Principles of competitive binding assays (saturation analyses). I. Equilibrium techniques". *Clin. Chem*. 19,699 (1973).

70. Zettner, A., Dully P.E., "Principles of competitive binding assays (saturation analyses). II. Sequential saturation". *Clin. Chem*. 20, 5 (1974).

71. Berson, S. A., Yalow, R. S., "Kinetics of reaction between insulin and insulin-binding antibody. J". *Clin. Invest.* 36, 873 (1957).

72. Skelley, D.S., Brown, L.P., Besch, P.K., "Radioimmunoassay". *Clin. Chem*. 19, 146 (1973).

73. Potts, J. T. et al., "Radioimmunoassay of polypeptide hormones". *Advan. Intern. Med*. 13, 183 (1967).

74. Midgley, A.R., Jr., Niswender, G. D., Rebar, R.W., "Principles for the assesment of the reliability of radioimmunoassay methods (precision, accuracy, sensitivity, specifity)". *Acta Endocrinol*. 63, Suppl. 142, 163 (1969).

75. *Abbott Diagnostics Educational Services: i. Principles of ABBOTT Immunoassays, ii*. Retrovirus Learning Guide A72203 (1989).

76. Avrameas S., Guilbert B., "Dosage enzymoimmunologique de proteines a l'aide d' immunoadsorbants et d'antigenes marques aux enzymes". *C. R. Acad. Sci*., 273, 2705 (1971).

77. Hallmann L., *Klinische Chemie und Mikroskopie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York (1980).

78. *Diagnostics Pasteur*: ElavIA AgI, Ref: 12/88/50/440/17247, (1988).

79. *Organon Teknika*: Uni - Form work sheet HBsAg, anti-HIV & anti- HBc, OT/870805-395 (1987).

80. *Roche Diagnostics*: EIA System "Roche", Ref. 2080 (1987).

81. *Sorin Biomedica: Testi di conferma per la presenza dell' Antigene di Superficie del Virus dell' Epatite B*, Sorin/Reac - 801, 200/007 - 296, (1987).

82. Wiedbrauk D.L. et al., "Rapid enzyme immunoassays for the clinical laboratory", *Eur. Clin. Lab*., 9/2 (1990), 22.

83. Scholefield J., Miller R., "Screening of cervical cancer smears by fluorescence signal analysis microscopy", (FLUOSAM), *Eur. Clin. Lab*., 9 (1990), 8.

84. *Virgo Electro - Nucleonics Inc., Immunodiagnostics Division: Virgo Immunofluoresence Assay*, P/N890105 - 17, (1988).

85. Wick G., Baudner S., Herzog F., Immunofluoreszenz. Medizinische Verlagsgesellschaft Marburg/Lahn.

86. *Abbott Diagnostics: The new generation fully automated system for Immunoassays IMX*, 1991.

87. *Personal Communication, Byk-Sangtec Diagnostica*, Deutschland.

88. Grant, G.H., Butt, W.R., "Immunochemical methods in Clinical Chemistry". *Advan. Clin. Chem*. 13, 383 (1970).

89. http://www.nature.com/protocolexchange/protocols/2509 Sandeep Kumar Vashist, A highly-sensitive multisubstrate-compatible chemiluminescent immunoassay for human fetuin A.

90. http://www.panomics.com/products/rna-in-situ-analysis/viewrna-ish-cell-assay/how-it-works Fluorescence RNA In Situ Hybridization Assay Work Flow (ViewRNATM ISH Cell Assay).

91. Ν. Καπράνος, Δ. Ροντογιάννη,Τεχνικές Μοριακής Ιστοπαθολογίας στην Ογκολογία http://www.onco.gr/documents/KapranosRontogianni.pdf

92. http://www.jhvms.com/sites/default/files/JHVMS%201997%2048(2)%2061-69%20PAPANASTASOPOULOU.pdf

93. https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%9C%CE%B9%CE%BA%CF%81%CE%BF%CF%83%CF%85%CF%83%CF%84%CE%BF%CE%B9%CF%87%CE%AF%CE%B5%CF%82_%CE%B3%CE%BF%CE%BD%CE%B9%CE%B4%CE%AF%CF%89%CE%BD#/media/File:Microarray2.gif

94. Γαρδίκα, Κ.Α., *Αιματολογία*, Επιστημονικές Εκδόσεις Γ.Κ. Παρισιάνος, Αθήνα, 1981.

95. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:BloodPlasma.jpg Blood Plasma Buffy Coat.

96. US2656508, 0/20/1953, W.H. Coulter, *Means for counting particles suspended in a fluid*.

97. Adams, R.B., Voelker W.H., Gregg, E.C., "Electrical counting and sizing of mammalian cells in suspension", *Phys. Med. Biol*. 12(1), (1967), 79.

98. Πηγή: MEDICOR, Budapest.

99. Mc Gann,L.E., Turner A.R., Turc, J.M., "Microcomputer interface for rapid measurements of average volume using an electronic particle counter", *Med. & Biol. Eng. & Comput*., 20, (1982), 119.

100. Helleman P.W., Benjamin C.J., "The Toa Microcell Counter", *Scand. J. Haem*., 6, (1969), 69.

101. Zillich, P., Koman, A., "Blood count by picoscale", *Medicor News*, 3, (1970), 31.

102. Agoston, M., Zillich P., "The picoscale as one of the most important sets of the future blood diagnostic laboratory", *Medicor News*. 2, (1971), 15.

103. Watson, J.W., "Dual LASER Beam Focussing for Flow Cytometry through a Single Crossed Cylindrical Lens Pair", *Cytometry*, 2(1), (1981), 14.

104. Thorell,B., "Flow Cytometric Analysis of Cellurar Endogenous Fluorescence Simultaneously with Emission from Exogenous Fluorochromes, Light Scatter and Absorption", *Cytometry*, 2(1), (1981), 39.

105. Γερμενής, Α.Ε., «Πρόσφατες εξελίξεις στην Εργαστηριακή Ιατρική: Κυτταρομετρία Ροής», *18ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο*, Αθήνα, 12-16 Μαΐου 1992.

106. Popov, D., Thorell, B., "New reactiv fluorescence dyes for cytofluorometry", *Stain Technol*., 53, (1978), 246.

107. Kachel, V., Schneider, H., Schedler,K., "A new Flow Cytometric Pulse Height Analyzer Offering Microprocessor Controlled Data Acquisition and Statistical Analysis", *Cytometry*, 1, (1980), 175.

108. http://flowcytometry.med.ualberta.ca/

109. Αίτηση ΔΕ για Υβριδικό Αιματολογικό Αναλυτή US20110254533.

110. Αίτηση ΔΕ για ένα σύστημα Ανάλυσης Βασεοφίλων US 20120282600 A1.

111. Boehringer Mannheim: Instruction Sheets for manual Assays, Mannheim 1983.

112. SEAC CLOT 2: Users Manual, Firenze 1988.

113. http://www.ijciis.org/viewimage.asp?img=IntJCritIllnInjSci_2011_1_1_51_79282_f5.jpg

114. N. Harris, *The International Normalized Ratio: How well do we understand this measurement?*, AACC, https://www.aacc.org/community/national-academy-of-clinical-biochemistry/scientific-shorts/2012/the-international-normalized-ratio-how-well-do-we-understand-this-measurement

115. European Directive on IVD Medical Devices 98/79/EC.

116. *Medical Devices Agency, Department of Health, Management and Use of IVD Point of Care Test Devices*, DB (NI) 2002/03, June 2002.

117. *NACB Laboratory Medicine Practice Guidelines: Evidence Based Practice for POCT*, AACC Press 2006.

118. *Draft Guidance for Industry Cell Selection Devices for Point of Care Production of Minimally Manipulated Autologous Peripheral Blood Stem Cells, Food and Drug Administration*, Center for Biologics Evaluation and Research, July 2007.

119. *Point of Care Testing Implementation Guide, Australasian Association of Clinical Biochemists*, 2008.

120. POCT INR: Ongoing Monitoring vs. Episodic Testing, Source: Mayo Clinic.

121. Source: Medical Automation Systems (MAS).

122. B. Spyropoulos et al., "Ensuring the Continuity of Care of Cardiorespiratory Diseases at Home: Monitoring Equipment and Medical Data Exchange over Semantically Annotated Web Services", *Methods of Information in Medicine*, (2010) 49 2: 156-160.

123. *The Worldwide Market for In Vitro Diagnostic Tests*, 7th Edition, Aug 1, 2010, Pub ID: KLI2613362.

124.Steve Ross, *IVD 15th Anniversary Essay: Point-of-Care Testing: Examining the changes and developments in point-of-care testing technologies during the past 15 years*.

125.F Vollmer and S Arnold, "Whispering-Gallery-Mode Biosensing: Label-Free Detection Down to Single Molecules," *Nature Methods* 5 (2008): 591–596.

126.US 6990259 B2.

127.WO/2009/117033.

128.J.F. Lawrence, R.W. Frei, Chemical Derivatization in Liquid Chromatography, Journal of Chromatography Library – vol 7, *Elsevier Scientific Publishing Company*, 1976.

Κριτήρια αξιολόγησης

Κριτήριο αξιολόγησης 1

Αναφέρατε 3 διαφορετικούς τύπους Φασματοφωτομετρίας.

Απάντηση/Λύση

- Φασματοφωτομετρία Απορρόφησης,
- Φθορισμοφασματοφωτομετρία.
- Φασματοφωτομετρία Ατομικής Εκπομπής και Απορρόφησης.

Κριτήριο αξιολόγησης 2

Αναφέρατε 3 διαφορετικές μεθόδους Διαχωρισμού.

Απάντηση/Λύση

- Υγρή Χρωματογραφία.
- Αέριος Χρωματογραφία.
- Ηλεκτροφόρηση

Κριτήριο αξιολόγησης 3

Αναφέρατε 3 τύπους Αιμοκυττάρων.

Απάντηση/Λύση

- Ερυθρά Αιμοσφαίρια.
- Λευκά Αιμοσφαίρια.
- Αιμοπετάλια.

Κεφάλαιο 9: Η Τεχνολογία της Ιατρικής των Μεταγγίσεων και των Μεταμοσχεύσεων στα ΤΕΠ στις ΜΕΘ και στα Χειρουργεία

Σύνοψη

Στο παρόν κεφάλαιο θα καλυφθούν τα ακόλουθα θέματα:

- *Η σημασία της Αιμοδοσίας για τα ΤΕΠ τις ΜΕΘ και τα Χειρουργεία.*
- *Οι λειτουργίες της Αιμοδοσίας.*
- *Η συλλογή, ο έλεγχος, η επεξεργασία, η συτήρηση και η χορήγηση των παραγώγων του αίματος.*
- *Τεχνολογία Αιμοπεταλιαφαίρεσης.*
- *Αυτόλογη διεγχειρητική Μετάγγιση με προεγχειρητική συλλογή.*
- *Τεχνολογία Ελέγχου του αίματος για μεταδιδόμενα μέσω Μετάγγισης Νοσήματα.*
- *Τεχνολογία Συστημάτων Απαρίθμησης και Ταξινόμησης Κυττάρων*
- *Τεχνολογία προσδιορισμού διαταραχών της Πήξης του Αίματος.*
- *Αναδυόμενες σμικρυσμένες τεχνικές στην ανίχνευση μεταδιδομένων με την μετάγγιση παραγόντων.*
- *Τεχνολογία της Ανοσοαιματολογίας.*
- *Η μεταμόσχευση ιστών και οργάνων.*
- *Ομφαλοπλακουντικά βλαστοκύτταρα.*
- *Δημιουργία ιστών προς μεταμόσχευση με τη χρήση βλαστοκυττάρων.*

9.1. Η ιστορία της Αιμοδοσίας στην Ελλάδα

Σύμφωνα με την σύντομη ιστορία της Αιμοδοσίας στην Ελλάδα, στην ιστοσελίδα του Εθνικού Κέντρου Αιμοδοσίας [1], η πρώτη μετάγγιση αίματος πραγματοποιείται στην Πολυκλινική Αθηνών το 1916 από τον καθηγητή Σπ.Οικονόμου, ενώ το 1915 ο Α. Αραβαντινός πραγματοποιεί θεραπευτικές μεταγγίσεις με την έννοια της ανοσοθεραπείας σε περιπτώσεις λεϊσμανιάσεως. Στους Βαλκανικούς και στον Α΄ Παγκόσμιο Πόλεμο δεν πραγματοποιούνται μεταγγίσεις στην Ελλάδα. Το 1931 ο Ι. Καλαϊτζής ανακοινώνει πραγματοποίηση 22 μεταγγίσεων με τη συσκευή Ochlecker στο νοσοκομείο Ευαγγελισμός, ενώ το 1935 ο Ν. Πετσάλης πραγματοποιεί μεταγγίσεις αίματος πλακούντα. Το 1939 ο Μ. Παιδούσης, πρώτος διευθυντής της Αιμοδοσίας του Ε.Ε.Σ πραγματοποιεί μετάγγιση με συντηρημένο αίμα στο Λαϊκό Νοσοκομείο παρουσία του καθηγητή χειρουργικής Γ. Μακρή, ενώ από το 1939 η Οργάνωση Αιμοδοσίας του Ε.Ε.Σ επωμίζεται για πολλά χρόνια το βάρος της Αιμοδοσίας στην Ελλάδα και για ένα χρονικό διάστημα στηρίζεται στους αμειβόμενους αιμοδότες.

Μετά τον πόλεμο το 1948 στο 5^{ο} ετήσιο Επιστημονικό Συνέδριο της Ιατροχειρουργικής Εταιρείας Αθηνών γίνονται δύο σημαντικές εισηγήσεις από τον Α. Γούτα και Ε. Μανουσάκη σχετικά με την οργάνωση της αιμοδοσίας. Την ίδια εποχή, επιτροπή υπό την Unitarian Service Committee επισημαίνει την ανάγκη καταπολέμησης της εμπορίας αίματος και του εκσυγχρονισμού της Αιμοδοσίας. Το 1951 ο Μ. Παιδούσης ανακοινώνει τα πρώτα συμπεράσματα από τη δοκιμαστική λειτουργία τράπεζας αίματος και το 1952 δημιουργείται στο Υπουργείο Υγιεινής, η Εθνική Υπηρεσία Αιμοδοσίας και καταρτίζεται το Εθνικό πρόγραμμα αιμοδοσίας που βασίζεται στην αρχή ότι η οργάνωση της Αιμοδοσίας πρέπει να είναι ενιαία και κατά συνέπεια δεν είναι δυνατόν να υφίσταται άλλη οργάνωση, παράλληλη ή ανταγωνιστική, της Κρατικής Υπηρεσίας Αιμοδοσίας. Έτσι αρχίζει η σύγχρονη ιστορία της Αιμοδοσίας. Το 1952 ιδρύονται τέσσερα Περιφερειακά Κέντρα Αιμοδοσίας (Π.Κ.Α.) στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, στο Λαϊκό Νοσοκομείο, στο Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας και το Κέντρο Αιμοδοσίας Θεσσαλονίκης. Το 1951 ήταν έτος ορόσημο για την ελληνική αιμοδοσία, αφού αρχίζει ο αγώνας για την επικράτηση του θεσμού της εθελοντική αιμοδοσίας. Αγώνας σκληρός, που τον διεξάγουν με απόλυτη πίστη στην ιδέα, αφοσίωση μέχρις αυταπαρνήσεως, και υπεράνθρωπη πολλές φορές προσπάθεια, όλο το προσωπικό των Αιμοδοσιών, με τη μορφή του Μ. Παιδούση να προβάλλει και πάλι, συνδεδεμένη με όλους τους αγώνες, με όλες τις αποφάσεις.

Το 1958 δημιουργούνται οι πρώτοι Σταθμοί Αιμοδοσίας (Σ.Α.) στο Γενικό Κρατικό Νοσοκομείο Αθηνών, στο Νοσοκομείο Ν. Ιωνίας «Αγ. Όλγα» και στο Μαιευτήριο «Αλεξάνδρα». Η σύνταξη της ελληνικής νομοθεσίας περί αιμοδοσίας οφείλεται στον Μ. Παιδούση, εμπνευστή και ιδεολόγο μαχητή της αιμοδοσίας, στον Ι.Τσεβρένη, πανεπιστημιακό, επιστήμονα αιματολόγο και στον Η. Πολίτη, τον

ενημερωμένο τεχνοκράτη. Τα βασικά άρθρα της νομοθεσίας περί αιμοδοσίας περιλαμβάνονται στο Νομοθετικό Διάταγμα του 1955, στο Νομοθετικό Διάταγμα του 1959 κσι στο Βασιλικό Διάταγμα του 1961.

Το 1960 Ιδρύεται στο Α΄ Π.Κ.Α ο πρώτος Σταθμός Αιμορροφιλικών (Δ/ντης Ι. Τσεβρένης), ενώ από το 1962 ο Ηλίας Πολίτης αποτελεί τον πρώτο νόμιμο εκπρόσωπο, μέχρι το θάνατο του, της χώρας στην επιτροπή Εμπειρογνωμόνων για την Αιμοδοσία του Συμβουλίου της Ευρώπης. Η συμβολή του Η. Πολίτη σε αυτό το επίπεδο υπήρξε σημαντική, καθώς και της Τ. Μανδαλάκη ως μέλους της ειδικής Ομάδας Εργασίας της ανωτέρω επιτροπής του Συμβουλίου της Ευρώπης, που επεξεργάσθηκε τις συστάσεις για την «Ευθύνη των Υγειονομικών Αρχών» κάθε χώρας στο θέμα της αιμοδοσίας.

Εικόνα 9.1 *Αριστερά: Τμήμα αποστείρωσης φιαλών αίματος της Εθνικής Υπηρεσίας Αιμοδοσίας (1952). Δεξιά: Το πρώτο κινητό συνεργείο αιμοληψιών λειτουργεί (1962) στο Α΄ Περιφ. Κέντρο Αιμοδοσίας στο Ιπποκράτειο Αθηνών [1].*

Το 1962 το πρώτο και μοναδικό κινητό συνεργείο αιμοληψιών (δωρεά της γαλλικής κυβέρνησης) λειτουργεί στο Α΄ Περιφ. Κέντρο Αιμοδοσίας στο Ιπποκράτειο Αθηνών, ενώ το 1963 ο Ηλ. Πολίτης μετατρέπει σιγά-σιγά το Π.Κ.Α Πειραιώς σε Κρατικό Κέντρο Αιμοδοσίας και Παρασκευής Παραγώγων Αίματος (ονομασία που του δόθηκε επίσημα το 1973). Το 1968 η Επιτροπή Αιμοδοσίας υπό την προεδρία του Καθηγητή Χειρουργικής Κ. Αλεβιζάτου εισηγείται μέτρα που αφορούν τη χωρίς εξαίρεση καθιέρωση της εθελοντικής αιμοδοσίας και την απαγόρευση κάθε μορφής εμπορίας αίματος, ενώ στο Κέντρο Παρασκευής Παραγώγων Αίματος αρχίζει να λειτουργεί μονάδα που παρασκευάζει φιάλες συλλογής αίματος με αντιπηκτικό διάλυμα.

Το 1972 είναι μια κρίσιμη στιγμή για την εθελοντική αιμοδοσία με την άστοχη απόφαση του τότε υπουργού υγείας για νομιμοποίηση των ιδιωτικών (εμπορικών) τραπεζών αίματος που λειτουργούσαν παράνομα. Η απόφαση ανετράπη μετά από σθεναρή αντίδραση των τότε Διευθυντών των Κέντρων Αιμοδοσίας, με τη συμπαράσταση των υπηρεσιακών παραγόντων του Υπουργείου Υγείας και την ανεκτίμητη βοήθεια των λόγων και των επιχειρημάτων του Μ. Παιδούση, ο οποίος είχε κληθεί ως εμπειρογνώμονας, αν και είχε αποχωρήσει από την υπηρεσία. Στο Κέντρο Παρασκευής Παραγώγων Αίματος παρασκευάζεται για πρώτη φορά αντίσωμα για την ανίχνευση του αντιγόνου επιφανείας της ηπατίτιδας Β και οροί-tests για τον καθορισμό των ομάδων αίματος καθώς και αντισφαιρινικός ορός Coombs σε κουνέλια.

Το 1974-1975 παίρνεται η απόφαση περί μη αναγνωρίσεως της δαπάνης αγοράς αίματος υπό του Δημοσίου και των ΝΠΔΔ και ο Ελληνικός Ερυθρός Σταυρός διακόπτει τη χρησιμοποίηση αμειβόμενων αιμοδοτών και την πώληση αίματος. Το 1976 βαρύ πλήγμα στην ανοδική πορεία του Κέντρου Παρασκευής Παραγώγων Αίματος, αλλά και όλης της Αιμοδοσίας της χώρας στάθηκε η απώλεια του Ηλία Πολίτη. Από τον Ιούλιο του 1977 συνδέονται υποχρεωτικά όλες οι ιδιωτικές κλινικές της χώρας με κρατικές υπηρεσίες αιμοδοσίας για την πλήρη κάλυψη των αναγκών τους σε αίμα και το 1979 επί υπουργού Κοινωνικών Υπηρεσιών, Σ. Δοξιάδη, κλείνουν οριστικά και οι τελευταίες ιδιωτικές τράπεζες αίματος και αποφασίζεται η αγορά ειδικών αυτοκινήτων Κινητών Συνεργείων Αιμοληψίας.

Το 1988 ψηφίζεται ομόφωνα νέος νόμος περί αιμοδοσίας (Ν.1820), ενώ στη συνέχεια, στα ευρωπαϊκά πλαίσια, η Εθνικής Υπηρεσία Αιμοδοσίας της χώρας αναδεικνύεται σε υψηλού επιπέδου φορέα, με βάση τα ευρωπαϊκά δεδομένα, και παραμένει έτσι μέχρι σήμερα.

9.2. Το σημερινό νομοθετικό και ιατροτεχνολογικό πλαίσιο της αιμοδοσίας στην Ελλάδα

Ο σκοπός της λειτουργίας του Τμήματος της Αιμοδοσίας είναι:

- Η συλλογή των μονάδων αίματος από τις κατάλληλες πληθυσμιακές ομάδες
- Ο έλεγχος του αίματος για τα μεταδιδόμενα με το αίμα νοσήματα
- Η διενέργεια των εξετάσεων Ανοσοαιματολογίας για τον προσδιορισμό των ομάδων αίματος (ABO, RH).
- Η παρασκευή παραγώγων του αίματος.
- Η συντήρηση του αίματος και των παραγώγων του.
- Η χορήγηση του αίματος στους ασθενείς.

Η ιδιομορφία της αιμοδοσίας σε σχέση με τα in vitro διαγνωστικά εργαστήρια είναι ότι η αιμοδοσία αποτελεί ένα ιδιαίτερα περίπλοκο τμήμα του νοσοκομείου, δεδομένου ότι η λειτουργία της απαιτεί την συνδυασμένη επίλυση ζητημάτων:

- Πρώτον, κλινικού χαρακτήρα, που αφορούν στην διαδικασία της αιμοληψίας και της μετάγγισης αίματος και παραγώγων κλπ.
- Δεύτερον, εργαστηριακού χαρακτήρα, που αφορούν στη διαδικασία ελέγχου του αίματος, ταξινόμησης σε ομάδες, επεξεργασίας του αίματος και παρασκευής παραγώγων του κλπ.
- Τρίτον, διαχειριστικού χαρακτήρα, που αφορούν στην προσέλκυση αιμοδοτών, στη βελτιστοποίηση της διαχείρισης των διαθεσίμων προϊόντων αίματος, την ελαχιστοποίηση της σπατάλης υλικών και ανθρωπίνων πόρων, τη μεγιστοποίηση της ασφάλειας ασθενών και προσωπικού κλπ.

Η εγκατάσταση ενός συστήματος ποιότητας σε ένα Τμήμα Αιμοδοσίας, παρουσιάζει αυξημένη περιπλοκότητα και σημαντικές ιδιαιτερότητες, σε σχέση με τα in vitro Διαγνωστικά Εργαστήρια, που πρέπει να ληφθούν σοβαρά υπ' όψη, κατά τη διάρκεια της διαδικασίας πιστοποίησης. Οι ιδιομορφίες αυτές πηγάζουν από τον έντονα διεπιστημονικό χαρακτήρα προσέγγισης των προβλημάτων, που καλείται να αντιμετωπίσει η σύγχρονη Ιατρική των Μεταγγίσεων.

Η οργάνωση της αιμοδοσίας στα πλαίσια του ΕΣΥ υπήρξε ο επόμενος σημαντικός σταθμός στην εξέλιξη του νομοθετικού της πλαισίου, με τη Ελλάδα ήδη το 10^{ο} πλήρες μέλος της τότε ΕΟΚ. Η οργάνωση της αιμοδοσίας, στα πλαίσια του ΕΣΥ, σύμφωνα με τον Νόμο 1820/17-11-1988, περιελάμβανε:

- Την Κεντρική Υπηρεσία (Διεύθυνση Αιμοδοσίας και αργότερα Τμήμα Αιμοδοσίας) στο Υπουργείο Υγείας.
- Τις Περιφερειακές Υπηρεσίες (14 περιφερειακά κέντρα Αιμοδοσίας, 14 Σταθμοί Α΄ τάξεως και 65 Σταθμούς Β΄ τάξεως), οι οποίες στεγάζονται στα νοσοκομεία της χώρας.

Το συλλεγόμενο αίμα εξετάζεται σταδιακά για Σύφιλη (1945), Ηπατίτιδα Β (1971), HIV (1986), HCV (1990) και HTLV (1997). Από την αρχή της 10ετίας του 1990 η εξέλιξη της αιμοδοσίας και η ανάγκη ασφαλούς ελέγχου των νέων ιογενών νοσημάτων που μεταδίδονται με τη μετάγγιση, επέβαλλαν τον εκσυγχρονισμό της σχετικής νομοθεσίας και την αναβάθμιση και συγκεντροποίηση των εργαστηριακών δυνατοτήτων των Υπηρεσιών Αιμοδοσίας. Ο συγκεντρωτισμός αυτός είχε ήδη προταθεί από το 1992-1993 (Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης EL 8.2.2003 L 33/32) από την Επιτροπή Αιμοδοσίας, καθώς ήταν επιβεβλημένος για λόγους μεγαλύτερης ασφάλειας των μεταγγίσεων, καλύτερης αξιοποίησης του πλάσματος και οικονομικότερης διαχείρισης της αιμοδοσίας της χώρας.

Στην σύγχρονη Ιατρική των Μεταγγίσεων, η ποιότητα των παρεχομένων υπηρεσιών και των παραγομένων προϊόντων, όσο και η ασφάλεια των χρηστών των υπηρεσιών και των προϊόντων αυτών, κατοχυρώνεται από ένα περίπλοκο πλέγμα νομοθετημάτων. Αυτό εκφράζει τη συλλογική θέληση της Πολιτείας για την προστασία του κοινωνικού συνόλου, από τυχόν δυσμενείς συνέπειες και απροσδόκητες επιπτώσεις της χρήσης των επιτευγμάτων του εν λόγω επιστημονικού και τεχνολογικού τομέα. Επίσης, ρυθμίζει λεπτομερειακά τους όρους και τις προϋποθέσεις εφαρμογής της επιστήμης και της τεχνολογίας, σύμφωνα με το πλέον προωθημένο κάθε φορά επίπεδο διαθέσιμης γνώσης.

Για την Ιατρική των Μεταγγίσεων το Ευρωπαϊκό Νομοθετικό Πλαίσιο, αποτελείται από τις ακόλουθες οδηγίες:

- Πρώτον, τη «Μητρική» Οδηγία 2002/98 εκ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, η οποία θέτει το γενικό πλαίσιο για τη θέσπιση προτύπων ποιότητας και

ασφάλειας για τη συλλογή, τον έλεγχο, την επεξεργασία, την αποθήκευση και τη διανομή ανθρώπινου αίματος και συστατικών του αίματος. Η Οδηγία 2002/98 αποτελεί το σημείο αναφοράς για τις επόμενες Οδηγίες.

- Δεύτερον, την Οδηγία 2004/33 εκ της Επιτροπής όσον αφορά ορισμένες τεχνικές απαιτήσεις για το αίμα και τα συστατικά του αίματος.
- Τρίτον, την Οδηγία 2005/61 εκ της Επιτροπής όσον αφορά τις απαιτήσεις της Αιμοεπαγρύπνησης, την ανιχνευσιμότητα και την κοινοποίηση σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων και συμβαμάτων.
- Τέλος, την Οδηγία 2005/62 εκ της Επιτροπής σχετικά με τη θέσπιση κοινοτικών προτύπων και προδιαγραφών για ένα Σύστημα Ποιότητας στα κέντρα αιμοδοσίας

Στις Γενικές Διατάξεις της Οδηγίας 2002/98 (Κεφάλαιο Ι) εκτός από τη θέσπιση Προτύπων Ποιότητας και Ασφάλειας, παρατίθενται με σαφήνεια οι ορισμοί των όρων Αίμα, Συστατικό Αίματος, Προϊόν Αίματος, Κέντρο Αίματος, Νοσοκομειακή Τράπεζα Αίματος κλπ. Στην Οδηγία αυτής ορίζονται οι κρίσιμες έννοιες:

- Σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν
- Σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση
- Απελευθέρωση συστατικών αίματος
- Αποκλεισμός ενός ατόμου από την ιδιότητα του δότη
- Διανομή αίματος και συστατικών αίματος
- Αιμοεπαγρύπνηση
- Επιθεώρηση σύμφωνα με τα εγκεκριμένα πρότυπα,αξιολόγηση τήρησης της παρούσας οδηγίας

Στις Διατάξεις (Κεφάλαιο ΙΙ) για τις υποχρεώσεις των κρατών μελών προσδιορίζονται επακριβώς οι υποχρεώσεις τους για τη στελέχωση, την εξουσιοδότηση, τη διαπίστευση ή χορήγηση αδείας στα κέντρα αίματος και τις νοσοκομειακές τράπεζες αίματος.

Στις Διατάξεις (Κεφάλαιο ΙΙΙ) για τα Κέντρα Αίματος τονίζονται ιδιαίτερα οι υποχρεώσεις, οι αρμοδιότητες και τα προσόντα του υπευθύνου και των στελεχών και δίδεται ιδιαίτερη σημασία στην υψηλή στάθμη τόσο της αρχικής όσο και της συνεχιζόμενης εκπαίδευσης.

Στις Διατάξεις της Οδηγίας 2002/98 (Κεφάλαιο ΙV) για τη Διαχείριση Ποιότητας ανατίθεται στα κράτη μέλη να λαμβάνουν όλα τα αναγκαία μέτρα προκειμένου να εξασφαλίζουν, ότι κάθε Κέντρο Αίματος θεσπίζει και διατηρεί ένα σύστημα ποιότητας, το οποίο να βασίζεται στις αρχές της ορθής πρακτικής και καθορίζονται τα κοινοτικά πρότυπα και οι προδιαγραφές σχετικά με ένα σύστημα ελέγχου ποιότητας που πρέπει να διαθέτει ένα Κέντρο Αίματος. Επίσης, απαιτείται να λαμβάνονται όλα τα αναγκαία μέτρα μέσω επιθεωρήσεων, προκειμένου να εξασφαλισθεί ότι τα Κέντρα Αίματος τηρούν έγγραφα σχετικά με τις λειτουργικές διαδικασίες, τις κατευθυντήριες γραμμές, εγχειρίδια κατάρτισης και αναφοράς, τα έντυπα εκθέσεων και απαιτείται η τήρηση κατάλληλων αρχείων επί 15 έτη τουλάχιστον

Στις Διατάξεις (Κεφάλαιο V) για την Αιμοεπαγρύπνηση επιβάλλεται στα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα αναγκαία μέτρα προκειμένου να εξασφαλίζουν ότι το αίμα και τα συστατικά του αίματος που συλλέγονται, ελέγχονται, υποβάλλονται σε επεξεργασία, αποθηκεύονται, απελευθερώνονται ή/και διανέμονται στην επικράτειά τους, μπορούν να ανιχνεύονται από το δότη στον αποδέκτη και αντιστρόφως, μέσω ενός συστήματος αναγνώρισης κάθε αιμοδοσίας και κάθε μονάδας αίματος και συστατικών αίματος. Επίσης τα κράτη μέλη πρέπει να εξασφαλίζουν ότι τα τυχόν σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα και οι τυχόν σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατά ή μετά την μετάγγιση κοινοποιούνται στις αρμόδιες αρχές. Τα Κέντρα Αίματος πρέπει να διαθέτουν μια διαδικασία που να επιτρέπει την επακριβή, αποτελεσματική και επαληθεύσιμη απόσυρση από τη διανομή του αίματος ή των συστατικών αίματος που συνδέονται με την προαναφερόμενη κοινοποίηση.

Στην Οδηγία 2002/98 επισυνάπτονται 4 σημαντικά Παραρτήματα, όπου τίθεται η υποχρέωση εγκατάστασης Συστήματος ποιότητας, που πρέπει να περιλαμβάνει:

- Οργανόγραμμα, συμπεριλαμβανομένων των ιεραρχικών σχέσεων και των αρμοδιοτήτων των υπευθύνων.
- Εγχειρίδιο Ποιότητας, που περιγράφει το Σύστημα ποιότητας, τον αριθμό και προσόντα του προσωπικού.
- Υγειονομικές διατάξεις, χώροι και εξοπλισμός.
- Κατάλογος μεθόδων προσέλκυσης, διατήρηση και αξιολόγησης αιμοδοτών.

- Κατάλογος μεθόδων για την επεξεργασία, τον έλεγχο, τη διανομή και την ανάκληση αίματος και συστατικών αίματος.
- Σύστημα αναφοράς και καταγραφής των ανεπιθύμητων συμβάντων και αντιδράσεων.

Η οδηγία 2002/98 ενσωματώθηκε τυπικά στο Εθνικό μας Δίκαιο με το Π.Δ. 138/2005 και επί της ουσίας με την ψήφιση του Νόμου 3402/17-10-2005 «Περί Αναδιοργάνωσης των Υπηρεσιών Αιμοδοσίας» που θέτει τις βασικές αρχές που διέπουν τις αιμοδοσίες:

- Δωρεάν χορήγηση, χωρίς καμία οικονομική συναλλαγή.
- Το πεδίο εφαρμογής του αφορά στην συλλογή, τον έλεγχο, την επεξεργασία, την αποθήκευση και την διανομή του αίματος που προορίζεται για μετάγγιση.
- Εθελοντική και μη αμειβόμενη αιμοδοσία.
- Η αποκλειστική αρμοδιότητα και ευθύνη ανήκει στο ΥΥΚΑ και ασκείται μέσω του ΕΚΕΑ και των Μονάδων Αιμοδοσίας.

Με τον Ν. 3402/17-10-2005 ιδρύεται το Εθνικό Κέντρο Αιμοδοσίας (Ε.ΚΕ.Α), ως ΝΠΔΔ με σκοπό την ανάπτυξη και την προαγωγή του Εθνικού Συστήματος Αιμοδοσίας. Το ΕΚΕΑ καταρτίζει κανονισμό Αιμοδοσίας, εισηγείται στο ΥΥΚΑ σχετικά με τον ορισμό, την εξουσιοδότηση, τη διαπίστευση και την αδειοδότηση των Κέντρων Αιμοδοσίας (ΚΑ) και των Νοσοκομειακών Υπηρεσιών Αιμοδοσίας (ΝΥΑ), διεξάγει τακτικές και έκτακτες επιθεωρήσεις, θεσπίζει και εφαρμόζει σύστημα ποιότητας και είναι υπεύθυνο για τα αποθέματα αίματος, πλάσματος, παραγώγων, υλικού και αντιδραστηρίων. Θεσπίζει για τις αιμοδοσίες σύστημα εσωτερικού και εξωτερικού εξωτερικού ελέγχου ποιότητας, συνεργάζεται με την Αρχή Προστασίας Προσωπικών Δεδομένων, ορίζει τις εθνικές προδιαγραφές συλλογής, αποθήκευσης και μεταφοράς πλάσματος και τον περαιτέρω έλεγχο και την επεξεργασία του, σύμφωνα με τις επιστημονικές εξελίξεις. Επίσης, σχεδιάζει και εκτελεί ερευνητικά προγράμματα, διατηρεί αρχείο εθελοντών αιμοδοτών και διασφαλίζει ότι τα ΚΑ και οι ΝΥΑ τηρούν τα απαραίτητα έγγραφα σχετικά με τις λειτουργικές διαδικασίες, τις κατευθυντήριες γραμμές, τα εγχειρίδια κατάρτισης.

Τα Κέντρα Αίματος του Ν. 3402/17-10-2005 είναι υπηρεσίες αιμοδοσίας που συνιστώνται, διαπιστεύονται και αδειοδοτούνται με απόφαση του ΥΥΚΑ, μετά από εισήγηση του ΕΚΕΑ και διενεργούν αιμοληψίες σε πληθυσμιακές ομάδες, αραγωγίζουν και επεξεργάζονται το αίμα και ελέγχουν για ερυθροκυτταρικά, αιμοπεταλιακά και λευκοκυτταρικά αντιγόνα και αντισώματα, καθώς και για μεταδιδόμενα με το αίμα νοσήματα. Τα Κέντρα Αίματος διατηρούν αρχείο αιμοδοτών, πραγματοποιούν σε συνεργασία με το ΕΚΕΑ προγράμματα προσέλκυσης, αναλαμβάνουν τη συσκευασία, διακίνηση και ασφαλή μεταφορά του αίματος σε όλη την περιοχή της ευθύνης τους, θεσπίζουν και διατηρούν σύστημα ποιότητας, τηρούν τα προβλεπόμενα έγγραφα και αρχεία, και διαθέτουν διαδικασία απόσυρσης. Επίσης, κοινοποιούν στο ΕΚΕΑ και στο ΚΕΕΛΠΝΟ τα ανεπιθύμητα συμβάντα, πραγματοποιούν σε συνεργασία με το ΕΚΕΑ εκπαιδευτικά προγράμματα για το προσωπικό τους και συμμετέχουν σε ερευνητικά προγράμματα.

Οι Νοσοκομειακές Υπηρεσίες Αιμοδοσίας είναι νοσοκομειακές μονάδες, που συνεργάζονται με το ΚΑ με το οποίο είναι διασυνδεδεμένες και εποπτεύονται και ελέγχονται από το ΕΚΕΑ. Πραγματοποιούν προγράμματα προσέλκυσης αιμοδοτών, ενημερώνουν τον αιμοδότη αν διαπιστωθεί μεταδιδόμενο με το αίμα νόσημα, παρακολουθούν τις ανάγκες αίματος του νοσοκομείου και φροντίζουν για την εξασφάλισή του από το ΚΑ και τέλος συντηρούν το αίμα και τα παράγωγά του στις κατάλληλες συνθήκες.

Επίσης, πραγματοποιούν αιμοληψίες εντός και εκτός νοσοκομείου, εκτελούν τις διαδικασίες συμβατότητας και τις αναγκαίες ανοσοαιματολογικές εξετάσεις, εφαρμόζουν σύστημα ανίχνευσης αιμοδοτών /ασθενών αλλά και σύστημα απόσυρσης μονάδων αίματος, θεσπίζουν και διατηρούν σύστημα ποιότητας, τηρούν τα προβλεπόμενα έγγραφα και αρχεία και πραγματοποιούν συστηματικά εσωτερικό/εξωτερικό έλεγχο ποιότητας.

Τέλος, παρέχουν σε συνεργασία με τις Νοσοκομειακές Επιτροπές Μεταγγίσεων συμβουλές για τη σωστή χρήση του αίματος, έχουν αυξημένες αρμοδιότητες σε κλινικοεργαστηριακά ζητήματα και κυρίως στη διερεύνηση και αντιμετώπιση διαταραχών Αιμοποίησης, Αιμόστασης και συγγενών ή επικτήτων νοσημάτων που εξαρτώνται από τις μεταγγίσεις αίματος και παραγώγων του.

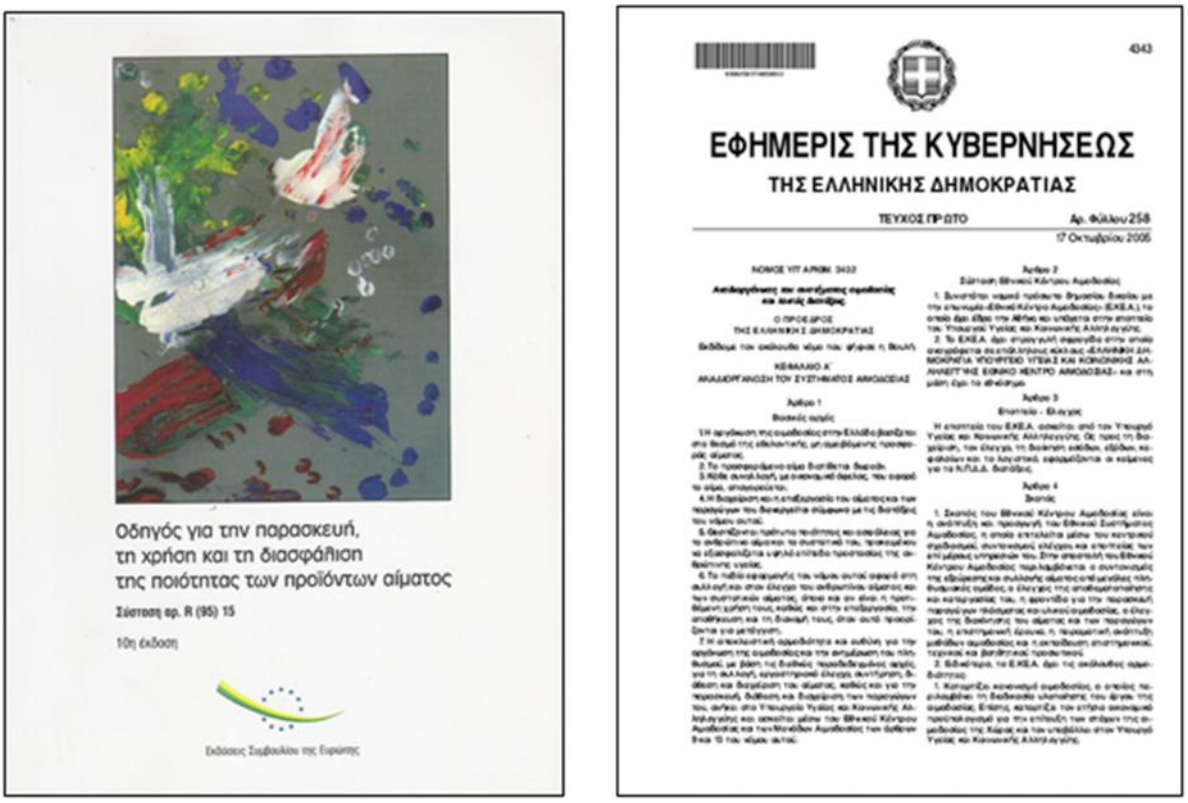
Η εναρμόνιση της ελληνικής νομοθεσίας προς την οδηγία 2004/33/ΕΚ «για την εφαρμογή της οδηγίας 2002/98/ΕΚ όσον αφορά ορισμένες τεχνικές απαιτήσεις για το αίμα και τα συστατικά του» οδήγησε στην δημιουργία με την ΥΑ 121672/8-9-2009, των παρακάτω 9 κέντρων μοριακού ελέγχου του αίματος:

- Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ»
- Εθνικό Κέντρο Αιμοδοσίας (ΕΚΕΑ)
- Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

- Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων
- Νοσοκομείο Λάρισας
- Νοσοκομείο της Αθήνας «Λαϊκό»
- Γενικό Κρατικό Αθήνας
- Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ρίου
- Νοσοκομείο Ηρακλείου Κρήτης «Βενιζέλειο»

Αυτά μειώθηκαν με νεώτερη ΥΑ το 2013 στα ακόλουθα τέσσερα:

- Εθνικό Κέντρο Αιμοδοσίας (ΕΚΕΑ)
- Πανεπιστημιακό νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ»
- Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ρίου
- Νοσοκομείο Ηρακλείου Κρήτης «Βενιζέλειο»



Εικόνα 9.2 *Αριστερά: Ο «Οδηγός για την Παρασκευή, την Χρήση και την Διασφάλιση της Ποιότητας των Προϊόντων Αίματος, Σύσταση αριθμός R (95)15 του Συμβουλίου της Ευρώπης», Οδηγός Καλής Εργαστηριακής και Κλινικής Πρακτικής της Ευρωπαϊκής Ηπείρου, αλλά και πέραν αυτής. Δεξιά: Ο Νόμος 3402/2005 «Αναδιοργάνωση συστήματος Αιμοδοσίας και λοιπές διατάξεις».*

Από το 1988 μέχρι σήμερα (2015) η χώρα μας έκανε ένα τεράστιο άλμα, που την έφερε στην πρώτη σειρά επιδόσεων διεθνώς. Τα κυριότερα σημεία του Ευρωπαϊκού Νομοθετικού Πλαισίου έχουν ήδη ενσωματωθεί στην εθνική νομοθεσία και σε μεγάλο βαθμό έχουν τεθεί σε εφαρμογής, η οποία και αναπόδραστα οδηγεί, εκτός των άλλων, στην διαδικασία εγκατάστασης Συστημάτων ποιότητας σε κάθε Τμήμα Αιμοδοσίας. Το Σύστημα Ποιότητας σε μια Υπηρεσία Αιμοδοσίας πρέπει να βασίζεται ταυτόχρονα:

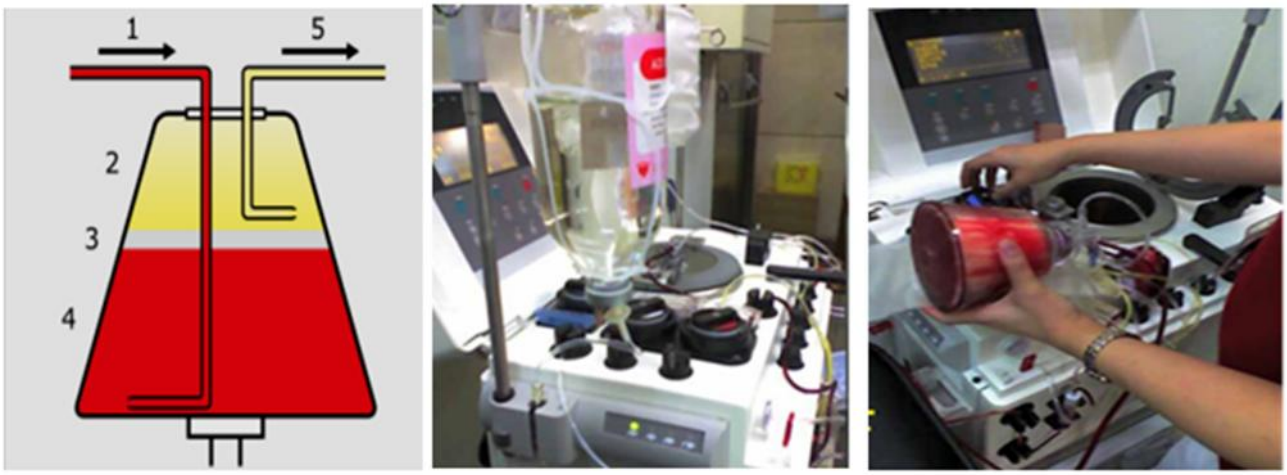
- Στις απαιτήσεις και τις προδιαγραφές του ISO 9001:2000.
- Στο ισχύον Ευρωπαϊκό και εναρμονισμένο Εθνικό Νομοθετικό Πλαίσιο και τις επιταγές του σχετικά με την ποιότητα και την ασφάλεια στη σύγχρονη αιμοδοσία.
- Στον Οδηγό για την Παρασκευή, τη Χρήση και τη Διασφάλιση της Ποιότητας των Προϊόντων αίματος, σύσταση αριθμός R (95)15, του Συμβουλίου της Ευρώπης, ένα κείμενο που μολονότι δεν έχει ισχύ νόμου, αποτελεί τον αναγνωρισμένο Οδηγό Καλής Εργαστηριακής και Κλινικής Πρακτικής της Ευρωπαϊκής Ηπείρου, αλλά και πέραν αυτής.

- Στη διεθνή εμπειρία, όπως αυτή αποκρυσταλλώνεται σε Κατευθυντήριες Γραμμές και Συστάσεις φορέων διεθνούς κύρους (π.χ. Διεθνής Ομοσπονδία Εταιρειών Ερυθρού Σταυρού και Ερυθράς Ημισελήνου, AABB, ISBT κλπ.).
- Στη συνεχώς εμπλουτιζόμενη έγκυρη διεθνή βιβλιογραφία.
- Στην παράδοση και συσσωρευμένη εμπειρία καλής διαχειριστικής, εργαστηριακής και κλινικής πρακτικής κάθε μιας υπηρεσίας αιμοδοσίας.

9.3. Τεχνολογία Αιμοπεταλιαφαίρεσης

Το αίμα είναι ένα εναιώρημα ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων, αιμοπεταλίων, πλάσματος και άλλων συατατικών. Η Αιμοπεταλιοαφαίρεση είναι μια ειδική διαδικασία αιμοδοσίας κατά την οποία αφαιρούνται μόνον τα αιμοπετάλια (θρομβοκύτταρα) για να χορηγηθούν σε ασθενείς που παρουσιάζουν έλλειψη ή τέλεια απουσία τους στο αίμα τους (Θρομβοπενία) [2]. Τα αιμοπετάλια παίζουν σημαντικό ρόλο στην πήξη του αίματος και προφυλάσσουν από αιμορραγία. Οι μεταγγίσεις αιμοπεταλίων χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ασθενών με λευχαιμία, απλαστική αναιμία και άλλες αιματολογικές διαταραχές.

Όπως και για κάθε προσφορά αίματος, έτσι και σε αυτή την περίπτωση οι δότες πρέπει να πληρούν τα συγκεκριμένα κριτήρια αποδοχής. Ολικό αίμα συλλέγεται μέσω ειδικού συστήματος μηχανήματος, όπως και σε μια απλή αιμοδοσία, και στη συνέχεια διαχωρίζεται στα συστατικά του, πλάσμα, ερυθρά και αιμοπετάλια. Μόλις συλλεχθεί η κατάλληλη ποσότητα αιμοπεταλίων, τα ερυθρά και το πλάσμα επιστρέφονται πίσω στον αιμοδότη (μέσω της ίδιας γραμμής-δεν χρειάζεται άλλο τρύπημα). Η όλη διαδικασία διαρκεί περισσότερο από τη συνηθισμένη αιμοδοσία-περίπου μία ώρα.



Εικόνα 9.3 *Αιμοπεταλιαφαίρεση. Αριστερά:πλήρες αίμα εισέρχεται στη Φυγόκεντρο (1) και διαχωρίζεται σε πλούσιο σε Αιμοπετάλια πλάσμα (2), Λευκοκύτταρα (3) και Ερυθροκύτταρα (4). Οι επιλεχθείσες συνιστώσες π.χ. πλούσιο σε Αιμοπετάλια πλάσμα μπορεί ανα αναρροφάται έξω από την Φυγόκεντρο. Δεξιά: Τυπική συσκευή (Διαχωριστής Κυττάρων με διαφορική Φυγοκέντρηση) και αναλώσιμο αποστειρωμένο kit μιας χρήσης Αιμο-πεταλιαφαίρεσης [3].*

Η μηχανή αφαίρεσης, πριν από τη χρήση, ανοίγεται και εισάγεται ένα kit. Το αίμα θα πρέπει να περιορίζεται και να διαχωρίζεται μέσα στο kit, χωρίς να αγγίξει οτιδήποτε άλλο. Το στρογγυλό αντικείμενο στο κέντρο της διάταξης, είναι η φυγόκεντρος με σχήμα καμπάνας. Εγκαθίσταται ο σωλήνας, η σακούλα συλλογής αιμοπεταλίων με ένα δισκοειδές φίλτρο λευκοκυττάρων και το γυάλινο μπουκάλι με το αντιπηκτικό. Μετά το πέρας της διαδικασίας αφαιρείται το kit από τη συσκευή και το πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα μπορεί να χορηγηθεί.

Ο χρόνος συντήρησης των αιμοπεταλίων που συλλέγονται έχουν χρόνο ζωής 5 ημερών και για αυτόν τον λόγο, πρέπει να συλλέγονται συχνότερα. Αυτή είναι και η αιτία που οι αιμοπεταλιοδότες μπορούν να προσφέρουν αιμοπετάλια, συχνότερα σε σχέση με τη δωρεά ολικού αίματος. Στο αίμα μας υπάρχει περίσσια αιμοπεταλίων και πολλά από αυτά μπορούν να αφαιρεθούν χωρίς καμιά παρενέργεια στο δότη. Τα αφαιρεθέντα αιμοπετάλια αποκαθίστανται μέσα σε λίγες μέρες.

Αιμοπεταλιαφαιρέσεις δεν πραγματοποιούν όλες οι υπηρεσίες αιμοδοσίας, αλλά συνήθως οι υπηρεσίες που εξυπηρετούν αιματολογικούς ή ογκολογικούς ασθενείς έχουν και Τμήμα Αιμοπεταλιαφαίρεσης.

Μέχρι πρόσφατα, ο μόνος τρόπος συλλογής αιμοπεταλίων ήταν με το διαχωρισμό τους από το αίμα που προσέφερε ο αιμοδότης. Από κάθε φιάλη αίμα παράγεται στην αιμοδοσία μια μικρή ποσότητα αιμοπεταλίων. Σήμερα όμως οι «διαχωριστές κυττάρων» μας επιτρέπουν να συγκεντρώνουμε πολύ περισσότερα αιμοπετάλια από έναν και μόνο δότη. Οι διαχωριστές αφαιρούν από το αίμα, τα αιμοπετάλια και σας επιστρέφουν τα υπόλοιπα στοιχεία του αίματος. Η όλη η διαδικασία είναι απλή, ασφαλής και μοιάζει πολύ με τη συνήθη διαδικασία της αιμοληψίας, αλλά διαρκεί περισσότερο, περίπου μία ώρα. Ο δότης ξαπλώνει δίπλα σε ένα μηχάνημα, φλεβοκεντείται και από μια μικρή ποσότητα αίματος που περνάει μέσα στο μηχάνημα διαχωρίζονται τα αιμοπετάλια αυτόματα. Τα υπόλοιπο αίμα επιστρέφει πάλι στο δότη.

9.4. Αυτόλογη διεγχειρητική Μετάγγιση με προεγχειρητική συλλογή

Η Αυτόλογη Μετάγγιση είναι μια εναλλακτική θεραπεία για τους κινδύνους της αλλογενούς (μετεγχειρητικές λοιμώξεις, μετάδοση ιογενών λοιμώξεων, υποτροπή καρκίνου, αλλοανοσο-ποίηση, οξύ αναπνευστικό σύνδρομο, καρδιακή κάμψη κ.ά.) συμπληρωματική θεραπεία για την περιορισμένη διαθεσιμότητα του αίματος γενικότερα. Σύμφωνα με το Π.Δ. 138/2005, για την εναρμόνιση προς την Οδηγία 2004/33/ΕΚ, Αυτομετάγγιση είναι η μετάγγιση στην οποία ο δότης και ο αποδέκτης είναι το ίδιο άτομο και στην οποία χρησιμοποιείται προαποθηκευμένο αίμα η/και προϊόντα αίματος.

Οι τεχνικές αυτόλογης μετάγγισης περιλαμβάνουν:

- Αυτόλογη προκατάθεση αίματος (ΑΠΑ) (εφαρμόζεται στην αιμοδοσία)
- Οξεία ισοογκαιμική αιμοαραίωση (ΟΙΑ) (εφαρμόζεται στην αίθουσα χειρουργείου υπό την ευθύνη αναισθησιολόγων ή χειρουργών).
- Διεγχειρητική ή μετεγχειρητική κυτταρική διάσωση (ΔΚΔ) (εφαρμόζεται στην αίθουσα χειρουργείου ή κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο υπό την ευθύνη αναισθησιολόγων ή χειρουργών).

Στην αυτόλογη προκατάθεση αίματος (ΑΠΑ) γίνεται συλλογή 1-2 αυτόλογων μονάδων αίματος/εβδομάδα (450 ml ή 10.5 ml/kg σωματικού βάρους) σε διάστημα έως 5 εβδομάδες προ της προγραμματισμένης επέμβασης, έτσι ώστε να υπάρξει χρόνος ανάκτησης του αίματος και διακοπή 3 εως 7 μέρες προ της προγραμματισμένης επέμβασης. Χορηγείται και συμπληρωματική θεραπεία με σκευάσματα σιδήρου από το στόμα (200 mg θειικού σιδήρου πριν από την πρώτη αιμοδοσία και μέχρι την εγχείρηση).

Ο έλεγχος των αυτόλογων προϊόντων γίνεται με τις ίδιες εξετάσεις όπως και των ομόλογων, γίνεται σήμανση των αυτόλογων προϊόντων με ειδικές ετικέτες, οι οποίες πλην των γνωστών στοιχείων πρέπει να περιλαμβάνουν τις ενδείξεις για αυτόλογη μετάγγιση, αποκλειστικά για χορήγηση στον ασθενή (πλήρη στοιχεία του ασθενούς). Η αποθήκευση γίνεται στις ίδιες συνθήκες, αλλά σε ξεχωριστούς χώρους από τα ετερόλογα προϊόντα.

9.5. Τεχνολογία Ελέγχου του αίματος για μεταδιδόμενα μέσω μετάγγισης νοσήματα.

Σε μια αιμοδοσία γίνονται μια σειρά έλεγχοι του αίματος για τα μεταδιδόμενα μέσω μετάγγισης νοσήματα. Οι έλεγχοι αυτοί αφορούν τις Παραμέτρους που παρουσιάζονται στον Πίνακα 9.1.

Παράμετρος	**Παράμετρος**	**Παράμετρος**
HBsAg	Igm antiHbc	*Syphilis*
Anti Hbs	Anti Delta	*Anti HTLV 1,2*
AntiHbc	Anti HAV Igm	*Anti HIV 1,2*
Hbe Ag	Anti HCV	*WNV*
AntiHbe	*RIBA HCV3*	_

Πίνακας 9.1 *Οι συνηθέστεροι Παράμετροι που ελεγχονται για τα μεταδιδόμενα μέσω Μετάγγισης Νοσήματα.*

Η ορολογική διάγνωση των Ηπατίτιδων Β και C, του HIV, του HTLV κλπ. στηρίζεται στον έλεγχο των αντιγόνων κάθε ιού και των αντίστοιχων αντισωμάτων που αναπτύσσει το άτομο έναντι αυτών. Για την

ορολογική ανίχνευση των παραπάνω δεικτών αναπτύχθηκαν διάφορες μέθοδοι. Η πρώτη μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την ανίχνευση του αυστραλιανού αντιγόνου και μετέπειτα και για άλλους δείκτες, ήταν η διπλή ανοσοδιάχυση. Ο χρόνος, που απαιτείτο για την έκδοση εργαστηριακών αποτελεσμάτων με την μέθοδο αυτή, κυμαινόταν από 24-48 ώρες. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται σήμερα είναι [4]:

ELISA: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

- Το προς εξέταση αντιγόνο προσκολλάται σε πλαστική επιφάνεια.
- Το αντιγόνο αναγνωρίζεται από το ειδικό προς αυτό αντίσωμα.
- Το αντίσωμα αυτό με τη σειρά του αναγνωρίζεται από δεύτερο αντίσωμα.
- Κατάλληλο υπόστρωμα αντιδρά με το ένζυμο για να παράγει έγχρωμο προϊόν.
- Το παραγόμενο χρώμα είναι το μέτρο της συγκέντρωσης του ιού.
- Διακρίνουμε την άμεση ELISA και έμμεση ELISA.
- Διακρίνουμε την ELISA τύπου Sandwich και την άμεση ανταγωνιστικού τύπου ELISA.

MEIA: Microparticle Enzyme Immuno Assay

- Είναι μία κλασική μέθοδος ELISA (τύπου sandwich).
- Εκτελείται σε αυτόματους αναλυτές.
- Χρησιμοποιεί μικροσφαιρίδια αντί μικροπλάκας.
- Τα μικροσφαιρίδια είναι επικαλλυμένα με ανασυνδυασμένα αντιγόνα ή με πολυκλωνικά ή μονοκλωνικά αντισώματα.
- Η σήμανση γίνεται με βιοτίνη και το αποτέλεσμα ελέγχεται μέσω του σχηματισμού και της μέτρησης του φθορίζοντος προϊόντος.

CMIA: Chemiluminescent Microparticle Immuno Assay

- Είναι μία ανοσολογική μέθοδος που χρησιμοποιείται για την ανίχνευση αντιγόνων, αντισωμάτων και άλλων ουσιών.
- Περιλαμβάνει παραμαγνητικά μικροσφαιρίδια επικαλλυμένα με ειδικά αντιγόνα ή αντισώματα.
- Αντίσωμα συνδεδεμένο με ακριδίνη.
- Ειδικά διαλύματα (H_2O_2, NaOH) για την οξείδωση της ακριδίνης, που έχει σαν αποτέλεσμα την εκπομπή φωτονίων.
- Η χημική ένωση που δημιουργείται απελευθερώνει ενέργεια με τη μορφή φωτός.

ECLIA: Electro Chemiluminescent Immuno Assay

- Η ηλεκτροχημειοφωταύγεια αποτελεί την πιο πρόσφατη εξέλιξη στις ανοσολογικές μεθόδους που χρησιμοποιούται για την ανίχνευση αντιγόνων, αντισωμάτων και άλλων ουσιών.
- Δύο ηλεκτρικά ενεργές ουσίες, το ρουθήνιο και η τριπροπυλαμίνη, συμμετέχουν σε μια σειρά οξειδοαναγωγικών αντιδράσεων που οδηγούν στην εκπομπή φωτονίων.
- Η εκπομπή φωτός ενεργοποιείται ηλεκτρικά με την εφαρμογή ηλεκτρικού δυναμικού και όχι χημικά.
- Περιλαμβάνει μαγνητικά μικροσφαιρίδια επικαλλυμένα με στρεπταβιδίνη.
- Αντίσωματα συνδεδεμένα με βιοτίνη και ρουθήνιο.
- Προσάρτηση συμπλόκων σε σταθερό ηλεκτρόδιο.
- Εφαρμογή τάσης για την εκκίνηση της αντίδρασης, την παραγωγή και την ενίσχυση του μετρούμενου σήματος.

WESTERN BLOT

- Τα ανοσοαποτυπώματα τύπου Western Blot περιλαμβάνουν ταινίες νιτροκυτταρίνης με ακινητοποιημένες πάνω τους αντιγονικές πρωτεΐνες, οι οποίες προκύπτουν από λύση του ιού και μεταφορά του, μετά από ηλεκτροφόρηση.
- Αντισώματα ή αντιγόνα που βρίσκονται στο προς εξέταση δείγμα προσδένονται στις αντίστοιχες θέσεις της ταινίας και μέσω ανοσοενζυμικής διαδικασίας γίνονται εμφανή τα αποτελέσματα.

- Κάθε ταινία φέρει ζώνες ελέγχου.
- Ακολουθεί αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.

RIBA – LIA

Οι μέθοδοι RIBA και LIA χρησιμοποιούν καλά καθορισμένα αντιγόνα (αποκλειστικά συνθετικά πεπτίδια ή/και ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες), από συγκεκριμένες αντιγονικές περιοχές, υψηλής καθαρότητας, σταθεροποιημένα σε νάϋλον μεμβράνη.

Επιπλέον, το στριπ περιλαμβάνει 4 ζώνες ελέγχου: μία ζώνη στρεπταβιδίνης, ασθενή και ενδιάμεση θετική ζώνη ελέγχου (human IgG), και μία ισχυρά θετική (anti-human IgG) ζώνη, που ελέγχει επίσης και τη προσθήκη του δείγματος.

Ο ΜΟΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Στην επιτακτική ανάγκη παροχής ασφαλέστερου αίματος αποφασίστηκε η εφαρμογή του μοριακού ελέγχου σε όλες τις μονάδες αίματος αρχικά στις ΗΠΑ και Ευρώπη και μεταγενέστερα στην Ελλάδα (2008).

Τεχνικές NAT

Οι τεχνικές NAT συμπληρώνουν τον ορολογικό έλεγχο για τα τρία βασικά παθογόνα HBV, HCV, HIV και εκτελούνται σε καθορισμένα από το Υπουργείο Κέντρα Μοριακού Ελέγχου, όπως αναφέρθηκε στην αρχή της Ενότητας.

Την έγκριση για την εκτέλεση του Μοριακού Ελέγχου του αίματος στην Ελλάδα έχουν πάρει τα συστήματα NAT δύο συγκεκριμένων εταιρειών:

- Roche Diagnostics. (Cobras).
- CHIRON INC. (Procleix Ultrio Tigris).

Οι τεχνικές NAT που χρησιμοποιούν τα παραπάνω συστήματα ανιχνεύουν ταυτόχρονα τους ιούς HIV, HBV, HCV και στηρίζονται στις μεθόδους:

- Της Αλυσιδωτής Αντίδρασης της Πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction, PCR).
- Της Real-Time PCR (RT-PCR).
- Της Transcription Mediated Amplification (TMA).

PCR

Η PCR είναι μία εξαιρετικά ευαίσθητη μέθοδος που επιτρέπει:

- Την ανίχνευση θεωρητικά ακόμη και ενός κυττάρου.
- Την παραγωγή, με κατάλληλες συνθήκες, μεγάλης ποσότητας από την αλληλουχία-στόχο μέσω της επανάληψης μίας σειράς γεγονότων (των κύκλων της PCR).
- Πραγματοποιείται με το ένζυμο Taq Polymerase (Thermus aquaticus Polymerase) που απομονώθηκε από το ομώνυμο βακτήριο.
- Ένας PCR κύκλος συγκροτείται από τρεις επιμέρους φάσεις: Την Αποδιάταξη (Denaturation), την Επανασύνδεση (Annealing) και την Επιμήκυνση (Elongation).

Η Real-Time PCR

- Στην Real Time PCR εκτός των εκκινητών (primers) χρησιμοποιούνται διαφορετικά ζευγάρια ιχνηθετών (Probes), σημασμένα με με διαφορετικές φθορίζουσες χρωστικές, που εκπέμπουν σε διαφορετικά μήκη κύματος.
- Έτσι, μπορούμε να μετράμε ταυτόχρονα στο ίδιο σωληνάριο αντίδρασης διαφορετικές παραμέτρους (Multiplexing PCR).
- Επίσης, μπορούμε να διακρίνουμε την αλληλουχία-στόχο από την αλληλουχία του εσωτερικό μάρτυρα (Internal Control), εκτιμώντας έτσι την απόδοση της ανάλυσης (διάκριση ψευδώς θετικών).

Η TMA

Η μέθοδος TMA δίνει τη δυνατότητα ταυτόχρονης ανίχνευσης των ιών HIV, HCV και HBV μέσα σε ένα σωληνάριο. Περιλαμβάνει τα παρακάτω βήματα:

- Απελευθέρωση του γενετικού υλικού του ιού ή των ιών που υπάρχουν στο δείγμα, δέσμευση του γενετικού υλικού τους πάνω σε μαγνητικά μικροσφαιρίδια και απομάκρυνση όλων των υπόλοιπων συστατικών του αίματος.
- Ενίσχυση του απομονωμένου γενετικού υλικού, έτσι ώστε να παραχθούν έως και δισεκατομμύρια αντίγραφα.
- Σήμανση των προϊόντων της ενίσχυσης και ανίχνευσή τους.

Για την πιστοποίηση της σωστής εκτέλεσης κάθε βήματος το σύστημα χρησιμοποιεί έναν εσωτερικό μάρτυρα (Internal Control, IC), οποίος είναι ένα συνθετικό ολιγονουκλεοτίδιο, που υφίσταται την ίδια επεξεργασία με τα νουκλεϊκά οξέα του ιού.

Οι δοκιμασίες Procleix ®, όπως η Δοκιμασία Procleix ® HIV/ HCV/ HBV, χρησιμοποιούν την τεχνολογία Ενίσχυσης Μέσω της Μεταγραφής (TMA) για να απλοποιήσουν τη διαδικασία του Μοριακού Ελέγχου κάνοντας δυνατή την ταυτόχρονη ανίχνευση πολλών ιών μέσα σε ένα σωληνάριο.

9.6. Άλλες μετρήσεις σχετικές με την αιμοδοσία

Στην αιμοδοσία προσδιορίζονται συστηματικά μια σειρά παράμετροι, ιδιαίτερα σημαντικές για την ιατρική των μεταγγίσεων και των μεταμοσχεύσεων. Η συστηματική και εξαντλητική παρουσίαση αυτών των θεμάτων, ξεφεύγει από τους στόχους αυτού του πονήματος, το οποίο επικεντρώνεται κυρίως στην προσέγγιση της εφαρμοζομένης βιοϊατρικής τεχνολογίας και του σχετικού λογισμικού. Ο Πίνακας 9.2 αναφέρει ενδεικτικά μερικά από αυτά.

Παράμετροι	**Παράμετροι**
Αιμοσφαιρίνη	Διασταυρώσεις
Ομάδες Αίματος (AB0) - Φαινότυπος	Άμεση – Έμμεση Coombs
Ερυθροκυτταρικά Αντισώματα	Ψυχροσυκολλητίνες
Αντι-Ερυθροκυτταρικά Αντισώματα	Αντιαιμοπεταλικά Αντισώματα
Το σύστημα HLA	Το σύστημα Rhesus

Πίνακας 9.2 *Άλλες σημαντικές παράμετροι που προσδιορίζονται συστηματικά στην αιμοδοσία.*

9.7. Τεχνολογία Συστημάτων Απαρίθμησης και Ταξινόμησης Κυττάρων (Αιματολογικοί Αναλυτές. Κυτταρομετρία Ροής κλπ.).

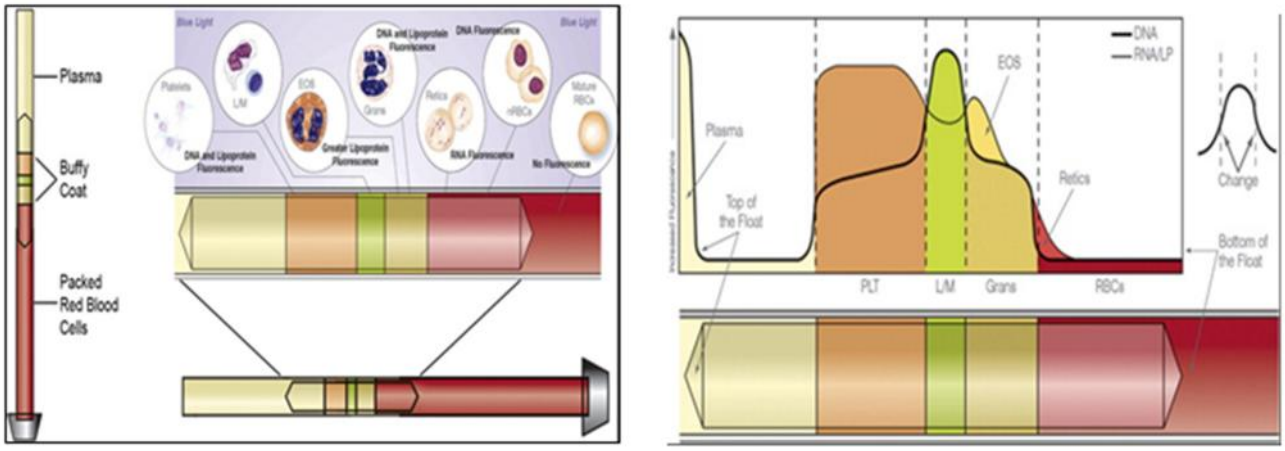
Το αίμα αποτελείται από σωματίδια (κύτταρα / αιμοσφαίρια), σε ποσοστό περίπου 45% (αιματοκρίτης), αιωρούμενα σε ένα υδατικό μείγμα ανόργανων και οργανικών ενώσεων και βιο – μεγαλομορίων, του πλάσματος (55%). Η σύνθεση του κλάσματος των εμμόρφων συστατικών (κυττάρων) του αίματος, σε φυσιολογικά άτομα, φαίνεται στον Πίνακα 9.3.

Όταν φυγοκεντρηθεί πλήρες αίμα σχηματίζονται μια σειρά κλάσματα και μια διαστρωμάτωση της ενδιάμεσης στιβάδας που σχηματίζεται ανάμεσα στα έμμορφα και τα άμορφα συστατικά του αίματος. Εκεί συσσωρεύονται οι διάφοροι τύποι κυττάρων, τα οποία συναπαρτίζουν το αίμα και αναφέρονται λεπτομερώς στον Πίνακα 9.3.

Τύπος κυττάρων	**Αριθμός ανά mm3**	**Μέσος όγκος σε μm3**	**Ποσοστό Λευκών**
Ερυθροκύτταρα	**4.8 - 5.5 x 106**	**90**	**-**
Λευκοκύτταρα	**5000-10000**		**100**
α. Ουδετερόφιλα	*2000-7500*	*450*	*40-75*
β. Λεμφοκύτταρα	*1500-4000*	*250*	*20-45*
γ. Ηωζινόφιλα	*40-400*	*450*	*1-6*
δ. Βασεόφιλα	*10-100*	*450*	*0-1*
ε. Μονοκύτταρα	*200-800*	*600*	*2-10*
Θρομβοκύτταρα	**1.5 - 4.0 x 105**	**8**	**-**

Πίνακας 9.3 *Η σύνθεση του κλάσματος των έμμορφων συστατικών του αίματος σε φυσιολογικά άτομα.*

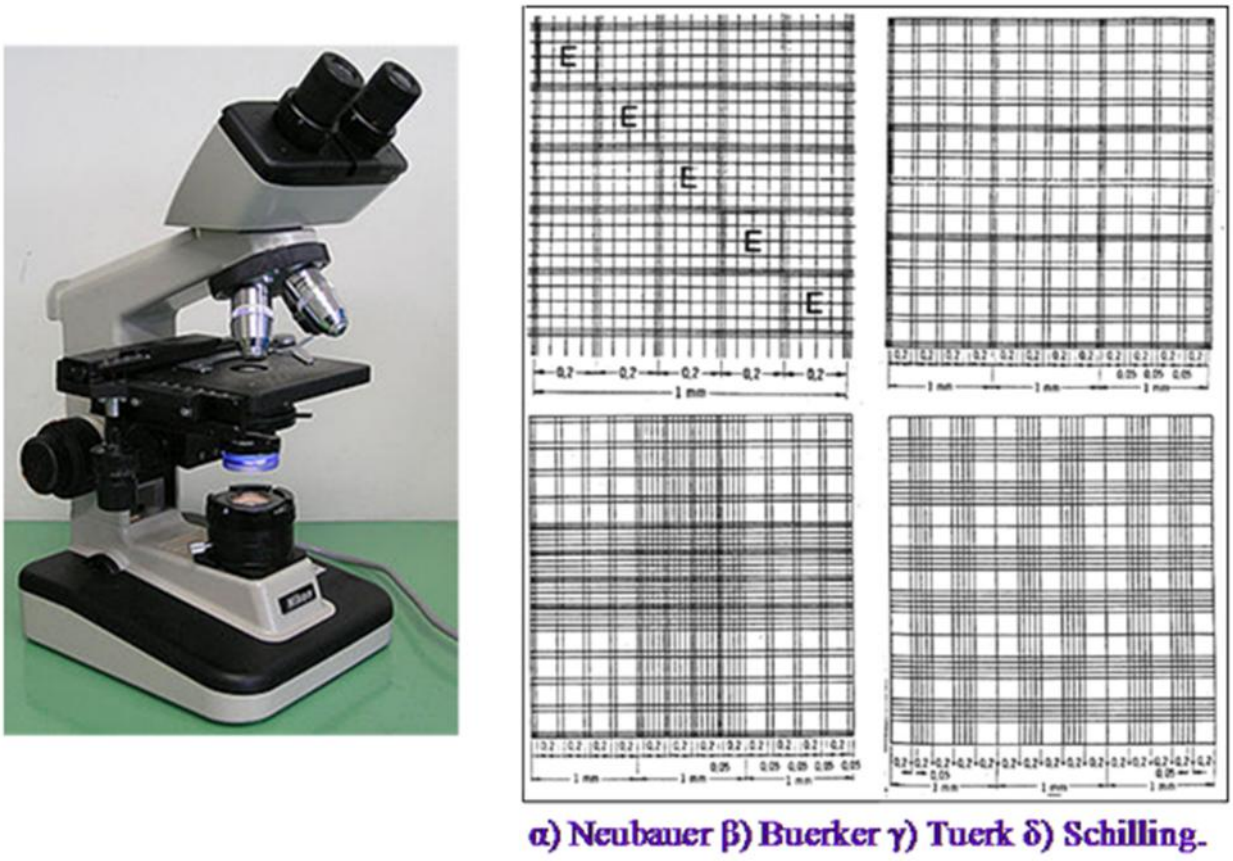
Οι αλλαγές στη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού, συνοδεύονται συχνά από αλλαγές στον αριθμό και τα μορφολογικά χαρακτηριστικά των εμμόρφων συστατικών του αίματος (αιμοσφαιρίων), προσδίδοντάς τους σημαντικό διαγνωστικό περιεχόμενο.



Εικόνα 9.4 *Τα κλάσματα του αίματος και η διαστρωμάτωση της ενδιάμεσης στιβάδας.*

Η απλούστερη μέθοδος απαρίθμησης αιμοσφαιρίων είναι η εξέταση αραιωμένων δειγμάτων αίματος, επί ειδικών αντικειμενοφόρων πλακών, οι οποίες φέρουν θάλαμο μέτρηση με δίκτυο μικρομετρικών υποδιαιρέσεων ακριβείας (Εικόνα 9.5).

Υπάρχουν διάφοροι τύποι θαλάμων μέτρησης ανάλογα με την αποστολή τους (π.χ. διαφορικός τύπος λευκοκυττάρων, αριθμός θρομβοκυτάρων κλπ.) και το βασικό σχήμα των μικρομετρικών υποδιαιρέσεων. Επίσης, υπάρχουν και διάφοροι κανόνες μέτρησης, ώστε να μην παραλείπονται ή διπλομετρώνται τα αιμοσφαίρια



Εικόνα 9.5 *Η μικροσκοπική απαρίθμηση των αιμοσφαιρίων και οι εγχάρακτοι σε αντικειμενοφόρους πλάκες οδηγοί. Θάλαμοι μέτρησης κατά: α) Neubauer β) Buerker γ) Tuerk δ) Schilling [5].*

Η μέθοδος υποφέρει από συστηματικά σφάλματα της τάξης του 10%, ενώ υπεισέρχεται σφάλμα της τάξης του 10%, από τον υποκειμενικό παράγοντα του διενεργούντος την εξέταση. Προφανώς, η μέθοδος είναι εργασιοβόρος και έχει χαμηλή επαναληψιμότητα.

Για το λόγο αυτό, έχουν αναπτυχθεί συστήματα αυτόματης αξιολόγησης επιχρισμάτων, βασισμένες σε τεχνικές σάρωσης και ψηφιακής αναγνώρισης των μορφών της εικόνας του μικροσκοπίου [6], οι οποίες όμως δεν έτυχαν ευρείας εφαρμογής στην Αιματολογία, αλλά κυρίως στην Ιστοπαθολογία / Κυτταρολογία.

Κατά το πρώτο μισό του 20ου Αιώνα έλαβαν χώρα σημαντικές πρόοδοι στην Αιματολογία. Ο Άγγλο - Αυστριακός Maxwell Myer Wintrobe (1901 – 1986) το 1929 περιέγραψε τη μέθοδο προσδιορισμού του αιματοκρίτη με τη φυγοκέντρηση του αίματος σε γυάλινο σωλήνα και εισήγαγε τους ερυθροκυτταρικούς δείκτες (MCV, MCH και MCHC).

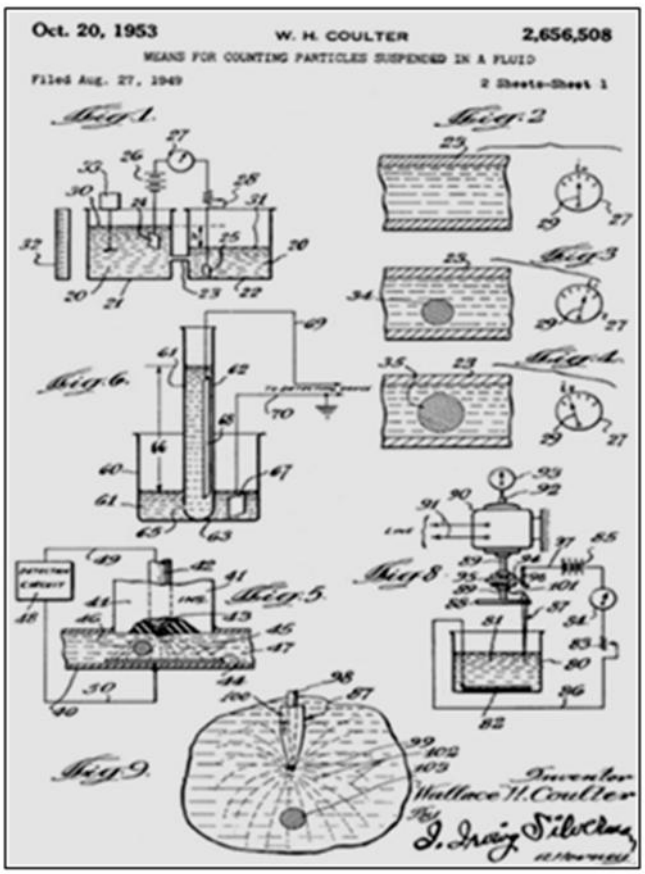
Ο Αμερικανός Wallace H. Coulter επινόησε και ανέπτυξε τη διάταξη για την αυτοματοποιημένη μέτρηση των παραμέτρων όλων των κυττάρων του αίματος, δίνοντας μια πολύ σημαντική ώθηση στην εργαστηριακή Αιματολογία.

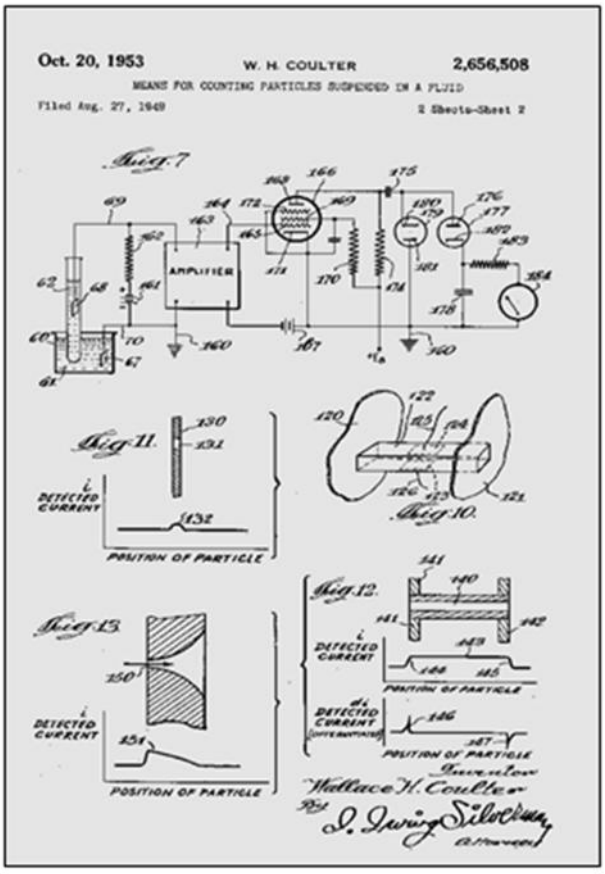
Η μέθοδος βασίζεται στην μεταβολή της αγωγιμότητας ενός αγώγιμου διαλύματος, κατά την διέλευση ενός κυττάρου, διαμέσου ενός στομίου [7]. Αραιωμένο αίμα διέρχεται μέσω ενός στομίου διαμέτρου D:

$$D/50 < d < D/2$$

όπου d η μέγιστη διάμετρος του υπό ανίχνευση κυττάρου.

Το στόμιο ευρίσκεται ανάμεσα σε δύο ηλεκτρόδια, διαμέσου των οποίων ρέει ένα σταθερό ρεύμα. Καθώς ένα κύτταρο διέρχεται μέσω του στομίου, λόγω της χαμηλότερης αγωγιμότητάς του, δημιουργείται μία στιγμιαία αύξηση της αντίστασης, της στήλης του αγώγιμου υγρού, ανάμεσα στα ηλεκτρόδια και παράγεται ένας παλμός (πτώση τάσης), ανάλογος του όγκου του κυττάρου [8]. Η παλμοσειρά η οποία προκύπτει ενισχύεται, ταξινομείται και αποτελεί το μέτρο του αριθμού των διερχομένων κυττάρων (ανά μονάδα όγκου).





Εικόνα 9.6 *Αντίγραφο του ιστορικού Δ.Ε. του W. H. Coulter US 2656508 [46].*

Το εναιώρημα των κυττάρων αναρροφάται μέσω του στομίου, ελεγχόμενο μέσω υδραργυρικού μανομέτρου. Η επαναληψιμότητα του αναρροφούμενου όγκου, εξασφαλίζεται μέσω δύο ηλεκτροδίων επαφής με τον υδράργυρο, τα οποία και δίδουν το σήμα έναρξης και λήξης της δειγματοληψίας, καθορίζοντας τον όγκο του δείγματος.

Η διάκριση του μεγέθους των μετρούμενων κυττάρων επιτυγχάνεται μέσω τάσης κατωφλίου ή παραθύρου, για το ύψος των παλμών (π.χ. μέσω συγκριτών τάσης).

Αν ο απαριθμητής Coulter εφοδιασθεί με ένα μετατροπέα A/D και καταχωρητές, είναι δυνατή η ταξινόμηση των υψών των παλμών και κατ' αναλογία, η κατά μεγέθη κατανομή των υπό ανίχνευση κυττάρων [9].

Συνεπώς, οι σύγχρονοι απαριθμητές Coulter, είναι σε θέση να προσδιορίζουν και τις διαφορικές κατανομές των λευκοκυττάρων, των ερυθροκυττάρων και των θρομβοκυτάρων και να τις παρουσιάζουν (σε οθόνη ή/και σε εκτυπωτή) υπό την μορφή καμπυλών ή ιστογραμμάτων.

Εικόνα 9.7 *Ο πρώτος Απαριθμητής Coulter και ο εφευρέτης του.*

Ο συντελεστής βαθμονόμησης του Απαριθμητού Coulter, είναι σταθερός για δεδομένα:

- Τη διάμετρο του στομίου (συνήθως 100 μm).
- Το μήκος του (συνήθως 200 μm).

με αντίστοιχη αντίσταση της σχηματιζόμενης στήλης ηλεκτρολύτη 25 kΩ και χωρητικότητα 120 pF).

Επίσης επηρεάζεται σημαντικά από:

- Τη σύνθεση του ισότονου ηλεκτρολυτικού διαλύματος (φυσιολογικός ορός ρυθμιζόμενος με φωσφορικά άλατα).
- Το κέρδος του συστήματος προενισχυτή / ενισχυτή, το οποίο θα πρέπει να έχει απόκριση συχνοτήτων μεγαλύτερη από 70 kHz (χρόνος ανόδου παλμού της τάξης των 5 μs) και χαμηλό θόρυβο.

Ταυτόχρονα, απορρίπτεται και ο ηλεκτρονικός θόρυβος, ο οποίος τυχόν εισάγεται στο σύστημα.

Οι απαριθμητές κατά Coulter συνήθως διαθέτουν και μία οθόνη στην οποία εμφανίζονται οι παλμοσειρές και γίνεται δυνατός ο έλεγχος της αξιοπιστίας του συστήματος, άμεσα ή έμμεσα, μέσω μικροεπεξεργαστή. Χρησιμοποιούνται τρεις διαφορετικές αραιώσεις και δοχεία καθώς και λυσοζύμη, για τη λύση των μεμβρανών των ερυθροκυττάρων.

Οι σύγχρονοι αυτόματοι αιματολογικοί αναλυτές κατά Coulter, εκτός από τις παραμέτρους οι οποίες προσδιορίζονται άμεσα μέσω μέτρησης, δηλαδή αριθμός λευκο-, ερυθρο- και θρομβοκυττάρων και της συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης (φωτομετρικά), προσδιορίζουν έμμεσα μέσω υπολογισμών, μέχρι συνολικά 14 – 24 παραμέτρους, οι οποίες αφορούν μορφολογικά χαρακτηριστικά, τον αιματοκρίτη κλπ. Όλες οι μετρήσεις γίνονται εις τριπλούν, για τον περιορισμό τυχαίων (στατιστικών) σφαλμάτων. Τα βασικά σφάλματα τα οποία εμφανίζονται στους απαριθμητές Coulter είναι τα ακόλουθα:

- Απόφραξη της οπής του στομίου.
- Αβεβαιότητα του κατωφλίου του διαχωριστή (discriminator), με συνέπεια μη μέτρηση ισομεγεθών κυττάρων.
- Σφάλμα σύμπτωσης (coincidence), λόγω ταυτόχρονης εισόδου περισσοτέρων κυττάρων στην οπή.
- Σφάλμα καθίζησης των κυττάρων στο αραιωμένο δείγμα.

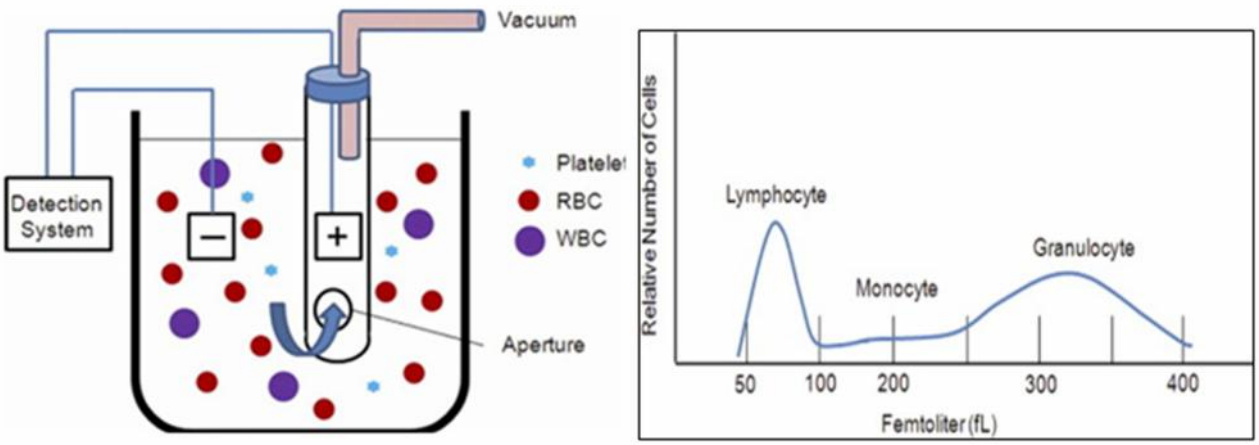
- Στατιστικό σφάλμα (επαναληψιμότητα).
- Σφάλμα διακύμανσης της θερμοκρασίας.
- Βιολογικές παραμορφώσεις κυττάρων λόγω επίδρασης του διαλύματος.
- Σφάλμα προσδιορισμού όγκου μέτρησης.
- Σφάλμα αραίωσης.
- Σφάλμα εξωτερικών ηλεκτρομαγνητικών επιδράσεων.

Στην αγορά εμφανίσθηκαν κατά καιρούς πολλές παραλλαγές συσκευών απαρίθμησης αιμοσφαιρίων, οι οποίες βασίζονται στην μεταβολή αγωγιμότητας, αλλά διαφοροποιούνται:

- στο σύστημα αναρρόφησης, στην σχετική θέση ηλεκτροδίων – στομίου αναρρόφησης,
- στη μέθοδο προσδιορισμού του μετρουμένου σταθερού όγκου αραιωμένου δείγματος,
- στο αν εισάγεται προς μέτρηση αραιωμένο δείγμα ή πλήρες αίμα, με εσωτερική διαδικασία αραίωσης κλπ.

Επίσης, έχει χρησιμοποιηθεί ως παραλλαγμένη αρχή μέτρησης:

- Η ανίχνευση της διαφοράς της διηλεκτρικής σταθεράς, ανάμεσα στο ηλεκτρολυτικό διάλυμα και τα κύτταρα.
- Η ανίχνευση της μεταβολής της χωρητικότητας, ανάμεσα στα ηλεκτρόδια – οπλισμούς ενός πυκνωτή.
- Η μεταβολή της χωρητικότητας, ανιχνεύεται μέσω της μεταβολής της συχνότητας ενός συντονιζόμενου κυκλώματος [10].



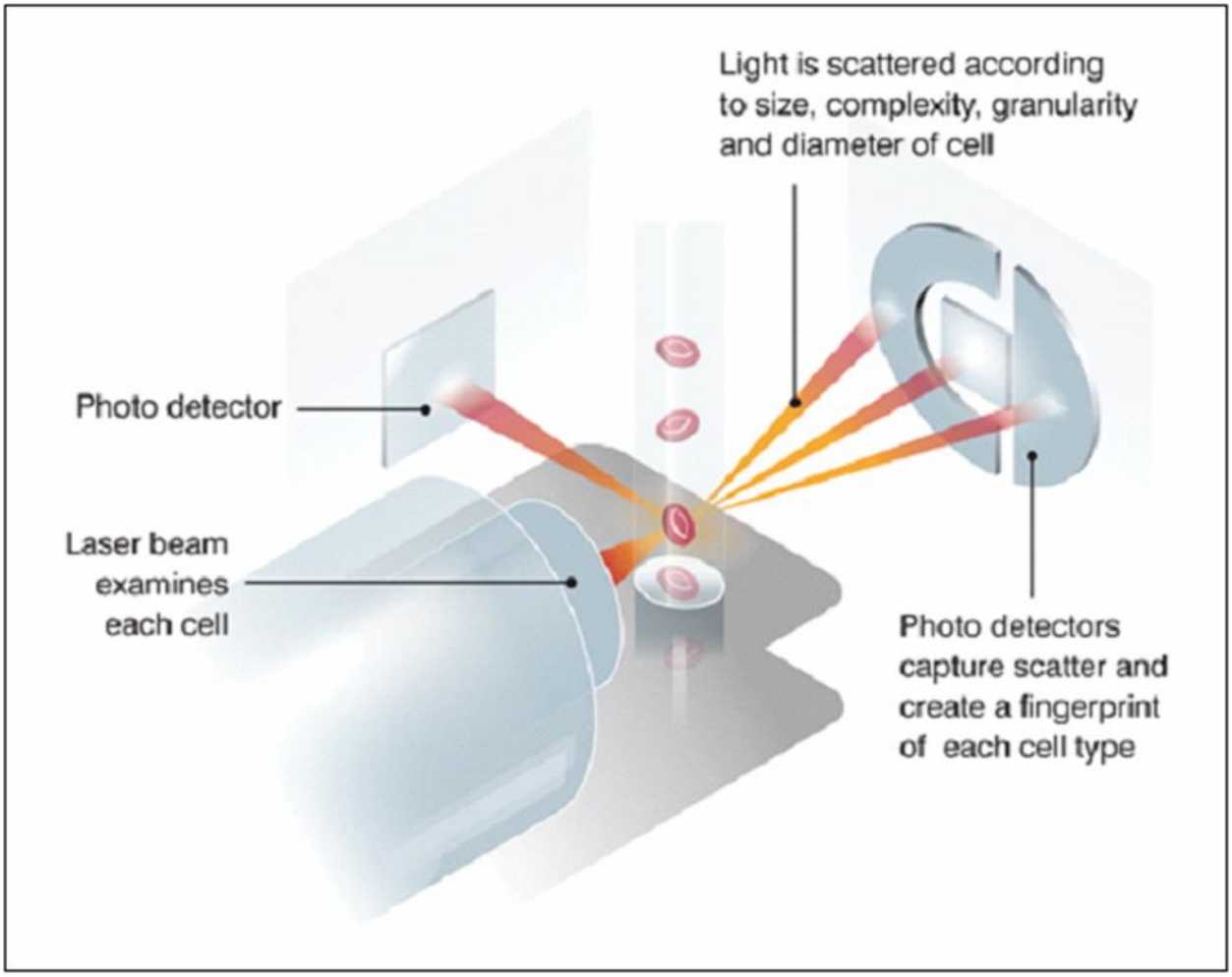
Εικόνα 9.8 *Φασματομετρία αιμοκυττάρων με βάση την αρχή Coulter και σχηματική αναπαράσταση του φάσματος μεγεθών των λευκοκυττάρων.*

9.8. Οπτική μέθοδος απαρίθμησης κυττάρων

Η μέθοδος βασίζεται στην συλλογή και μέτρηση, του σκεδαζόμενου πάνω στα κύτταρα φωτός, ασύγχρονου ή συγχρόνου (LASER) φωτός. Ένα αραιωμένο δείγμα αίματος (1:500 για τα λευκά και 1:50000 για τα ερυθρά αιμοσφαίρια) αναρροφάται, με μεγάλη ταχύτητα, μέσω στενής κυλινδρικής κυψελίδας μέτρησης.

Ένα οπτικό σύστημα, παρέχει μία φωτεινή ζώνη εντός σκοτεινού πεδίου και το σκεδαζόμενο κατά την πρόσθια διεύθυνση φως, συλλέγεται στην κάθοδο ενός φωτοπολλαπλασιαστή. Οι παραγόμενοι ηλεκτρικοί παλμοί, αντιστοιχούν στα ανιχνευόμενα κύτταρα.

Τα σήματα ενισχύονται μέσω ενισχυτή υψηλής σύνθετης αντίστασης εισόδου και διαχωρίζονται μέσω διαχωριστή μεταβλητού παραθύρου. Οι παρεχόμενοι παλμοί σταθερού πλάτους, οδηγούν ψηφιακά displays. Η μέτρηση διαρκεί 30 s, απαιτείται δείγμα 1 ml και η ακρίβεια είναι της τάξης του 2 %.



Εικόνα 9.9 *Τυπικός αιματολογικός αναλυτής σκεδαζόμενου σύμφωνου φωτός (LASER).*

9.9 Η Κυτταρομετρία Ροής

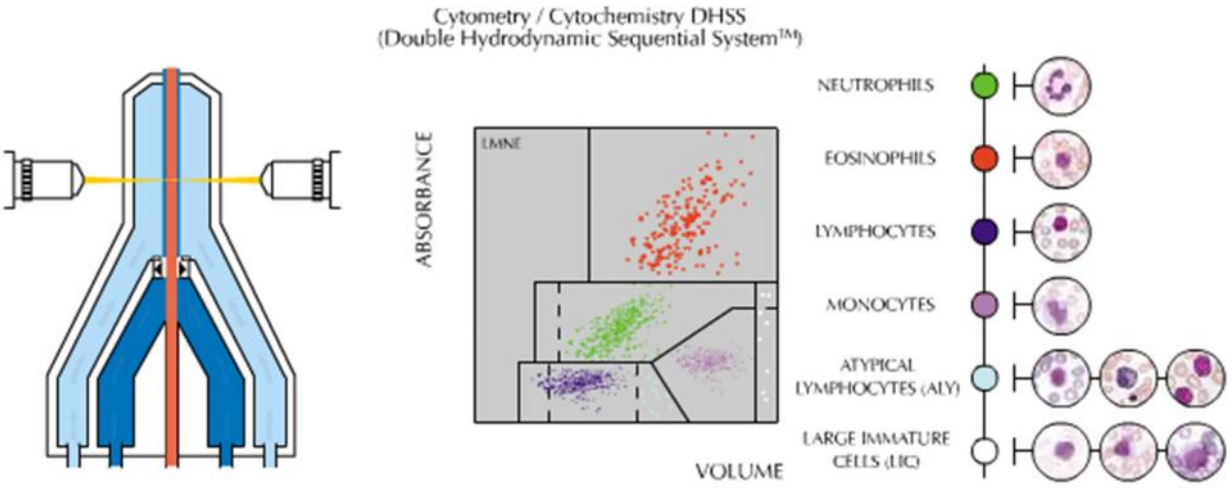
Η κυτταρομετρία ροής είναι μία αυτοματοποιημένη μέθοδος μέτρησης και ταξινόμησης κυττάρων ή άλλων βιοσωματιδίων, με βάση μορφολογικά αλλά και λειτουργικά τους χαρακτηριστικά [11]. Η αρχή λειτουργίας της μεθόδου, στηρίζεται στη διαμόρφωση ενός ρεύματος ροής μεμονωμένων κυττάρων, από ένα δείγμα (εναιώρημα), το οποίο φωτίζεται, κάθετα στην κατεύθυνση ροής, με μία δέσμη συγχρόνου μονοχρωματικού φωτός (LASER).

Τα μορφολογικά χαρακτηριστικά των κυττάρων μέγεθος, δηλαδή μεγίστη διάμετρος και κοκκίωση, προσδιορίζονται βάσει της έντασης του προσθίως και καθέτως σκεδαζομένου φωτός, το οποίο ανιχνεύεται μέσω φωτοδιόδου και φωτοπολλαπλασιαστή,αντίστοιχα.

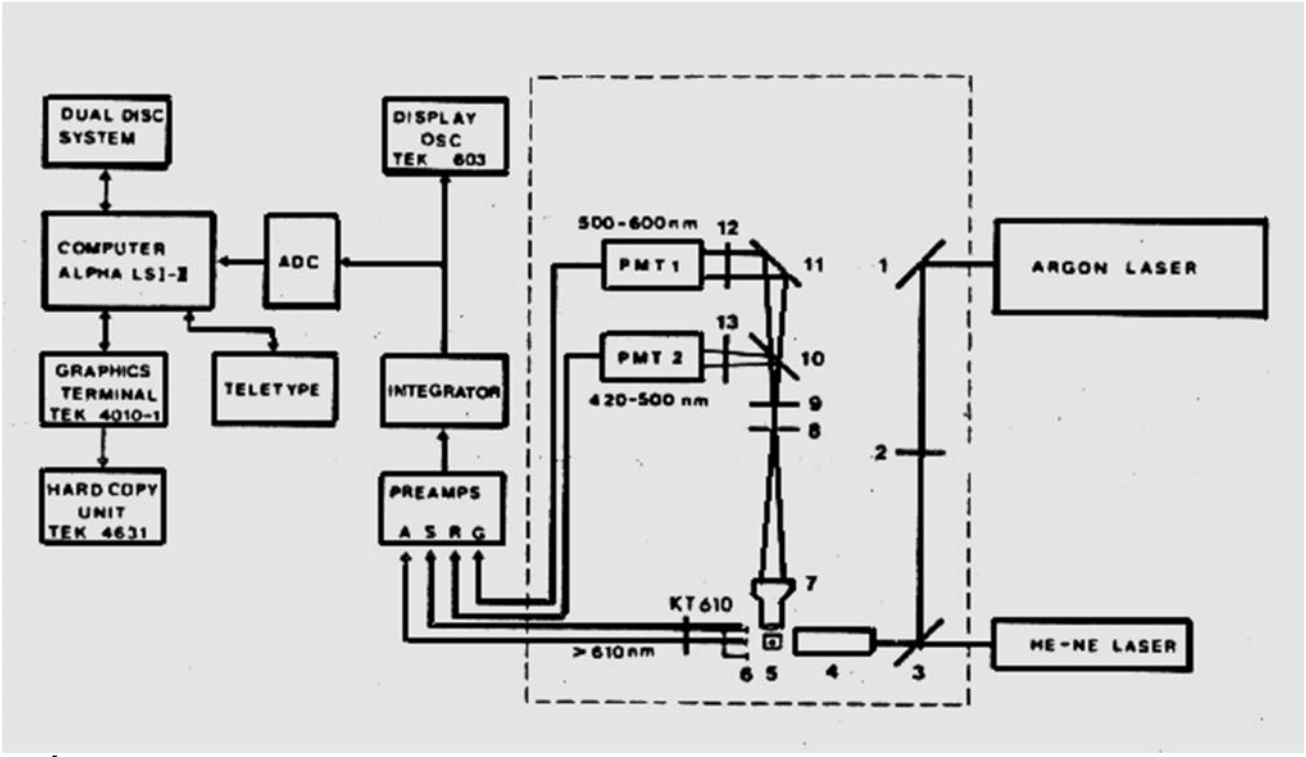
Η παρουσία και η ένταση δευτερογενούς ακτινοβολίας, προερχομένη από τη διέγερση ενός ή δύο φθοριοχρωμάτων, κατάλληλα συνδεδεμένων στα υπό ανίχνευση κύτταρα (π.χ. μέσω μονοκλωνικών αντισωμάτων) και η οποία ανιχνεύεται μέσω ενός ή δύο φωτοπολλαπλασιαστών, αντίστοιχα, δίδουν σημαντικές πληροφορίες για την παθοφυσιολογία τους, ταυτόχρονα με την ανίχνευση των μορφολογικών χαρακτηριστικών.

Η κυτταρομετρία ροής χρησιμοποιείται στην αξιολόγηση λεμφωμάτων, λευχαιμιών και άλλων κακοηθών αιματολογικών νοσημάτων, ανοσοεπαρκειών, αυτοανόσων νοσημάτων, στον έλεγχο της πορείας της χημειοθεραπείας, στην ακτινοβιολογία κακοηθών κυττάρων και του πυρηνικού υλικού τους (DNA) κλπ.

Ως πηγή συγχρόνου φωτός, χρησιμοποιήθηκε αρχικά LASER Ιόντων Ar, με κύριες γραμμές εκπομπής στα 488.0 και 514.5 nm, συνδυαζόμενο μερικές φορές με LASER Kr (UV), για την διαδικασία διέγερσης φθοριοχρωμάτων [12] ή LASER He – Ne, για τις μετρήσεις σκέδασης [13], σε συνδυασμό με διάφορους τύπους φίλτρων και διχροϊκών κατόπτρων.



Εικόνα 9.10 *Υδροδυναμική εστίαση [47].*



Εικόνα 9.11 *Σχηματικό διάγραμμα της βασικής αρχής λειτουργίας της Κυτταρομετρίας ροής: 1 & 11: Κάτοπτρα, 2: Φίλτρο διέγερσης, 3, 10: Διχροϊκά κάτοπτρα, 4: Κυλινδρικός φακός, 5: Δίαυλος ροής 6: Ανιχνευτές σκεδαζοένου και απορροφουμένου φωτός 7: Αντικειμενικός μικροσκοπίου, 8: Οπή, 9: Φίλτρο, 12 & 13: Φίλτρα [13].*

Τα φθοριοχρώματα, τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν αναγκαστικά σε συνδυασμό με το φυσικό φθορισμό του αναγομένου συνενζύμου NAD(P), της βασικής αντίδρασης οξειδοαναγωγής:

$$N \quad (P) < -> N \quad (P)H$$

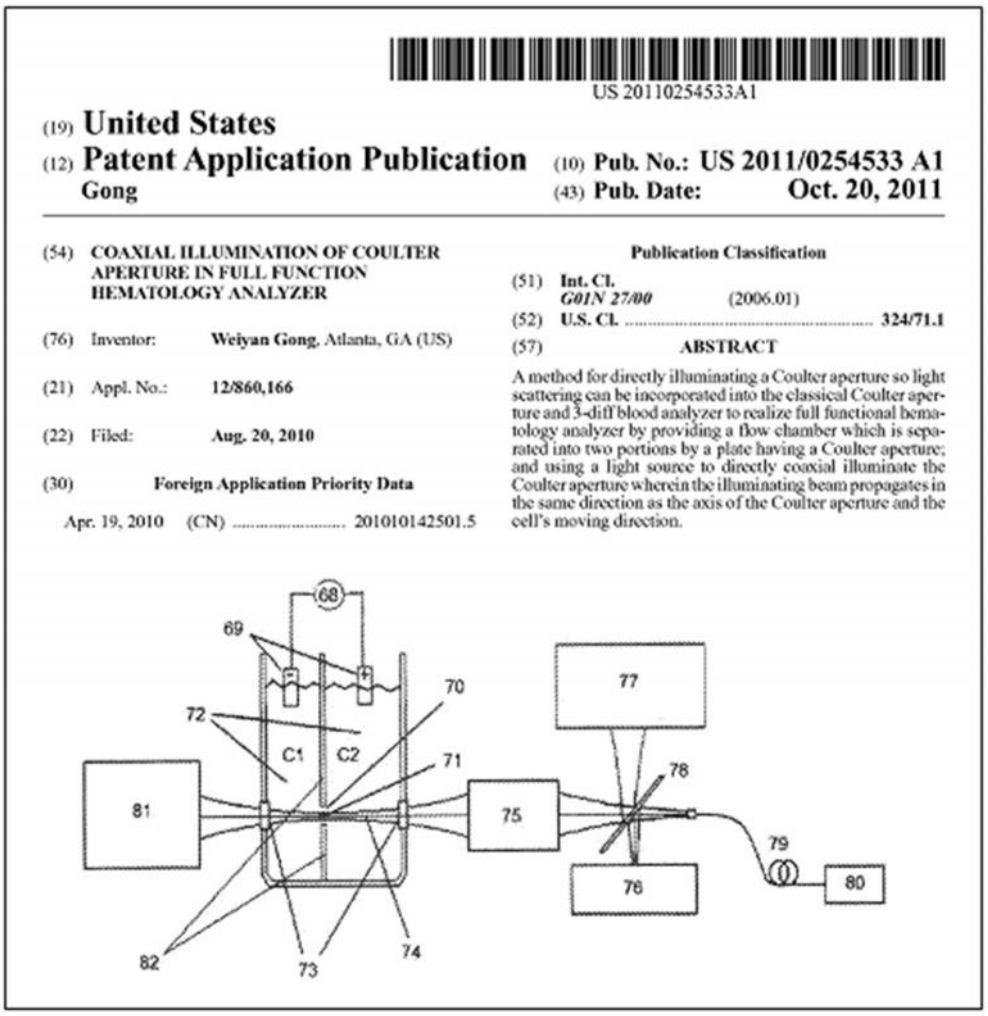
η οποία χαρακτηρίζει πολλά σημεία των μεταβολικών διεργασιών, θα πρέπει να έχουν μήκη κύματος εκπομπής, σαφώς διαφορετικά από το γαλάζιο φυσικό αυτοφθορισμό. Κατάλληλα φθοριοχρώματα είναι η N - αιθυλο - φαινοδιαζίνη - (2) αλδεϋδο - καρβοϋδραζόνη, η N - φαινυλαμιδίνη - 2 - (N - αιθυλο) - φαινοδιαζίνη κλπ. [14].

Οι σύγχρονες τεχνολογικές εξελίξεις τόσο στα LASERs (π.χ. Diode LASER), όσο και στα Φθοριοχρώματα (π.χ Quantum Dots, Metal Nano-Clusters κλπ.) έχουν επιφέρει σημαντικές μεταβολές και προοπτικές, που θα παρουσιασθούν λεπτομερώς και σε επόμενα κεφάλαια.

Η υδροδυναμική εστίαση της ροής σε μονήρη κύτταρα, επιτυγχάνεται σε ειδική κυψελλίδα ροής, υπό την επίδραση πίεσης αερίου, π.χ. αζώτου, και χιτώνα ρυθμιστικού διαλύματος (buffer).

Η επεξεργασία των συλλεγομένων δεδομένων, γίνεται μέσω αναλυτών ύψους παλμών, ελεγχομένων μέσω μικροεπεξεργαστών [15], [16]. Δημιουργείται έτσι η δυνατότητα παρουσίασης πολλών μονοπαραμετρικών ή διπαραμετρικών ιστογραμμάτων, σε οθόνη ή σε εκτυπωτή.

Πολλές στατιστικές επεξεργασίες (π.χ. μέσες τιμές, τυπικές αποκλίσεις, συντελεστές διακυμάνσεως, υπολογισμός ολοκληρωμάτων κλπ.) των συλλεγομένων δεδομένων, είναι δυνατόν να πραγματοποιούνται, μέσω καταλλήλων αλγορίθμων.



US 20110254533A1

(19) **United States**

(12) **Patent Application Publication**

Gong

(10) **Pub. No.: US 2011/0254533 A1**

(43) **Pub. Date: Oct. 20, 2011**

(54) **COAXIAL ILLUMINATION OF COULTER APERTURE IN FULL FUNCTION HEMATOLOGY ANALYZER**

(76) Inventor: **Weiyan Gong**, Atlanta, GA (US)

(21) Appl. No.: **12/860,166**

(22) Filed: **Aug. 20, 2010**

(30) **Foreign Application Priority Data**

Apr. 19, 2010 (CN) 201010142501.5

Publication Classification

(51) **Int. Cl.**
G01N 27/00 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.** **324/71.1**

(57) **ABSTRACT**

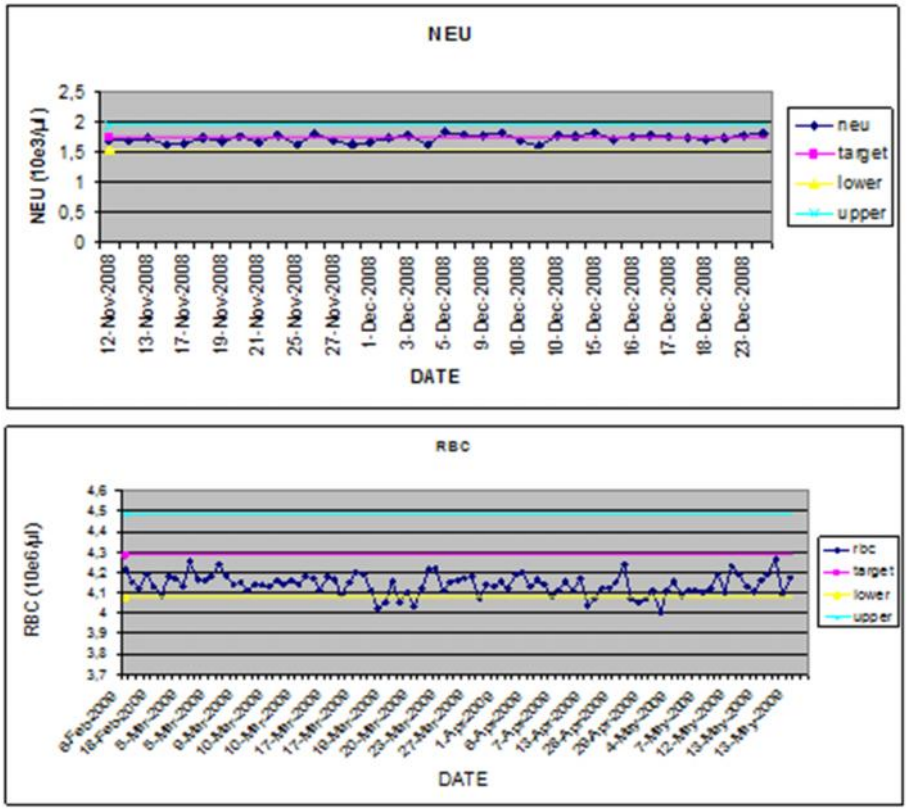
A method for directly illuminating a Coulter aperture so light scattering can be incorporated into the classical Coulter aperture and 3-diff blood analyzer to realize full functional hematology analyzer by providing a flow chamber which is separated into two portions by a plate having a Coulter aperture; and using a light source to directly coaxial illuminate the Coulter aperture wherein the illuminating beam propagates in the same direction as the axis of the Coulter aperture and the cell's moving direction.

Εικόνα 9.12 *Υβριδικός αναλυτής που συνδυάζει της αρχές λειτουργίας Coulter & LASER [48].*

Διαδιασίες Ελέγχου	**Ενδεικτικές Παράμετροι**
Καθημερινός έλεγχος του CV των τιμών των controls	NEU, MONO, MPV, RBC etc.
Έλεγχος υποβάθρου και Ηλ/κός θόρυβος (RBC count)	Blanks (residual cells/fragments) Blank Hemoglobin
Reproducibility/Precision	LYM, MCH etc.
Accuracy	CD-A vs. (CD+A)/2
Carry - over	RBC, WBC, HGB, PLT, MCV
Stability (XB-moving average)	MCV, MCH, MCHC etc.

Πίνακας 9.4 *Έλεγχος ποιότητας των Αιματολογικών Αναλυτών.*

Όσον αφορά στον έλεγχο ποιότητας των Αιματολογικών Αναλυτών για ως 29 παραμέτρους γίνεται με τη χρήση 3 διαφορετικών controls και 6 διαφορετικών δειγμάτων αίματος.



Εικόνα 9.13 *Ενδεικτικά διγράμματα Levey-Jennings για Οδετερόφιλα (άνω) και Ερυθροκύτταρα (κάτω).*

9.10. Η Μέτρηση της πηκτικότητας του Αίματος

Ο μηχανισμός της πήξης του αίματος, είναι εξαιρετικά περίπλοκος και βασίζεται σε πολλούς ενεργοποιητικούς και ανασταλτικούς παράγοντες, οι οποίοι συνεργούν για τον πολυμερισμό μονομερών μορίων Ινικής. Αυτά απελευθερώνονται από τα μόρια Ινωδογόνου, μέσω της πρωτεολυτικής δράσης της Θρομβίνης. Οι 13 κύριοι παράγοντες πήξης, χαρακτηριζόμενοι συνήθως με λατινικούς αριθμούς, είναι οι ακόλουθοι:

- Παράγων I : Ινωδογόνο
- Παράγων II : Προθρομβίνη
- Παράγων III : Θρομβοπλαστίνη
- Παράγων IV : Ιόντα Ασβεστίου (Ca ++)
- Παράγων V : Προαξελερίνη (Ac - globulin)
- Παράγων VI : Ενεργοποιημένος Παράγων V
- Παράγων VII : Προκονβερτίνη, SPCA, Σταθερός Παράγων
- Παράγων VIII : Αντιαιμοφιλική Σφαιρίνη, Θρομβοπλαστινογόνο
- Παράγων IX : Παράγων Christmas
- Παράγων X : Παράγων Stuart Prower
- Παράγων XI : PTA
- Παράγων XII : Παράγων Hageman
- Παράγων XIII : Σταθεροποιητικός Παράγων του Ινώδους (FSF).

Για σχεδόν καθένα από αυτούς τους παράγοντες, υπάρχουν προ-παράγοντες και αναστολείς, μερικοί παράγοντες των αιμοπεταλίων κλπ. Για την εξέταση πιθανών διαταραχών του μηχανισμού πήξης του αίματος, χρησιμοποιούνται μια σειρά εργαστηριακών δοκιμασιών, όπως:

- Η μέτρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων.
- Η μέτρηση του χρόνου ροής, δηλαδή του χρόνου επίσχεσης μικρο-αιμορραγίας, προκαλούμενης στον πήχη, μέσω μικρής τομής.

- Η μέτρηση του μερικού χρόνου θρομβοπλαστίνης (PTT).
- Η μέτρηση του χρόνου προθρομβίνης (PT).
- Η μέτρηση του χρόνου θρομβίνης (TT) κλπ.

Προφανώς, οι μέθοδοι αυτές είναι εργασιοβόρες και περιέχουν στοιχεία υποκειμενισμού. Για το λόγο αυτόν, έχουν αναπτυχθεί ορισμένες αυτοματοποιημένες ή ημιαυτοματοποιημένες μέθοδοι, τις οποίες θα παρουσιάσουμε στη συνέχεια.

Πυρήνας της μεθόδου είναι η μέτρηση του χρόνου, ο οποίος απαιτείται για την πήξη μείγματος πλάσματος, ληφθέντος με κιτρικό νάτριο, κατάλληλου αντιδραστηρίου (εναιώρημα φωσφολιπιδίων, ιστική θρομβοπλαστίνη, θρομβίνη κλπ.) και διαλύματος CaCl2 .

Υπάρχουν απλές μέθοδοι μέτρησης του χρόνου αυτού, ο οποίος είναι από 12 – 14 sec (TT, PT) μέχρι 30 - 45 sec (PTT), όπως:

- Η συνεχής (με το χέρι) ελαφρά απόκλιση του δοκιμαστικού σωλήνα, στον οποίο γίνεται η αντίδραση, από την θέση ισορροπίας, και ο έλεγχος αλλαγής της στάθμης του μείγματος.
- Όταν η στάθμη πλέον δεν μετακινείται, έχει επέλθει η πήξη και ο απαιτούμενος χρόνος μετράται με κοινό χρονόμετρο χειρός.
- Ο συνεχής έλεγχος του μείγματος με ένα άγκιστρο λευκοχρύσου, μέχρι τη δημιουργία των πρώτων νημάτων ινικής.

Υπάρχουν και αυτοματοποιημένες Μέθοδοι Προσδιορισμού Παραμέτρων Πήξης. Η ακριβέστερη μέθοδος προσδιορισμού του απαιτούμενου για τη δημιουργία πήγματος χρόνου (PTT, PT, TT κλπ.) είναι η ακόλουθη:

Το υπό εξέταση πλάσμα, τοποθετείται σε μία διαφανή κυψελίδα, η οποία παρεμβάλλεται ανάμεσα σε μία φωτεινή πηγή, συνήθως μία φωτοδίοδο υπερύθρων και ένα φωτοανιχνευτή, συνήθως μία φωτοκρυσταλλοτριοδο. Μέσα στην κυψελίδα, τοποθετείται και ένα τεμάχιο ατσαλονήματος (μήκους 5 mm και διαμέτρου 1 mm), το οποίο υπό την επίδραση του μαγνητικού πεδίου ενός περιστρεφόμενου ηλεκτρομαγνήτη, περιστρέφεται και παίζει το ρόλο αναδευτήρα.

Το εκπεμπόμενο από την φωτοδίοδο φως, διέρχεται από την κυψελίδα και φθάνει στον ανιχνευτή (phototransistor). Μόλις προστεθεί το αντιδραστήριο, αρχίζει η αντίδραση πήξης και ταυτόχρονα αλλάζει η οπτική πυκνότητα του περιεχομένου της κυψελλίδας.

Η αλλαγή της οπτικής πυκνότητας του μείγματος προκαλεί μεταβολή του ρεύματος του phototransistor, δίδοντας μήνυμα σε έναν μικροεπεξεργαστή, ο οποίος ελέγχει το σύστημα και ο οποίος θέτει σε λειτουργία ένα ηλεκτρονικό χρονόμετρο.

Μόλις ολοκληρωθεί η αντίδραση πήξης, ανιχνεύεται από το phototransistor μία ακόμη αλλαγή στην οπτική πυκνότητα του δείγματος, και με το αντίστοιχο σήμα, σταματά το χρονόμετρο, προσδιορίζοντας με ακρίβεια την υπό ανίχνευση χρονική διάρκεια της αντίδρασης πήξης.Τέλος, ο μικροεπεξεργαστής μπορεί να σχηματίσει τους τυχόν απαιτούμενους λόγους ή/και ποσοστά ενεργότητας, με βάση κάποιο πλάσμα αναφοράς, τα οποία εκτυπώνονται από ένα θερμοεκτυπωτή.

Εναλλακτικά, στη θέση του συστήματος ανίχνευσης οπτικής πυκνότητας, είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί ένα σύστημα ανίχνευσης της μεταβολής του ιξώδους του αντιδρώντος μείγματος, μέσω ενός αναδευτήρα και της παρατήρησης της μεταβολής του ρεύματος του κινητήρα του αναδευτήρα, λόγω της μεταβολής της αντίστασης του υπό ανάδευση μείγματος, με την ολοκλήρωση της αντίδρασης πήξης.

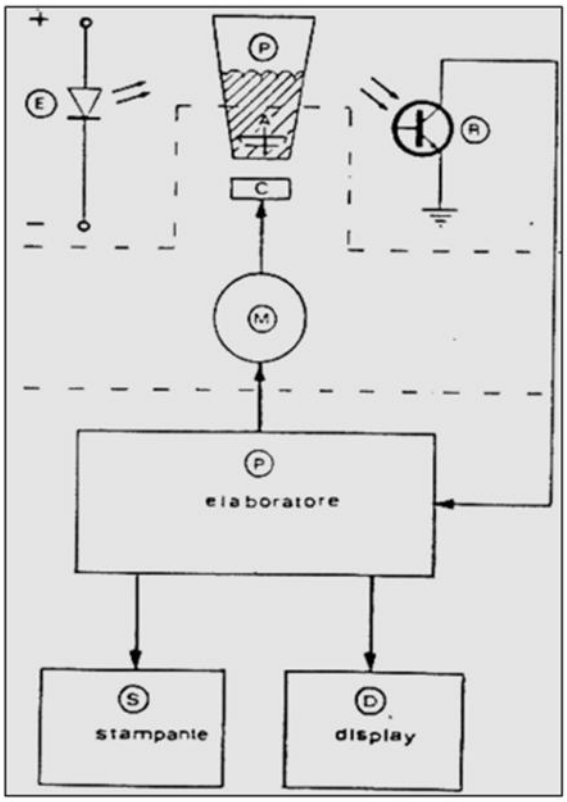
Εφόσον η αιμοληψία και επεξεργασία/προετοιμασία των δειγμάτων γίνει σωστά και εφόσον το pool πλασμάτων αναφοράς ελέγχεται για την επαναληψιμότητα των αποτελεσμάτων τα οποία δίδει, η μέθοδος είναι εξαιρετικά αξιόπιστη και υψηλής επαναληψιμότητας.

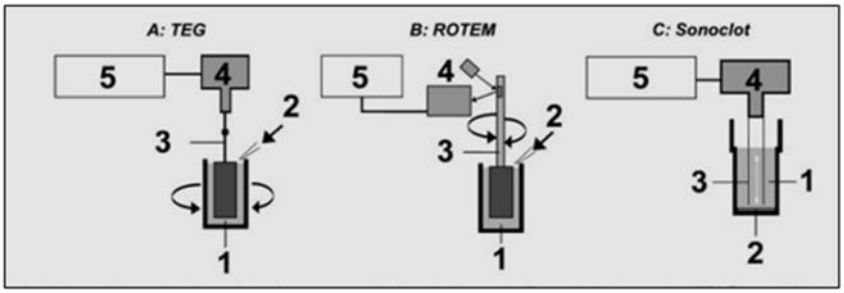
Τα όρια της καθορίζονται από την ποιότητα των αντιδραστηρίων και όχι από τις τυχόν ηλεκτρικές αστάθειες του hardware. Ο προσδιορισμός των συγκεντρώσεων στο πλάσμα επί μέρους παραγόντων πήξης π.χ. της προθρομβίνης, γίνεται φωτομετρικά, μέσω της μεταβολής της απορρόφησης λόγω παραγωγής p - Νιτροανιλίνης στα 405 nm (400-420 nm):

$$p \quad hrc \qquad \frac{V,c \quad ha}{X \ ,C \ ++} > thrc$$

$$T \quad -G \quad -P \quad -A \quad -p \quad +H_2O \xrightarrow{thrc} T \quad -G \quad -A \quad -O \quad +p$$

Ο ρυθμός μεταβολής της απορρόφησης, λόγω της παραγωγής της p - Νιτροανιλίνης, μετράται στα 405 nm (400 - 420 nm).





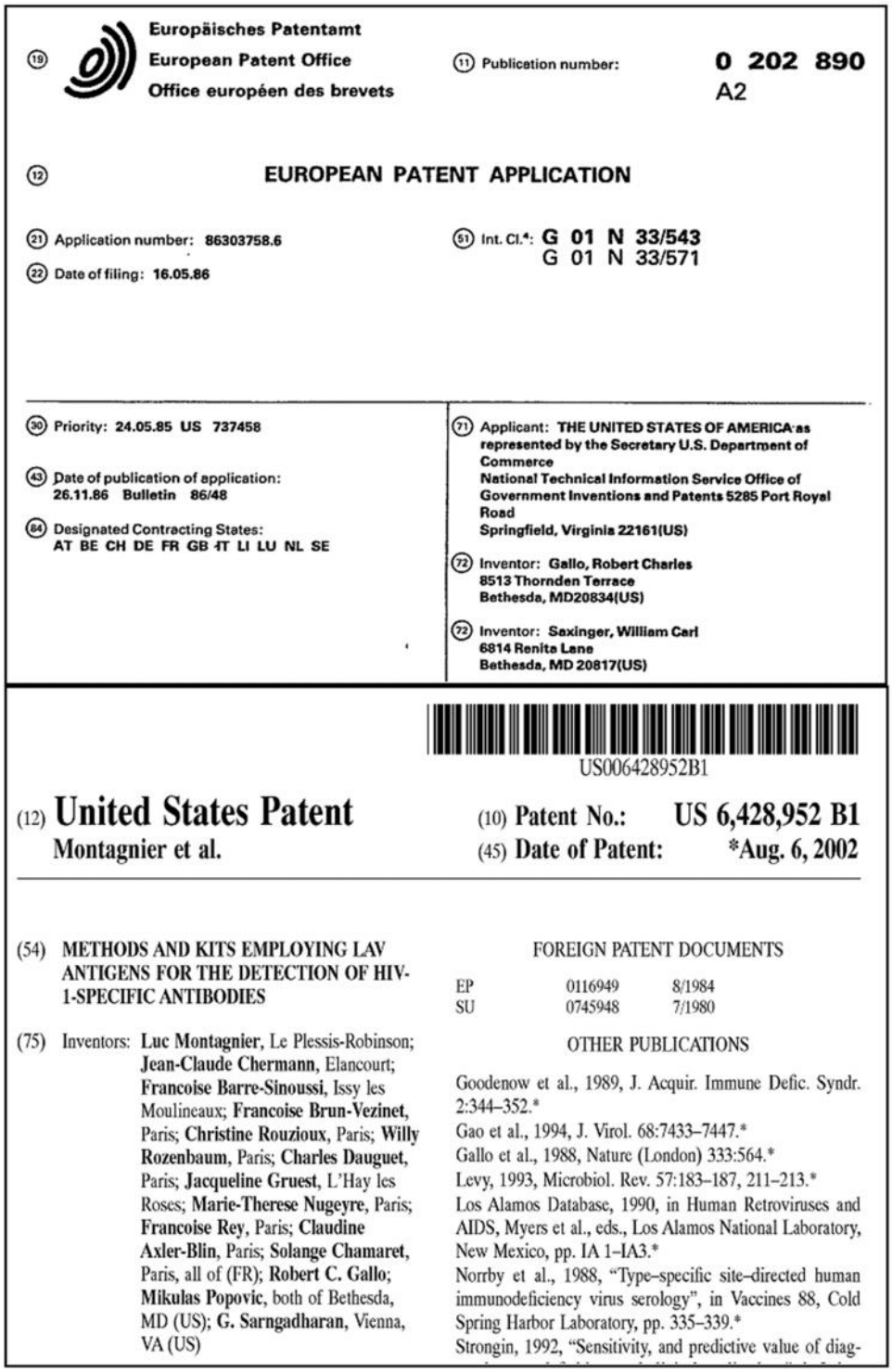
Εικόνα 9.14 *Άνω: Σχηματικό διάγραμμα συσκευής προσδιορισμού των PTT, PT, TT κλπ. (Coagulometer), με βάση την αλλαγή της οπτικής πυκνότητας του αντι-δρώντος μείγματος (Πηγή: SEAC, Italy). Κάτω: Άλλες μορφές διατάξεων βασισμένες στην Ελαστογραφία λόγω μεταβολής του ιξώδους του μείγματος δείγμα-αντιδραστήρια.*

9.11. Αναδυόμενες σμικρυσμένες τεχνικές στην ανίχνευση μεταδιδομένων με την μετάγγιση παραγόντων.

9.11.1. Εισαγωγή

Στη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών, ο έλεγχος του αίματος έχει συμβάλει σημαντικά στη βελτίωση της ασφάλειας της μετάγγισης αίματος και παραγώγων του, ιδιαίτερα με την εφαρμογή τεχνικών ενίσχυσης των πυρηνικών οξέων (Nucleic-acid Amplification Technology, NAT) για τον έλεγχο του γονιδιώματος των ιών της (επίκτητης) ανθρώπινης ανοσοανενεπάρκειας (Human Immunodeficiency Virus, HIV), της Ηπατίτιδας C (HCV) και Ηπατίτιδας B (HBV). Οι μέθοδοι αυτές συνέβαλαν ουσιωδώς στην αύξηση του επιπέδου ευαισθησίας ανίχνευσης, στη μείωση των διαγνωστικών περιόδων «παραθύρου», στη διευκόλυνση της παράλληλης ανίχνευσης διάφορων ιών, αλλά και στη βελτίωση της ακρίβειας της εκτίμησης της σχέσης μολυσματικότητας και του ιικού φορτίου [17], [18]. Εντούτοις, τα προβλήματα αντιμετώπισης της

ταυτόχρονης ανίχνευσης πολλαπλών αιματογενώς μεταδιδομένων παραγόντων παραμένουν ανοιχτά, όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα, αλλά και στο ιδιαίτερα υψηλό κόστος των εφαρμοζομένων μεθόδων.



(19) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Publication number: **0 202 890**
A2

(12) **EUROPEAN PATENT APPLICATION**

(21) Application number: 86303758.6

(22) Date of filing: 16.05.86

(51) Int. Cl.⁴: G 01 N 33/543
G 01 N 33/571

(30) Priority: 24.05.85 US 737458

(43) Date of publication of application:
26.11.86 Bulletin 86/48

(84) Designated Contracting States:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(71) Applicant: THE UNITED STATES OF AMERICA as represented by the Secretary U.S. Department of Commerce
National Technical Information Service Office of Government Inventions and Patents 5285 Port Royal Road
Springfield, Virginia 22161(US)

(72) Inventor: Gallo, Robert Charles
8513 Thornden Terrace
Bethesda, MD20834(US)

(72) Inventor: Saxinger, William Carl
6814 Renita Lane
Bethesda, MD 20817(US)

US006428952B1

(12) **United States Patent**
Montagnier et al.

(10) **Patent No.: US 6,428,952 B1**
(45) **Date of Patent: *Aug. 6, 2002**

(54) **METHODS AND KITS EMPLOYING LAV ANTIGENS FOR THE DETECTION OF HIV-1-SPECIFIC ANTIBODIES**

(75) Inventors: **Luc Montagnier**, Le Plessis-Robinson; **Jean-Claude Chermann**, Elancourt; **Francoise Barre-Sinoussi**, Issy les Moulineaux; **Francoise Brun-Vezinet**, Paris; **Christine Rouzioux**, Paris; **Willy Rozenbaum**, Paris; **Charles Dauguet**, Paris; **Jacqueline Gruest**, L'Hay les Roses; **Marie-Therese Nugeyre**, Paris; **Francoise Rey**, Paris; **Claudine Axler-Blin**, Paris; **Solange Chamaret**, Paris, all of (FR); **Robert C. Gallo**; **Mikulas Popovic**, both of Bethesda, MD (US); **G. Sarngadharan**, Vienna, VA (US)

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

EP	0116949	8/1984
SU	0745948	7/1980

OTHER PUBLICATIONS

Goodenow et al., 1989, J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 2:344–352.*
Gao et al., 1994, J. Virol. 68:7433–7447.*
Gallo et al., 1988, Nature (London) 333:564.*
Levy, 1993, Microbiol. Rev. 57:183–187, 211–213.*
Los Alamos Database, 1990, in Human Retroviruses and AIDS, Myers et al., eds., Los Alamos National Laboratory, New Mexico, pp. IA 1–IA3.*
Norrby et al., 1988, "Type-specific site-directed human immunodeficiency virus serology", in Vaccines 88, Cold Spring Harbor Laboratory, pp. 335–339.*
Strongin, 1992, "Sensitivity, and predictive value of diag-

Εικόνα 9.15 *Έγγραφα [19], [20] αντιπροσωπευτικά μιας από τις μεγαλύτερες αντιπαραθέσεις στο χώρο Βιομηχανικής Ιδιοκτησίας : Πάνω η Αίτηση (16-05-1986) χορήγησης Διπλώματος Ευρεσιτεχνίας του R.C. Galo για την κατοχύρωση της πρώτης Ανοσοχημικής Δοκιμασίας Ανίχνευσης του HIV στο Ευρωπαϊκό Γραφείο Ευρεσιτεχνιών (Ημ/νία Προτεραιότητας USPTO 24-05-1985). Κάτω το Δίπλωμα Ευρεσιτεχνίας του L. Montagnier, που περιλαμβάνει και το όνομα του R.C. Galo, από το Γραφείο Ευρεσιτεχνιών των ΗΠΑ (06-08-2002) με τον συμβιβασμό Υπ. Υγείας των ΗΠΑ και Ινστιτούτου Pasteur μετά την εμπλοκή των Προέδρων ΗΠΑ-Γαλλίας.*

Σκοπός της παραγράφου αυτής είναι να γίνει μια εκτίμηση για τη πορεία των αναδυομένων σμικρυσμένων τεχνικών για την ανίχνευση Αιματογενώς Μεταδιδομένων Παραγόντων, η οποία θα βασίζεται σε μεγάλο βαθμό, πέρα από τις σημαντικότερες δημοσιευμένες εργασίες και στην ανασκόπηση των πλέον αξιόπιστων και καινοτομικά πολλά υποσχόμενων Εγγράφων Βιομηχανικής Ιδιοκτησίας, τόσο κατατεθειμένων Αιτήσεων όσο και ήδη απονεμημένων Διπλωμάτων Ευρεσιτεχνίας. Οι πολύ συχνά παντελώς αγνοούμενοι από την ακαδημαϊκή κοινότητα τίτλοι βιομηχανικής ιδιοκτησίας, δημιουργούν ένα «ίχνος καινοτομίας», το οποίο μπορεί να οδηγήσει, με κατάλληλη ανάγνωση, πέρα από τα επιστημονικά και τεχνικά στοιχεία, σε πληροφορίες σχετικές με την ωριμότητα, το βαθμό και τους όρους βιομηχανικής αξιοποίησης της περιγραφόμενης εφεύρεσης, αλλά και για τις προοπτικές εμπορικής και οικονομικής αποτελεσματικότητάς της στην παγκόσμια αγορά. Ιδιαίτερα για τα προϊόντα της Βιοϊατρικής Τεχνολογίας, τα αντιδραστήρια της in vitro Διαγνωστικής και τα φάρμακα, η πλευρά αυτή είναι πολύ σημαντική, για την ποιότητα και το εύρος των Υγειονομικών Υπηρεσιών, ιδιαίτερα στις αναπτυσσόμενες χώρες. Για τους λόγους αυτούς έγινε μια εκτεταμένη έρευνα για τον εντοπισμό των σχετικών με το αντικείμενο αυτό Τίτλων Βιομηχανικής Ιδιοκτησίας, για την οποία χρησιμοποιήθηκε το on-line σύστημα αναζήτησης esp@cenet του Ευρωπαϊκού Γραφείου Ευρεσιτεχνιών (European Patent Office, EPO).

Η πρόοδος στη Βιοϊατρική Τεχνολογία και στη Μοριακή Βιολογία, έχει οδηγήσει τα τελευταία χρόνια στην ανάπτυξη μεθόδων ανάλυσης και ενίσχυσης των ακολουθιών βάσεων του DNA, ιχνηθέτησης και ανίχνευσης ακολουθιών Αμινοξέων των Πρωτεϊνών, αλλά και στην εξερεύνηση των νανοδομών. Στη συνέχεια, ξεκινώντας από τις διαθέσιμες σήμερα τεχνικές και μεθοδολογίες ανίχνευσης Αιματογενώς Μεταδιδομένων Παραγόντων, θα γίνει μια προσπάθεια να ανιχνεύσουμε τι μας επιφυλάσσει η καινούργια δεκαετία, όσον αφορά στις αναδυόμενες Τεχνολογίες Ανίχνευσης και τις ενδεχόμενες επιπτώσεις τους, στη καθημερινότητα της Ιατρικής των Μεταγγίσεων.

Οι προσδοκίες για νέες, καινοτόμες και κοινωνικά αποτελεσματικές μεθόδους ανίχνευσης Αιματογενώς Μεταδιδομένων Παθογόνων Παραγόντων, έχουν ήδη εστιασθεί διεθνώς [21], σε τρεις κυρίως πολλά υποσχόμενους τομείς της έρευνας και της ανάπτυξης, οι οποίοι περιλαμβάνουν:

Μικροδιατάξεις (microarrays) για την παράλληλη ανίχνευση πολλών παραγόντων με διάφορες ανιχνευτικές διαδικασίες.

Μικροσκοπικούς Βιοαισθητήρες ικανούς να ανιχνεύουν Παθογόνους Παράγοντες.

Μικρο- και Νανοτεχνολογίες που αξιοποιούν φυσικά φαινόμενα σε ατομικό επίπεδο, που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανίχνευση βιομορίων, ιών και κυττάρων.

Στη συνέχεια θα μελετήσουμε τις ενότητες αυτές και θα προσπαθήσουμε, συνδυάζοντας τις σημαντικότερες δημοσιευμένες εργασίες με τα αντίστοιχα έγγραφα Βιομηχανικής Ιδιοκτησίας, να καταλήξουμε σε αξιοποιήσιμα συμπεράσματα, για το μέλλον του ελέγχου του μεταγγιζομένου αίματος.

9.11.2. Μικροδιατάξεις για την παράλληλη ανίχνευση διαφορετικών Βιομορίων

Οι Μικροδιατάξεις (Microarrays, Biochips) προσφέρουν θεωρητικά το πλεονέκτημα παράλληλης ανίχνευσης [22] των ακολουθιών πυρηνικών οξέων ή πρωτεϊνών και συνεπώς αντιγόνων ή αντισωμάτων με διαφορετική εξειδίκευση, Έχουν σχεδιασθεί και κατασκευασθεί πολυάριθμα σχήματα microarray-chips, ανάλογα με τη φύση, το σχήμα και το μέγεθος της επιλεγμένης επιφάνειας, τις στρατηγικές ακινητοποίησης των Ανιχνευτικών Βιομορίων και τις χρησιμοποιούμενες μεθόδους ανίχνευσης, τα οποία βρήκαν εφαρμογή κυρίως στην έρευνα για την ανάλυση του ανθρωπίνου γονιδιώματος και άλλων γονιδιωμάτων. Βρίσκουν ήδη εφαρμογές στην Ανοσοαιματολογία, κυρίως με το συνδυασμό υβριδισμού με Ανιχνευτικά Βιομόρια (probes), στη συνέχεια παράλληλης πολλαπλής ενίσχυσης του υπό ανίχνευση γονιδιωματικού DNA και τέλος αποτίμηση των αποτελεσμάτων, μέσω οπτικών μεθόδων Φθορισμού ή Χημειοφωταύγειας. Το μεταβλητό επίπεδο μολυσματικότητας των γονιδιωμάτων των παθογόνων, περιπλέκει την παράλληλη ανίχνευση σε microarray. Η πολυπλεξία παράλληλων Αλυσωτών Αντιδράσεων Πολυμεράσης (PCR), προερχομένων από Ιικά ή Βακτηριακά Νουκλεοτίδια [23], [24], για την ταυτόχρονη ανίχνευση διαφορετικών Παθογόνων, περιορίζεται προς το παρόν, σε 2-4 το πολύ παράγοντες (π.χ. HIV 1/2, HCV και HBV).

Οι τεχνικές σμίκρυνσης στη γονιδιωματική, σε συνδυασμό με την υψηλού ρυθμού απόδοσης αναγνώριση της αλληλουχίας των Νουκλεοτιδίων, που αρχικά αναπτύχθηκαν για την έρευνα, έκαναν δυνατή τη στόχευση μέχρι 1000 γονιδιωμάτων παθογόνων παραγόντων, επάνω σε μια μόνο μικροδιάταξη, η οποία φέρει μέχρι 10000 ανιχνευτικά ολιγονουκλεοτίδια. Μετά από την εξαγωγή των Πυρηνικών Οξέων από το δείγμα και τη τυχαία ενίσχυσή τους με PCR, ανιχνευτικές ακολουθίες επισημασμένες με ένα φθοριόχρωμα,

υβριδοποιούνται επάνω στο microchip και ανιχνεύονται οπτικά οι κατανομές των φθοριζουσών «ψηφίδων». Όμως, η μέθοδος αυτή παραμένει εξαιρετικά περίπλοκη για την καθημερινή κλινική ρουτίνα και λόγω της απαίτησης προχωρημένων μεθόδων Βιοπληροφορικής, για την αποτίμηση των Μικροδιατάξεων.

Σε επίπεδο πρωτεϊνών, όλες οι Μικροδιατάξεις που προτείνονται μέχρι σήμερα [25] – [27] για χρήση στην in vitro Διαγνωστική, αποτελούν κυρίως επίπεδα υποστηρίγματα, πάνω στα οποία έχουν συνδεθεί αντιγόνα ή αντισώματα. Αυτά τα συστήματα αντιστοιχούν σε Μικρογραφημένες Ανοσοχημικές δοκιμασίες (Immunoassays) και προσφέρουν το πλεονέκτημα του παραλληλισμού, του μειωμένου κόστους ανά δοκιμασία ανίχνευσης των επιμέρους πρωτεϊνών, υψηλή αναλογία σήματος προς θόρυβο, και χαμηλό κόστος εξοπλισμού ανίχνευσης. Όμως, η χρήση Χημειοφωταύγειας (Chemiluminescence) έχει μειονεκτήματα σε επίπεδο δυναμικής περιοχής ανίχνευσης και πολυπλεξίας, ενώ η αποτίμηση μπορεί να εκτελεσθεί μόνο μια φορά, όπως και με τη σήμανση με Ραδιενεργά Ισότοπα. Τέλος, οι Μικροδιατάξεις για την ταυτοποίηση πρωτεϊνών σε συνδυασμό με την μέθοδο Φασματομετρίας Μάζας SELDI-TOF-MS (Surface Enhanced LASER Desorption Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry) αποτελούν το βασικό εργαλείο έρευνας στη σύγχρονη Πρωτεωμική, αλλά η χρήση τους στη κλινική πρακτική είναι μάλλον αδύνατη.

Οι συνηθέστερα σήμερα χρησιμοποιούμενες μέθοδοι ρουτίνας για την ανίχνευση παθογόνων, στηρίζονται στην καλλιέργεια και τη μέτρηση αποικιών βακτηρίων, σε Ανοσοχημικές μεθόδους και σε παραλλαγές της PCR. Στη περίπτωση των ελέγχων για την ανίχνευση Αιματογενώς Μεταδιδομένων Παραγόντων, οι συγκεντρώσεις του ανθρώπινου γονιδιωματικού DNA, μπορεί να είναι πολλές τάξεις μεγέθους υψηλότερη από τα Πυρηνικά οξέα των παθογόνων στόχων. Ενώ οι διάφορες Μικροδιατάξεις (Microarrays, Biochips) είναι χρήσιμα εργαλεία για την υψηλού ρυθμού ροής φόρτου ανάλυση Βιομορίων, η χρήση τους σε επίπεδο Κλινικής Διαγνωστικής, περιορίζονται, προς το παρόν τουλάχιστον, από το απαγορευτικά υψηλό κόστος και το απαιτούμενο χρονικό διάστημα για την ενίσχυση και σήμανση των δειγμάτων.

Οι δυσκολίες μεταφοράς της θετικής εμπειρίας της εφαρμογής Μικροδιατάξεων από την έρευνα στην καθημερινή κλινική και εργαστηριακή πρακτική, για την παράλληλη ανίχνευση διαφορετικών Βιομορίων, δεν σημαίνει ότι οι τεχνολογίες αυτές δεν έχουν μέλλον στην Ιατρική των Μεταγγίσεων. Ένας τρόπος υπέρβασης αυτών των περιορισμών είναι η ανάπτυξη νέων, βελτιωμένων μεθόδων για την προετοιμασία, τη σήμανση των δειγμάτων και την ανίχνευση της πληροφορίας από αυτά.

Οι νέες αναδυόμενες σμικρυσμένες τεχνικές, οι οποίες βασίζονται στο συνδυασμό Βιοαισθητήρων και Μικρο- και Νανοτεχνολογιών, ενδέχεται να προσφέρονται μεσοπρόθεσμα για εφαρμογή, στην πιο αποτελεσματική και λιγότερο δυσβάσταχτη οικονομικά, ιδιαίτερα για τις αναπτυσσόμενες χώρες, ανίχνευση αιματογενώς μεταδιδομένων μολυσματικών παραγόντων. Οι Νανοτεχνολογίες περιλαμβάνουν τεχνικές που αφορούν στην παραγωγή, στην παρατήρηση και στη μέτρηση αντικείμενων, δομών και συστημάτων διαστάσεων 1-100 nm. Οι Νανοτεχνολογίες φθάνουν στη κλίμακα του μεμονωμένου Κυττάρου, Ιού ή Μεγαλο-Βιομορίου (το DNA έχει περίπου 2.5 nm πλάτος, ενώ τα πρωτεϊνικά μόρια μεταξύ 1 και 20 nm), υπερβαίνοντας συνεπώς ορισμένα τρέχοντα τεχνολογικά εμπόδια και επιτρέπουν πολλές παράλληλες και άμεσες συγκρίσεις και μετρήσεις, των υπό εξέταση βιολογικών στόχων, καθώς και την ενσωμάτωση διαφόρων αναλυτικών βημάτων, από την προετοιμασία των δειγμάτων μέχρι την ανίχνευση, μέσα σε ένα μεμονωμένο μικρογραφημένο σύστημα.

Ο συνδυασμός νανο-αντικειμένων και νανο-συστημάτων, προσφέρει νέες προοπτικές αποφυγής των διαδικασιών πολλαπλασιασμού και σήμανσης των στόχων στην in vitro Διαγνωστική και δημιουργεί βάσιμες ελπίδες στην επιστημονική κοινότητα, για την επίτευξη μιας τέτοιας δυνατότητας πολυπλεξίας στις ανιχνευτικές μεθόδους, που θα επιτρέπει την ανίχνευση ενός πλήθους Βιομορίων, Ιών ή Βακτηρίων ταυτόχρονα [23], δημιουργώντας νέες δυνατότητες για τις εφαρμογές τους στην ανίχνευση μολυσματικών παραγόντων. Τα φυσικά χαρακτηριστικά των νανοσωματιδίων, συχνά εμφανίζουν νέες ιδιότητες καθώς το μέγεθος των επιμέρους συνιστωσών τους μειώνεται, πλησιάζοντας τη τάξη μεγέθους των 10^{-9} m, καθιστώντας τα κατάλληλα για την εφαρμογή τους στην in vitro Διαγνωστική. Αυτό πιθανόν οφείλεται στην αύξηση του αριθμού των επιφανειακών δραστικών ατόμων, σχετικά με το συνολικό αριθμό τους μέσα στο σωμάτιο. Έτσι, η αυξανόμενη διαθέσιμη περιοχή επιφάνειας για την ένωση μορίων-ανιχνευτών, επιτρέπει την αποδοτικότερη σύνδεση των υπό ανίχνευση στόχων και καθιστά πολλά νανοϋλικά όπως π.χ. φθορίζοντες νανο-κρύσταλλοι ημιαγώγιμων υλικών (κβαντικές κηλίδες, “quantum dots”), νανοσωμάτια χρυσού, μαγνητικά μόρια κλπ. επιλέξιμα για την χρήση τους σε Βιοαισθητήρες [28], [29].

Ένας Βιοαισθητήρας μπορεί να οριστεί ως μια συμπαγής αναλυτική συσκευή, που ενσωματώνει ένα βιολογικό ή βιομιμητικό στοιχείο, και είναι συνδεμένος ή ενσωματωμένος μέσα σε έναν κατάλληλο μετατροπέα. Χρησιμοποιείται για να ανιχνεύσει, να μεταβιβάσει, και να καταγράψει ημιποσοτικές ή

ποσοτικές πληροφορίες για ένα φαινόμενο που σχετίζεται με μια αντίστοιχη Βιοχημική ή (Παθο-) Φυσιολογική αλλοίωση. Η επιλογή του στοιχείου της «Βιοαναγνώρισης» εξαρτάται από έναν μεγάλο αριθμό παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων της ειδικότητας, της ευαισθησίας, των όρων αποθήκευσης, και της λειτουργικής και περιβαλλοντικής σταθερότητας. Η επιλογή επίσης εξαρτάται επίσης από το στόχο ενδιαφέροντος (αντιγόνο, πυρηνικό οξύ, μολυσματικός παράγοντας, πρωτεΐνη, άλλη χημική ένωση, κλπ.) και έχουν χρησιμοποιηθεί ως τέτοιοι Βιοϋποδοχείς, διάφορα Βιομόρια, Ιοί, Κύτταρα ή Ιστοί.

Ανάλογα με τη μέθοδο μεταγωγής, οι Βιοαισθητηρες ταξινομούνται σε:

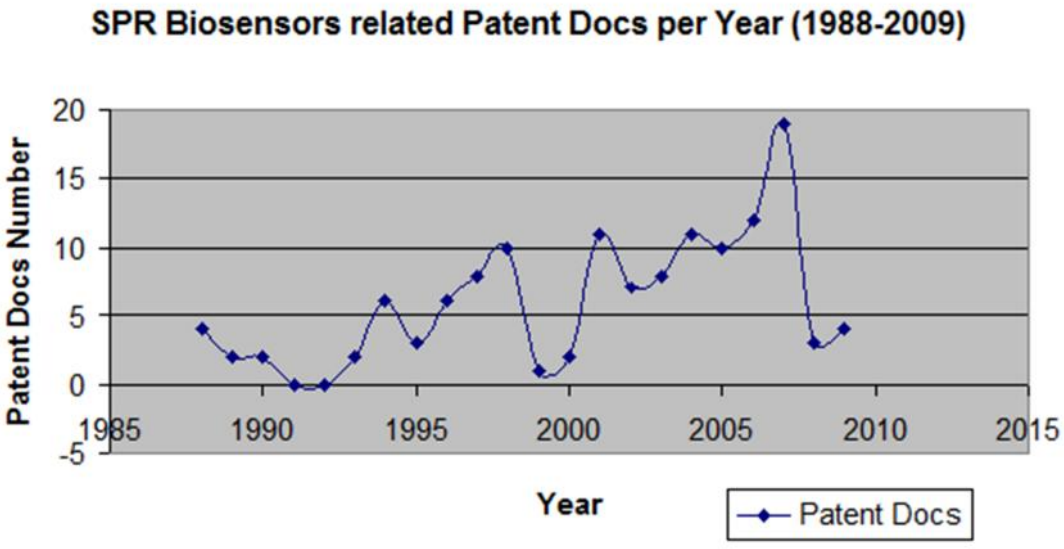
- Οπτικούς.
- Ηλεκτροχημικούς.
- Μαγνητικούς.
- Μικρο- και Νάνο- Ηλεκτρομηχανικούς κλπ.

Στη συνέχεια θα παρουσιασθούν επιλεκτικά, με βάση την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας και κυρίως των πλέον αξιόπιστων και καινοτομικά πολλά υποσχόμενων Εγγράφων Βιομηχανικής Ιδιοκτησίας, οι εξελίξεις στο σημαντικό αυτό τομέα, εστιασμένες κυρίως στην καταλληλότητά τους για την ανίχνευση Αιματογενώς Μεταδιδομένων Παραγόντων.

9.11.3. Οπτικοί Βιοαισθητήρες

Οι οπτικοί Βιοαισθητήρες βασίζονται στο Φθορισμό ή στον Επιφανειακό Συντονισμό Πλασμονίων (Surface Plasmon Resonance, SPR) χρησιμοποιούνται ευρύτατα στις Βιοχημικές Αναλύσεις, λόγω της ευαισθησίας τους και της ειδικότητάς τους. Ο φθορισμός προσφέρεται να συνδεθεί με άλλες τεχνολογίες αναφοράς όπως η PCR ή η ELISA. Παρά τη μεγάλη πρόοδο που έχει σημειωθεί στη σμίκρυνση και την αυτοματοποίηση των μεθόδων, απαιτείται ακόμα περαιτέρω σοβαρή βελτίωση, που θα επιτρέψει την πολλαπλή ανίχνευση των μολυσματικών παραγόντων στο αίμα ή τον ορό και την αντικατάσταση της δαπανηρής και περίπλοκης ιχνηθέτησης με φθορίζουσες ουσίες.

Η SPR [30] είναι ιδιαίτερα ελκυστική ως εναλλακτική μέθοδος ανίχνευσης μορίων χωρίς ιχνηθέτη. Απαιτείται μια επιφάνεια υάλου, που καλύπτεται με μια λεπτή επίστρωση χρυσού με ακινητοποιημένα αντισώματα, η οποία φωτίζεται από την πίσω πλευρά της, με το πολωμένο φως ενός LASER και μετράται το ανακλώμενο φως. Η ενέργεια των φωτονίων μεταφέρεται στα ηλεκτρόνια στην επιφάνεια του χρυσού και ως εκ τούτου, η σύνδεση μορίων-στόχων, στα αντισώματα της επιφάνειας αυτής του Βιοαισθητήρα, αλλάζει τη συχνότητα συντονισμού του συμπλόκου, άρα και τη τιμή της γωνίας που πραγματοποιείται ο συντονισμός, η οποία αποτελεί τη παράμετρο αναγνώρισης των μορίων-στόχων. Τα κύρια μειονεκτήματα της μεθόδου SPR είναι η πολυπλοκότητά της, οι υψηλές δαπάνες εξοπλισμού, και ευαισθησία σε μη εξειδικευμένη σύνδεση Βιομορίων στην επιφάνεια που κάνει τις μέτρησης του Βιοαισθητήρα.



Εικόνα 9.16 *Ετήσιος αριθμός εγγράφων Βιομηχανικής Ιδιοκτησίας σχετιζόμενων με Βιοαισθητήρες SPR (1988-2009)*

Εκτός από την SPR, υπάρχει μια σειρά αναδυόμενων μικρογραφημένων τεχνικών, όπως το Ολοκληρωμένο Συμβολόμετρο Mach-Zehnder (MZI), το Συμβολόμετρο Young, το Συντονιζόμενο Κάτοπτρο, το Δακτυλιοειδές Οπτικό Αντηχείο, οι Φωτονικοί κρύσταλλοι κλπ. οι οποίες επαναφέρουν «παλιές» δοκιμασμένες τεχνικές οπτικής ανίχνευσης, βασισμένες σε «κλασικά» φαινόμενα, όπως η Συμβολή και η Περίθλαση, η μετατόπιση του Μήκους κύματος κλπ. προσαρμοσμένες όμως στις νέες τεχνολογικές δυνατότητες που μας δίδουν οι μικροσκοπικές πηγές LASER Διόδων και η σμίκρυνση και μικρογράφηση «παραδοσιακών» τεχνικών.

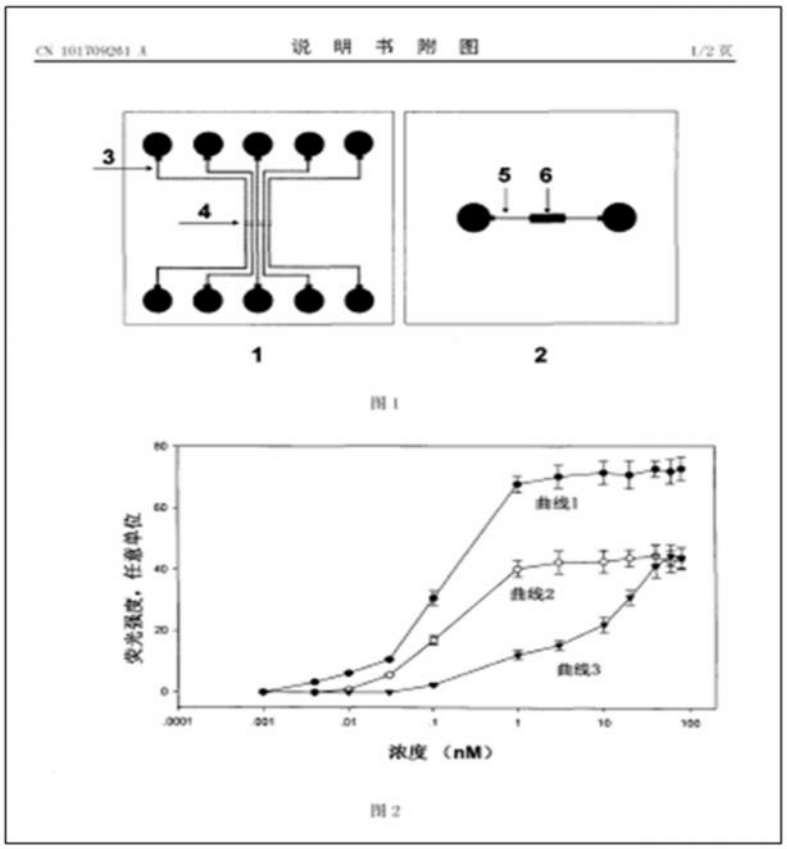
Ένα τελείως διαφορετικό δρόμο ακολουθούν τεχνικές που προτιμούν, όχι την απάλειψη της σήμανσης π.χ. του Φθορισμού, αλλά την αντικατάσταση του οπτικού Ιχνηθέτη, συνήθως Οργανικά Φθοριοχρώματα, που απαιτούν ακριβές και χρονοβόρες διαδικασίες σήμανσης, διαθέτουν ευρύτατα φάσματα εκπομπής, που περιορίζουν τις δυνατότητες συνδυασμού τους, ιδιαίτερα σε Μικροδιατάξεις και είναι ευαίσθητα στην Φωτοεξασθένηση της εκπομπής τους, από νέα ανόργανα Νανοϋλικά όπως οι πολλά υποσχόμενοι φθορίζοντες νανοκρύσταλλοι ημιαγώγιμων υλικών (κβαντικές κηλίδες, “quantum dots”).

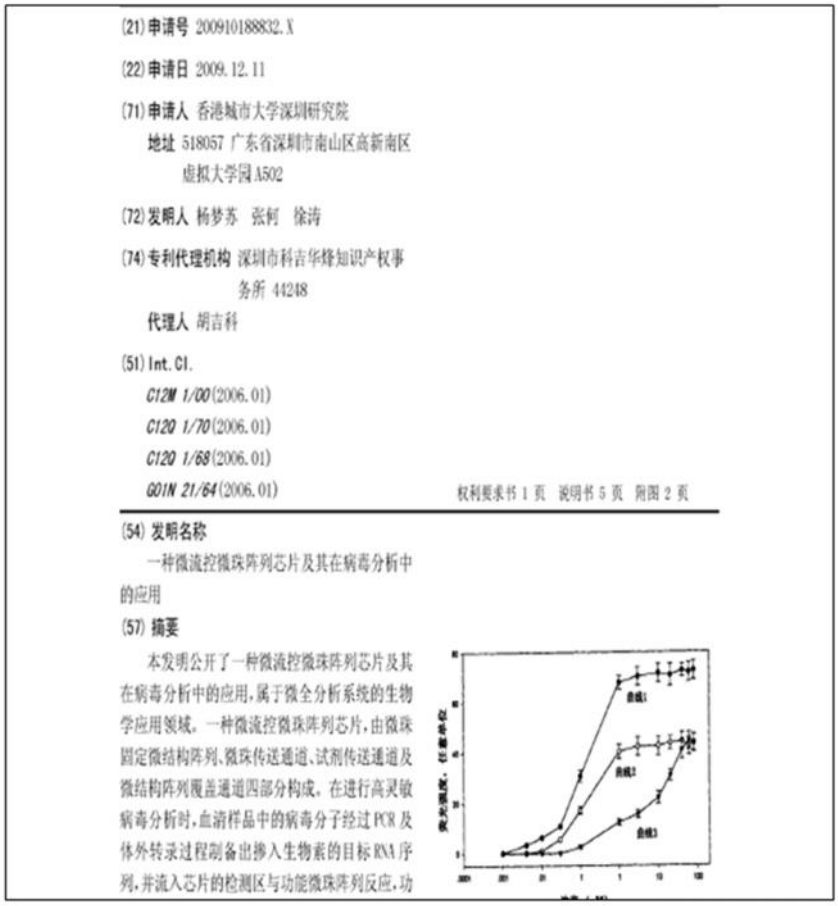
Μια κβαντική κηλίδα είναι ένας ημιαγωγός του οποίου τα Εξιτόνια (excitons), δηλαδή οι δεσμευμένες καταστάσεις ενός ηλεκτρονίου του και μιας θετικά φορτισμένης οπής του, που έλκονται μεταξύ τους με ηλεκτροστατικές δυνάμεις Coulomb, περιορίζονται και στις τρεις διαστάσεις, του εν λόγω νανοκρυστάλλου. Τα Εξιτόνια είναι ηλεκτρικά ουδέτερα οιονεί σωματίδια, τα οποία υπάρχουν σε μονωτές, ημιαγωγούς και σε ορισμένα υγρά και θεωρούνται ως στοιχειώδεις μορφές διέγερσης της συμπυκνωμένης ύλης, που μπορούν να μεταφέρουν Ενέργεια, χωρίς τη μεταφορά Ηλεκτρικού Φορτίου. Μια κβαντική κηλίδα έχει ιδιότητες, που είναι ανάμεσα σε αυτές του ευμεγέθους ημιαγωγού και των διακριτών μορίων.

Οπτικοί Βιοαισθητήρες	**Όριο Ανίχνευσης**
Συντονισμού Πλασμονίων Επιφανείας - Surface Plasmon Resonance (SPR)	0.50-1.00
Ολοκληρωμένο Συμβολόμετρο Mach-Zehnder (MZI)	0.06
Συμβολόμετρο Young	0.70
Συντονιζόμενο Κάτοπτρο	0.10
Δακτυλιοειδές Αντηχείο	0.50-1.00
Φωτονικοί κρύσταλλοι	0.10

Πίνακας 9.5 *Τυπικά όρια ανίχνευσης ορισμένων σημαντικών οπτικών Βιοαισθητήρων.*

Οι κβαντικές κηλίδες [31] έχουν σημαντικά πλεονεκτήματα σε σχέση με τα χρησιμοποιούμενα σήμερα οργανικά Φθοριοχρώματα για την επισήμανση Νουκλεοτιδίων ή Πρωτεϊνών, γιατί αποτελούνται από έναν πυρήνα ημιαγωγού (π.χ. CdSe) με κατάλληλη επένδυση (π.χ. ZnS) η οποία τον συνδέει με ένα περίβλημα πρωτεϊνών (π.χ. Maltose Binding Protein MBP, συνδυασμένη με Cyanine Dye CD) για την άμεση σύνδεση πάνω του, των υπό ανίχνευση Βιομορίων. Η MBP συνδυασμένη με την CD αυτο-συναρμολογείται προκαλώντας έτσι συντονισμό Foerster και μεταφορά ενέργειας, από τη χρωστική-δέκτη στο δότη QD. Με την σύνδεσή της με την Μαλτόζη που περιέχεται στο Αντιδραστήριο, η MBP υφίσταται προσαρμοστική αλλαγή της απόχρωσής της ανάμεσα στο λευκό και το κίτρινο, εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση του Βιομορίου (π.χ. μια άλλη Πρωτεΐνη) που ανιχνεύεται και προκαλώντας έτσι αλλαγή της έντασης της Φωτοφωταύγειας.





Εικόνα 9.17 *Μια τυπική πρόσφατη (CN101709261(A) 19-05-10) Αίτηση χορήγησης Διπλώματος Ευρεσιτεχνίας από την Λ.Δ. της Κίνας η οποία αφορά τη χρήση «κβαντικών κηλίδων» στην ανίχνευση Ιών. Λόγω του τεράστιου αριθμού των εγγράφων, δημοσιεύεται πάντα στα Αγγλικά μόνο η Περίληψη ενώ το πλήρες κείμενο μόνον αν χρειαστεί (π.χ. Δικαστήριο).*

Οι κβαντικές κηλίδες εξασφαλίζουν ένα πολύ στενό και ιδιαίτερα υψηλής Φωτοβολίας φάσμα εκπομπής, με μήκος κύματος ελεγχόμενο από το είδος του Ημιαγωγού, ενώ τα φάσματα απορρόφησης και εκπομπής είναι πολύ καλά διαχωρισμένα, αυξάνοντας την ευαισθησία και εξαλείφοντας τα φαινόμενα του Αυτο-Φθορισμού. Αυτές οι αξιοπρόσεκτες ιδιότητες οφείλονται στο νάνο-μέγεθος των QDs, μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην ανίχνευση Ιών σε οιονεί πραγματικό χρόνο, ενώ η μέθοδος προσφέρεται και για ανίχνευση σε πλήρες αίμα. Ο συνδυασμός τριών χρωμάτων και 10 διαφορετικών επιπέδων έντασης επιτρέπει θεωρητικά την παραγωγή 103 διεγέρσιμων και ανιχνεύσιμων συμπλόκων, από μια μοναδική πηγή φωτός, δημιουργώντας εν δυνάμει μια μορφή ενός Φασματικού Βιο-γραμμωτού Κώδικα (Spectral Bio-barcoding), κατάλληλου για πολλαπλή και ταυτόχρονη ανίχνευση Βιομορίων και κατά συνέπεια Ιικών σωματίων κλπ. Εντούτοις, στην πράξη παραμένει δύσκολη η σύνθεση των QDs και η ενσωμάτωσή τους σε μικρογραφημένα συστήματα.

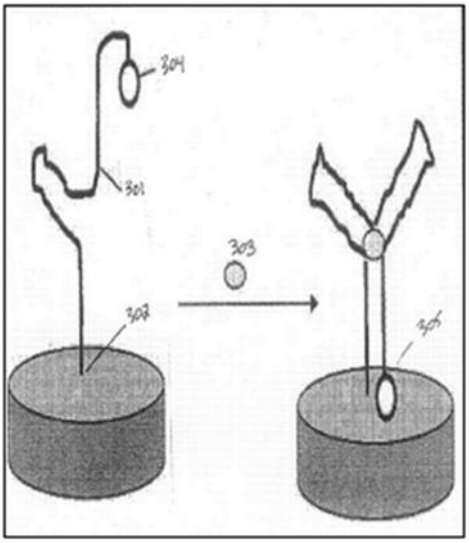
9.11.4. Ηλεκτροχημικοί Βιοαισθητήρες.

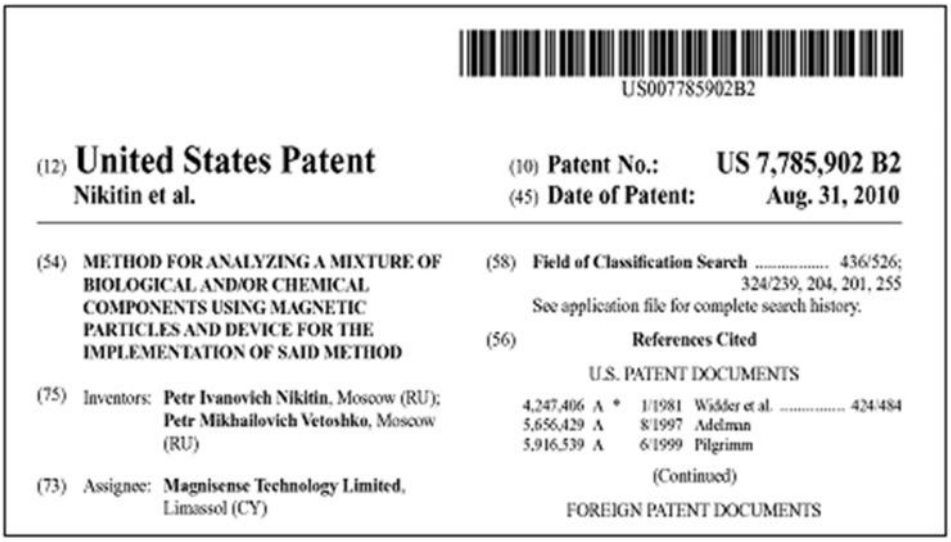
Οι Ηλεκτροχημικοί Βιοαισθητήρες βασίζονται στις μετρήσεις αλλαγών ηλεκτρικών μεγεθών, που συνεπάγονται οι αλληλεπιδράσεις του δείγματος με την επιφάνεια του Βιοαισθητήρα [32], [33]. Ανάλογα με τα επηρεαζόμενα ηλεκτρικά μεγέθη ταξινομούνται σε Αισθητήρες ρεύματος, τάσης, σύνθετης αντίστασης (ή εμπέδησης), χωρητικότητας, αγωγιμότητας κλπ. Οι Βιοαισθητήρες ρεύματος είναι σήμερα οι πλέον διαδεδομένοι στο χώροι της Ιατρικής, όπως π.χ. τα Ηλεκτρόδια Clark για την ανίχνευση του Οξυγόνου στην Εντατική Ιατρική, τα Οξειδοαναγωγικά Ηλεκτρόδια για τη Γλυκόζη στην Εργαστηριακή Ιατρική κλπ.

Καθώς όμως οι Ηλεκτροχημικοί Βιοαισθητήρες [34], [35] σμικρύνονται φθάνοντας στην περιοχή του μικρομέτρου (10^{-6} m) και του νανομέτρου (10^{-9} m) οι Βιοαισθητήρες σύνθετης αντίστασης προσφέρουν σημαντικά πλεονεκτήματα για διαγνωστική χρήση, καθώς επιτρέπουν την ανίχνευση και μέτρηση των αλληλεπιδράσεων Αντιγόνων – Αντισωμάτων σε οιονεί πραγματικό χρόνο και χωρίς την ανάγκη επισήμανσης ενός εξ’ αυτών, δεδομένου ότι το σύμπλοκο μπορεί να αναγνωρισθεί από την αλλαγή που επιφέρεται από αυτό, στη σύνθετη αντίσταση στην επιφάνεια του Βιοαισθητήρα και το μετρούμενο σήμα είναι ανάλογο της συγκέντρωσης του υπό ανίχνευση μορίου.

Επίσης, οι Ηλεκτροχημικοί Βιοαισθητήρες δεν επηρεάζονται από τη θολερότητα του δείγματος, από το φυσικό φθορισμό ορισμένων Βιομορίων ή από την εξασθένηση του φωτός από ορισμένες ουσίες, όπως οι Οπτικοί Βιοαισθητήρες. Η απαιτούμενη οργανολογία μέτρησης είναι απλή, οικονομική, και σμικρύνεται εύκολα, ενώ η μέθοδος προσφέρεται και για Ηλεκτροχημική Φασματοσκοπία Σύνθετης Αντίστασης [36], [37], δηλαδή την ταξινόμηση των Βιομορίων, ανάλογα με τη διαφορά της μετρούμενης Σύνθετης Αντίστασής τους ή Αγωγιμότητας τους μέσα στο δείγμα. Τέλος, λόγω των αγώγιμων ιδιοτήτων των Πυρηνικών οξέων, οι ηλεκτροχημικοί αισθητήρες προσφέρονται επίσης, και για την ανίχνευση επιλεγμένων ακολουθιών Νουκλεοτιδίων γονιδιωματικού υλικού, με τη χρήση ως μοριακών ανιχνευτών, Απταμερών ακινητοποιημένων σε Νανοσωματίδια Χρυσού, στην επιφάνεια του Αισθητήρα. Η ιδιότητα αυτή μπορεί να αποδειχθεί ιδιαίτερα σημαντική για την δημιουργία στο μέλλον, μεθόδων συνδυασμένης ανίχνευσης τόσο γονιδιωματικού υλικού, όσο και αντισωμάτων, ανάλογα με το στάδιο της λοίμωξης, για τον εντοπισμό Αιματογενώς Μεταδιδομένων Παραγόντων, με ενιαίο και χαμηλού κόστους εξοπλισμό μέτρησης.

Τα νανοσωματίδια χρυσού έχουν χρησιμοποιηθεί στη Βιοϊατρική Τεχνολογία για μια μεγάλη χρονική περίοδο και την τελευταία δεκαετία χρησιμοποιούνται ως υπόστρωμα στην καθήλωση κατάλληλων Βιομορίων για ανίχνευση Νουκλεοτιδίων ή Πρωτεϊνών. Τα Νανοσωματίδια χρυσού έχουν χρησιμοποιηθεί ως δείκτες σε πολυάριθμες ηλεκτροχημικές, αγωγιμομετρικές, αλλά και σε οπτικές τεχνικές και σε αντίστοιχους Βιοαισθητήρες, στους τελευταίους σε συνδυασμό τους με Ιόντα Αργύρου σε διαλύματα Υδροκινόνης, μιας τεχνικής που έχει τις ρίζες της στη Φωτογραφία και επανέρχεται σε αναδυόμενες νανοτεχνικές Φθορισμού, που επιτρέπουν την πραγματοποίηση τεχνικών “sandwich” ELISA σε νανοκλίμακα.





US007785902B2

(12) **United States Patent**
Nikitin et al.

(10) **Patent No.: US 7,785,902 B2**
(45) **Date of Patent: Aug. 31, 2010**

(54) **METHOD FOR ANALYZING A MIXTURE OF BIOLOGICAL AND/OR CHEMICAL COMPONENTS USING MAGNETIC PARTICLES AND DEVICE FOR THE IMPLEMENTATION OF SAID METHOD**

(75) Inventors: **Petr Ivanovich Nikitin**, Moscow (RU); **Petr Mikhailovich Vetoshko**, Moscow (RU)

(73) Assignee: **Magnisense Technology Limited**, Limassol (CY)

(58) **Field of Classification Search** 436/526; 324/239, 204, 201, 255
See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,247,406 A * 1/1981 Widder et al. 424/484
5,656,429 A 8/1997 Adelman
5,916,539 A 6/1999 Pilgrimm

(Continued)

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

Εικόνα 9.18 *Πάνω ηλεκτροχημικός Βιοαισθητήρας στον οποίο η σύνδεση ενός Βιομορίου στο Απταμερές προκαλεί αλλαγή στη στερεοδομή του, που ανιχνεύεται ως αλλαγή στο ρεύμα του αισθητήρα (W. Virginia University US2008156646A1 03-07-2008). Κάτωμια πρόσφατη χορήγηση Διπλώματος Ευρεσιτεχνίας για Μαγνητικές Ανοσολογικές Δοκιμασίες (Nikitin et al. US 7785902 31-08-2010) που βασίζεται στην ανίχνευση μαγνητικών σφαιριδίων-ιχνηθετών, αξιοποιώντας τα μη γραμμικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα εξαιρετικά παραμαγνητικών υλικών, ενσωματωμένων στα σφαιρίδια, και τα οποία εκτίθενται για την μέτρηση, σε ένα εναλλασσόμενο μαγνητικό πεδίο δύο συχνοτήτων.*

Τέλος, εκτός από «Ηλεκτροχημικές» προσεγγίσεις στη νανοκλίμακα, πρέπει να σημειωθεί ότι εμφανίζονται και ενδιαφέρουσες «Μαγνητο-χημικές» εφαρμογές, με τη χρήση μαγνητικών νανοσωματιδίων, τόσο για τη σήμανση και μέσω αυτής τον «καθαρισμό» Πυρηνικών οξέων ή Πρωτεϊνών, όσο και για την ίδια την ανίχνευσή τους, μέσα από την αξιοποίηση των παραμαγνητικών ιδιοτήτων σφαιριδίων κατάλληλου νανοϋλικού, τα οποία μεταβάλλουν το μαγνητικό πεδίο γύρω τους, και με τον τρόπο αυτό να καθίσταται δυνατός ο εντοπισμός και η ταυτοποίηση τους, μέσω μαγνητικών μετατροπέων και η εμπλοκή τους στην «μαγνητική Ιχνηθέτηση» Ανοσοχημικών Δοκιμασιών ή PCR.

9.11.5. Νανομηχανικοί Βιοαισθητήρες.

Μια νέα αναδυόμενη κατηγορία Βιοαισθητήρων υψηλής ευαισθησίας, αμέσου ανίχνευσης και ελεύθερων ιχνηθέτησης, που συνδέει την αναγνώριση Βιομορίων με (νάνο-)μηχανική κίνηση, είναι οι Νανομηχανικοί Βιοαισθητήρες, που κατα περίπτωση μπορεί να είναι Οπτο-Νανομηχανικοί ή/και Ηλεκτρο-Νανομηχανικοί [38], [39]. Οι πλέον υποσχόμενες τέτοιες διατάξεις περιλαμβάνουν Βιοαισθητήρες:

- Μικροϊσορροπίας Χαλαζία (Quartz Crystal Microbalance QCM)

- Συντονιζόμενων Μικροδοκών (Resonant Micro-cantilevers).
- Ακουστικών Αντηχείων Μικρο-Ηλεκτρομηχανικών Συστημάτων (Micro-Electro-Mechanical Systems Acoustic Resonator).
- Αναρτημένων Αντηχείων Μικροδιαύλων (Suspended Microchannel Resonator SMR).

Νανομηχανικοί Βιοαισθητήρες	**Όριο Ανίχνευσης**
Μικροϊσορροπίας Χαλαζία (Quartz Crystal Microbalance QCM)	10.00
Συντονιζόμενοι Μικροδοκοί	0.01-10.00
Ακουστικό Αντηχείο Μικρο-Η/Μ Συστημάτων (Micro-E/M Systems Acoustic Resonator)	100.00
Αναρτημένο Αντηχείο Μικροδιαύλων (Suspended Microchannel Resonator SMR)	0.10

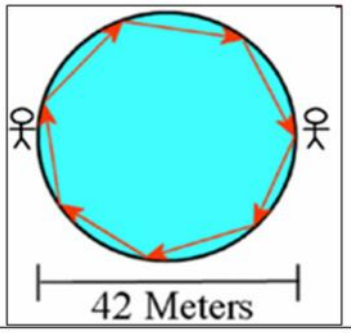
Πίνακας 9.6 *Τυπικά όρια ανίχνευσης ορισμένων σημαντικών Νανομηχανικών Βιοαισθητήρων.*

Η πιεζοηλεκτρική ανίχνευση βασίζεται συνήθως στη μέτρηση των μεταβολών στη συχνότητα συντονισμού ενός κρυστάλλου χαλαζία (Quartz Crystal Microbalance QCM), μετά από μια αλλαγή στη μάζα του κρυστάλλου, που προκαλείται από την αλληλεπίδρασή του με ένα βιολογικό «στόχο» π.χ. ένα αντιγόνο, ένα αντίσωμα, ένα τμήμα DNA κλπ. Με ανάλογο τρόπο λειτουργούν, αξιοποιώντας τη μεταβολή της μηχανικής συχνότητας συντονισμού Μικροδοκών, Μικροδιαύλων Ακουστικών Αντηχείων, διαμορφωμένων πάνω σε Μικρο-Ηλεκτρομηχανικά Συστήματα κλπ. και οι υπόλοιποι Μικρο- και Νανο Βιοαισθητήρες.

Αυτοί οι Βιοαισθητήρες εμφανίζουν προς το παρόν μικρότερη ευαισθησία από τους αντίστοιχους οπτικούς και περαιτέρω μελέτες διεξάγονται για να αξιολογηθεί η σταθερότητα της επιφάνειάς τους σε βιολογικά υγρά, για να ερευνηθούν προβλήματα σχετικά με την αναγέννηση των δραστικών τους επιφανειών, για το βαθμό ειδικότητας της σύνδεσής τους με Πρωτεΐνες, και για τον απαιτούμενο αντίστοιχο χρόνο επώασης, ώστε να αποτελέσουν μια αξιόπιστη και οικονομική πλατφόρμα για την in vitro Διαγνωστική.

Ένας ιδιαίτερα «εξωτικός» Βιοαισθητήρας (Whispering Gallery Mode, WGM), έλκει την καταγωγή του ονόματός του, από το γνωστό από πολύ παλιά ακουστικό φαινόμενο της «Στοάς που ψιθυρίζει», που γίνεται άμεσα αντιληπτό στους επισκέπτες της κυκλικής στοάς του τρούλου του Ναού του Αγίου Παύλου στο Λονδίνο. Αν κάποιος επισκέπτης ψιθυρίσει κάτι, στραμμένος προς το τοίχο της κυκλικής Στοάς, ένας άλλος επισκέπτης που βρίσκεται στο εκ διαμέτρου αντίθετο σημείο της στοάς, μπορεί να ακούσει τον ψίθυρο, αν πλησιάσει το αυτί του στον τοίχο, ενώ αν ο πρώτος επισκέπτης φωνάξει δυνατά και απ΄ ευθείας (απόσταση ~ 42 m) στον δεύτερο, η φωνή του θα εξασθενίσει από την απόσταση και θα χαθεί στην οχλαγωγία των πολλών επισκεπτών του τρούλου του Ναού.

Το φαινόμενο οφείλεται στη δημιουργία από τον ψίθυρο ακουστικών κυμάτων που οδεύουν με μικρές απώλειες κατά μήκος της περιφέρειας της κυκλικής στοάς και γίνονται ευκρινώς ακουστά, εφόσον δεν συναντήσουν κάποιο εμπόδιο π.χ. κάποιους άλλους εύσωμους επισκέπτες καθισμένους κοντά στον τοίχο, οπότε η ένταση και η χροιά του ψιθύρου, μεταβάλλεται συναρτήσει του αριθμού και της σωματικής τους διάπλασης.



US 20100227315A1

(19) **United States**

(12) **Patent Application Publication**

Poetter et al.

(10) **Pub. No.: US 2010/0227315 A1**

(43) **Pub. Date: Sep. 9, 2010**

(54) **BIOSENSOR USING WHISPERING GALLERY MODES IN MICROSPHERES**

(75) Inventors: **Karl Poetter**, Victoria (AU); **Brendan Toohey**, Victoria (AU); **Paul Mulvaney**, Victoria (AU)

Correspondence Address:
KNOBBE MARTENS OLSON & BEAR LLP
2040 MAIN STREET, FOURTEENTH FLOOR
IRVINE, CA 92614 (US)

(30) **Foreign Application Priority Data**

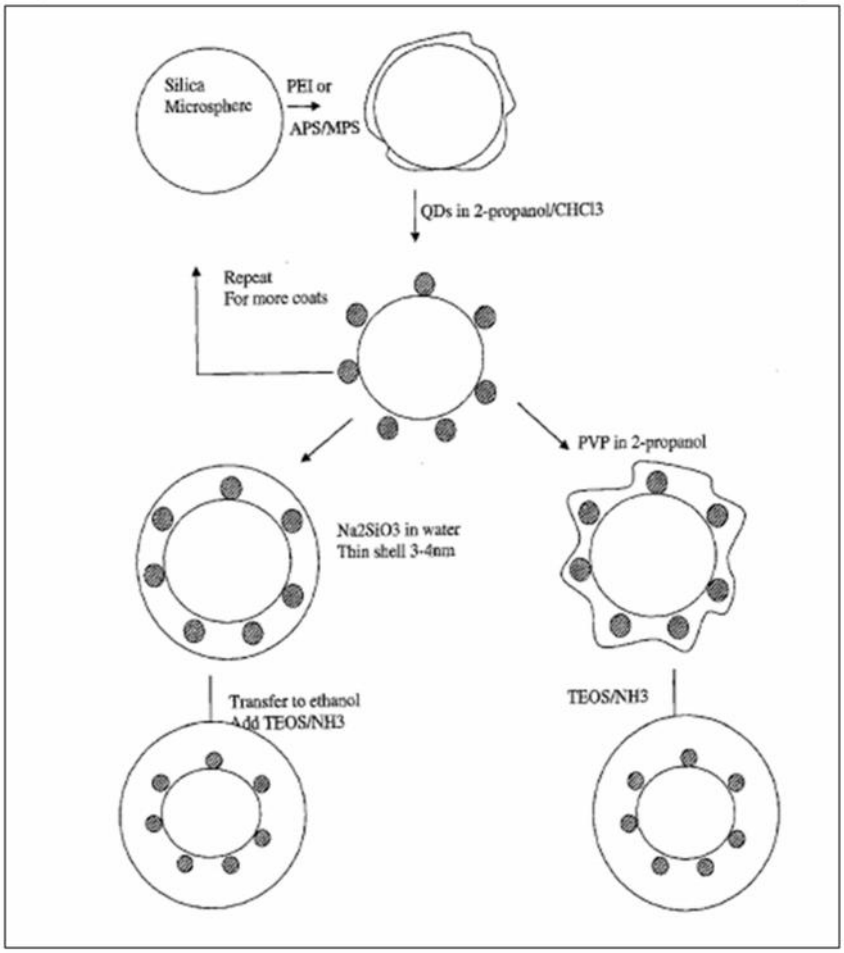
May 26, 2004 (AU) 2004902818

Publication Classification

(51) **Int. Cl.**
C12Q 1/68 (2006.01)
G01N 33/53 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.** **435/6**; 435/7.1; 977/902; 977/924

(57) **ABSTRACT**



Εικόνα 9.19 *Πρόσφατη αίτηση (US 2010/0227315 A1 09-09-2010) χορήγησης Διπλώματος Ευρεσιτεχνίας για μια μέθοδο ανίχνευσης βασισμένη στο Whispering - Gallery Mode. Επάνω αριστερά η πηγή έμπνευσης του όρου, η κυκλική στοά του Αγίου Παύλου.*

Αν βάλουμε στη θέση του τρούλου του Ναού του Αγίου Παύλου ένα κοίλο μικροσφαιρίδιο από πυριτιούχο υλικό, στην επιφάνεια του οποίου έχουμε συνδέσει Νουκλεοτίδια, Πεπτίδια, Πρωτεΐνες κλπ για να συνδεθεί το υπό ανίχνευση Βιομόριο (στη θέση του ευτραφούς επισκέπτη!) και αντικαταστήσουμε το ψίθυρο ανάμεσα στους δύο επισκέπτες, με ένα LASER μεταβαλλόμενου μήκους κύματος και έναν κατάλληλο Φωτοανιχνευτή, τότε η παραμόρφωση της έντασης και της χροιάς του ψιθύρου, μεταλλάσσεται σε αντίστοιχη μετρήσιμη μεταβολή της έντασης της δέσμης του LASER, που δημιουργεί σε νανοκλίμακα, οπτικά κύματα, που οδεύουν με μικρές απώλειες κατά μήκος της περιφέρειας του κοίλου μικροσφαιριδίου, και παρουσιάζουν βύθιση της έντασής τους, σε μια περιοχή μηκών κύματος, ανάλογα με τη γεωμετρία του συνδεδεμένου Βιομορίου. Από την παραμόρφωση αυτή μπορούμε και να ανιχνεύσουμε και να ταυτοποιήσουμε τα τυχόν συνδεόμενα Βιομόρια και το πλήθος τους.

Η ταυτοποίηση των Βιομορίων, μπορεί να ελεγχθεί ανεξάρτητα και με τη σήμανση τους στη διάρκεια της επώασης με κβαντικές κηλίδες (QDs), μια προσέγγιση που μεγιστοποιεί μεν την ευαισθησία και κυρίως την ειδικότητα της μεθόδου, αυξάνει όμως δραματικά την περιπλοκότητα και το κόστος της. Η μηχανικής προέλευσης οπτική στη σημερινή εφαρμογή της μέθοδος, δείχνει χαρακτηριστικά την δυνατότητα απόδοσης ποιοτικά νέου καινοτομικού περιεχομένου, σε «παλιά» φαινόμενα στη σύγχρονη έρευνα, στον αναδυόμενο κόσμο του «πολύ μικρού».

Εικόνα 9.20 *Η κατανομή 1119 Εγγράφων Βιομηχανικής Ιδιοκτησίας (1990-2010) που εντοπίσθηκαν στις τρεις σημαντικότερες ομάδες Βιοαισθητήρων (Οπτικοί. Ηλεκτροχημικοί και Νανο-αισθητήρες).*

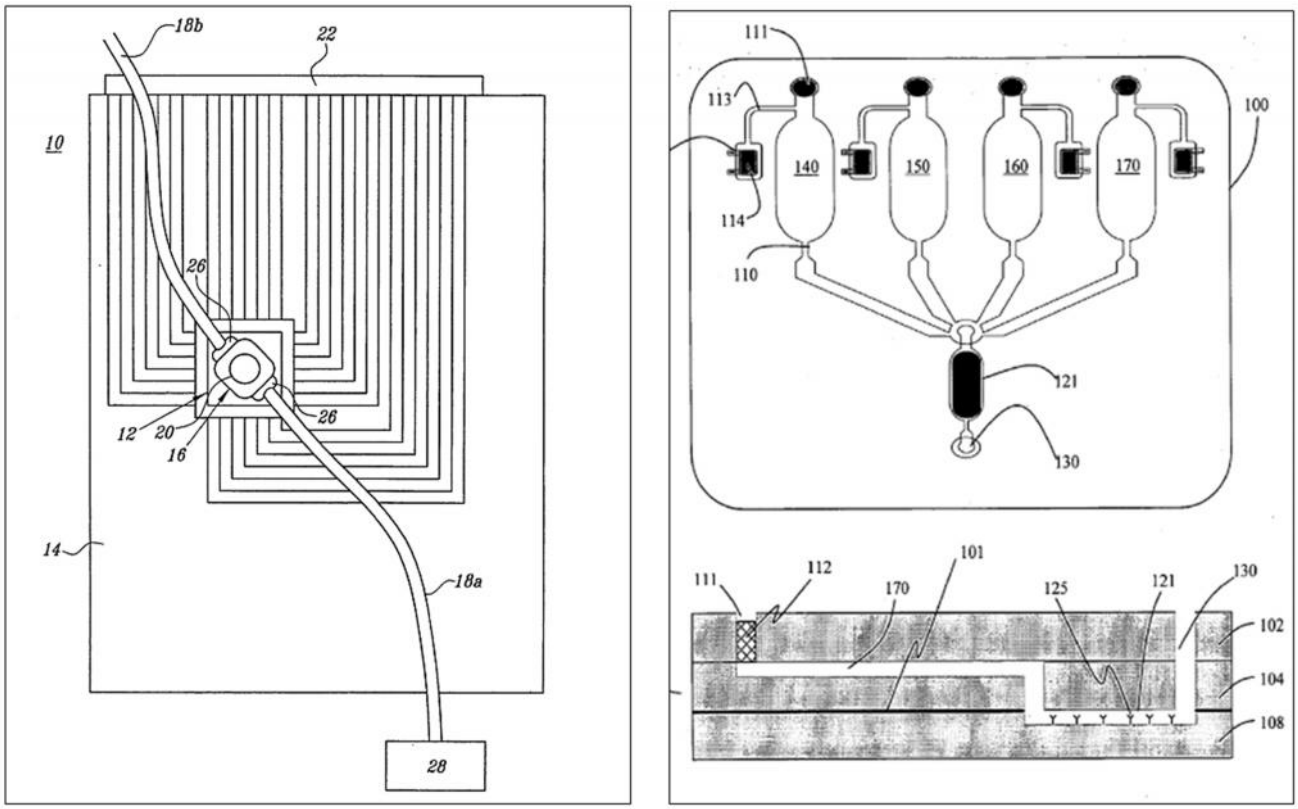
9.11.6. Η ενσωμάτωση Βιοαισθητήρων και Μεθόδων σε Μικρογραφημένες Διατάξεις

Ενώ ορισμένοι τομείς της in vitro Διαγνωστικής έχουν αλλάξει σημαντικά τα τελευταία 15 χρόνια, σε άλλους τομείς δεν επαληθεύθηκαν οι αναμενόμενες ριζικές αλλαγές. Πολλές από τις εξωτικές τεχνολογίες που εμφανίστηκαν (π.χ. microarrays, biomarkers, γενετικές εξετάσεις κλπ.), δεν χρησιμοποιούνται ακόμα ιδιαίτερα έξω από την έρευνα, παρά την ύπαρξη ορισμένων αξιοπρόσεχτων εξαιρέσεων [40], [41].

Σε επίπεδο αγοράς, μόνον οι (παρακλίνιες) in vitro Διαγνωστικές δοκιμασίες στο σημείο φροντίδας (Point of Care Techniques, POCT) και οι μοριακές μέθοδοι παρουσιάζουν συνεχή ανάπτυξη μέσα στην συνολική αγορά της in vitro Διαγνωστικής (IVD). Μολονότι πολλές δεκάδες εμπορικά διαθέσιμων Διαγνωστικών Δοκιμασιών έχουν ήδη εγκριθεί από το FDA, για χρήση χωρίς συνταγή και για κατ' οίκον εφαρμογή, η αγορά στηρίζεται ακόμα σε μεγάλο βαθμό στις ίδιες περιοχές (Διαβήτης, Πηκτικότητα, Εγκυμοσύνη, Αέρια Αίματος, Καρδιακοί δείκτες κλπ.), οι οποίες και παράγουν το μεγάλο όγκο των πωλήσεων.

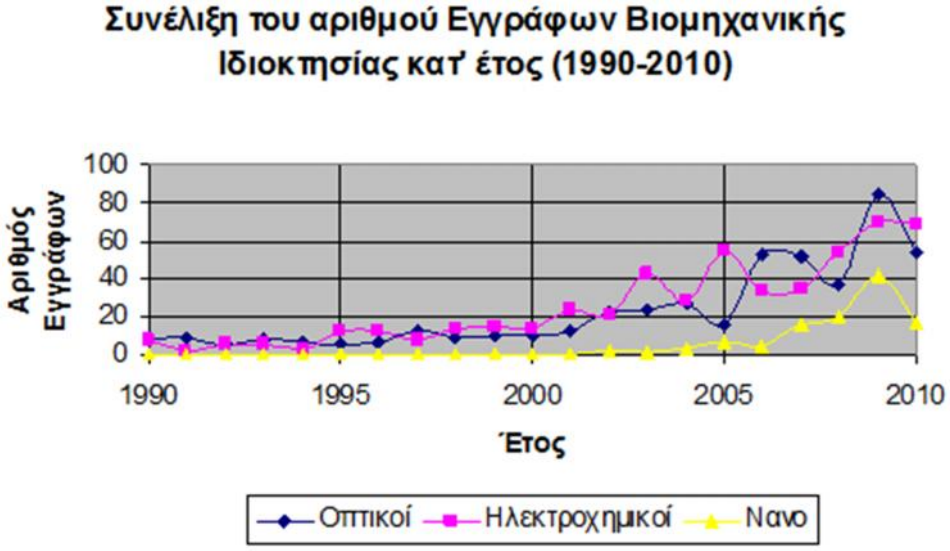
Τα ευρηματικά συστήματα Lab-on-a-Chip (LOC) [40] [45], φαίνεται και αυτά να μην έχουν επιτύχει ακόμα ικανοποιητικά τον συνδυασμό Μικροηλεκτρονικής, Μικρορευστομηχανικής, Βιολογίας και Χημείας σε χαμηλό κόστος και με αξιοπιστία και επαναληψιμότητα κατάλληλη για μεγάλης κλίμακας παραγωγή. Παρ' όλα αυτά, η ανάπτυξη πολλών νέων μεθόδων, όπως φαίνεται από την αξιολόγηση των Τίτλων Βιομηχανικής Ιδιοκτησίας που κάναμε, βασίζεται στις πολυσχιδείς υπό ανάπτυξη Νανοτεχνολογίες που ήδη περιγράψαμε και μπορούν να ενσωματωθούν σε διάφορες μορφές Μικροδιατάξεων, κυρίως πλευρικής Μικροροής.

Είναι γεγονός ότι πολλά από τα χαρακτηριστικά των αναδυομένων αυτών τεχνολογιών, δημιουργούν βάσιμες προσδοκίες για την υπέρβαση των περιορισμών, που εμπόδισαν την ταχύτερη και πληρέστερη ενσωμάτωση τους σε κατάλληλες και για την Κλινική Πράξη Μικροδιατάξεις.



Εικόνα 9.21 *Αριστερά, αίτηση χορήγησης Διπλώματος Ευρεσιτεχνίας (Nanogen Inc. US US2003146100A1 07-08-2003) για μια μέθοδο προετοιμασίας - διαχωρισμού με Διηλεκτροφόρηση (DEP) και Ανοσοχημικής ανίχνευσης του δείγματος ενσωματωμένα σε μια Μικροδιάταξη. Δεξιά, πλήρως ολοκληρωμένο κύκλωμα lab-on-a-chip με ειδικά σχεδιασμένο δίκτυο καναλιών (University of Cincinnati US 2005 0130226 A1 16-06-2005).*

Στο γράφημα της Εικόνας 9.22 παρουσιάζεται η Συνέλιξη του αριθμού των Εγγράφων Βιομηχανικής Ιδιοκτησίας κατ' έτος (1990-2010) που δημοσιοποιήθηκαν για τις τρεις σημαντικότερες ομάδες Βιοαισθητήρων (Οπτικοί. Ηλεκτροχημικοί και Νάνο-αισθητήρες). Βλέπουμε μια έντονη συσσώρευση δραστηριότητας στα μέσα της πενταετίας 2006-2010 η οποία ανακόπτεται πιθανά από τη κρίση μετά το 2008. Εδώ πρέπει να παρθεί υπ' όψη και το υποχρεωτικό 18-μηνο που μεσολαβεί από την ημερομηνία υποβολής της αίτησης ενός Διπλώματος Ευρεσιτεχνίας μέχρι την δημοσίευσή της.



Εικόνα 9.22 *Η Συνέλιξη του αριθμού των Εγγράφων Βιομηχανικής Ιδιοκτησίας κατ' έτος (1990-2010) που δημοσιοποιήθηκαν για τις τρεις σημαντικότερες ομάδες Βιοαισθητήρων (Οπτικοί. Ηλεκτροχημικοί και Νανο-αισθητήρες).*

Στον Πίνακα 9.7 παρουσιάζεται η ταυτότητα επιλεγμένων Εγγράφων Βιομηχανικής Ιδιοκτησίας ιδιαίτερου ενδιαφέροντος, τα οποία αφορούν σε Ευρεσιτεχνίες σχετικές με Ανοσοχημικές Δοκιμασίες, Ηλεκτροχημικούς Βιοαισθητήρες, Μεθόδους βασισμένες στο Φθορισμό, Μοριακά Διαγνωστικά και με γενικότερα Συστήματα Πλευρικής Ροής, περιοχές ιδιαίτερου ενδιαφέροντος για την εκτίμηση των μελλοντικών εξελίξεων στην ανίχνευση Αιματογενώς Μεταδιδομένων Παραγόντων.

Επιλεγμένες Αναδυόμενες Μέθοδοι και Τεχνικές	***Ταυτότητα Εγγράφων Βιομηχανικής Ιδιοκτησίας ιδιαιτέρου ενδιαφέροντος***		
Ανοσοχημικές Δοκιμασίες	US2003146100A1 US2006263818A1 WO2010025190A1	US2005130226A1 US2009317844A1	*US2005214866A1* *US2010203550A1*
Ηλεκτροχημικοί Βιοαισθητήρες	JP2005292021A US2010252452A1	US6478938B1	*US2008156646A1*
Μέθοδοι βασισμένες στο Φθορισμό	EP0834848A2 US6239906B1 US2006263818A1 WO2006085948A2 WO2009054647A2	US5946083A US2001050810A1 WO2004008098A2 WO2007044029A2 WO2009082706A1	*US6191847B1* *US2006219939A1* *WO2009051416A1* *WO2009051416A1* *WO2009098605A1*
Μοριακά Διαγνωστικά	US6007690A US2002119482A1 US2006096691A1 US2008220421A1 US2010330575A1	US6074827A US2003146100A1 US2007202522A1 US2009061413A1 WO9940174A1	*US6344326B1* *US2003224436A1* *US2008003600A1* *US2009170064A1* *WO2009156916A2*
Συστήματα Πλευρικής Ροής	*US20040214253A1* *US20090305290A1* *WO0062060*	*US20070224689A1* *US20100092945A1* *WO2008156415A1*	*US20090211345A1* *US20100297611A1* *WO2010009206A2*
Ανοσοχημικές Δοκιμασίες	US2003146100A1 US2006263818A1 WO2010025190A1	US2005130226A1 US2009317844A1	*US2005214866A1* *US2010203550A1*

Πίνακας 9.7 *Η ταυτότητα επιλεγμένων Εγγράφων Βιομηχανικής Ιδιοκτησίας ιδιαίτερου ενδιαφέροντος.*

Η δεύτερη γενιά Βιοαισθητήρων θα συμβάλλει στην ανάπτυξη ιδιαίτερα αποτελεσματικών Μικρογραφημένων Συστημάτων. Οι νέες φυσικές και χημικές αρχές σύνδεσης και ανίχνευση του που χρησιμοποιείται σε αυτά τα συστήματα, συνδυάζουν μικρο- και νανοτεχνολογίες, υπόσχονται εξαιρετικά επίπεδα ευαισθησίας και φέρνουν πιο κοντά στην ανάπτυξη λογικού κόστους δοκιμασίες για την ανίχνευση Νουκλεοτιδίων και Πεπτιδίων. Εντούτοις, ακόμα δεν υπάρχει μια αποδεκτή πλατφόρμα κλινικής αξιοποίησης των μικρογραφημένων συστημάτων, που εκμεταλλεύονται τις νανοτεχνολογίες, μολονότι τα πειραματικά ερευνητικά δεδομένα τα αναδεικνύουν εξίσου αποτελεσματικά και ανθεκτικά, με τις χρησιμοποιούμενες σήμερα πλατφόρμες των καταξιωμένων δοκιμασιών ELISA ή PCR.

Η ανασκόπηση εκατοντάδων Εγγράφων Βιομηχανικής Ιδιοκτησίας έδειξε ότι το πλήθος των διαθέσιμων καινοτόμων προσεγγίσεων είναι μεγάλο και μένει να αναπτυχθούν στην επόμενη δεκαετία, συνδυασμοί τους ικανοί να καλύψουν με το καλύτερο δυνατό τρόπο, τις απαιτήσεις τόσο της ποιότητας όσο και του κόστους, για τη χρήση στην ανίχνευση Αιματογενώς Μεταδιδομένων Παραγόντων.

9.11.7. Συμπεράσματα και προοπτικές

Αυτήν την περίοδο, ο κίνδυνος μετάδοσης των HIV, HBV, HCV, HTLV κλπ. μέσω μετάγγισης στις αναπτυγμένες χώρες, ιδιαίτερα μετά την εισαγωγή και των Μοριακών Τεχνικών, για τον περιορισμό του εύρους του «παραθύρου», είναι εξαιρετικά χαμηλός, τόσο απόλυτα, όσο και σε σύγκριση με άλλες πηγές κινδύνων στην Ιατρική των Μεταγγίσεων. Όμως, το οικονομικό τίμημα είναι βαρύ και σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες απαγορευτικό. Ο έλεγχος πρέπει να παραμείνει αυστηρός, εντούτοις, πρέπει να ενταθεί η έρευνας και ιδιαίτερα η ανάπτυξη κλινικά χρήσιμων και λογικού κόστους προϊόντων, με βάση τις νέες αναδυόμενες τεχνολογίες ανίχνευσης και Αιματογενώς Μεταδιδομένων Παραγόντων, κατάλληλων και για λιγότερο τεχνολογικά αναπτυγμένες περιοχές του πλανήτη.

Η εφαρμογή αυτών των νέων τεχνολογιών θα απαιτήσει την διεπιστημονική συνεργασία ιατρών, φυσικών, μηχανικών, βιοχημικών, βιολόγων κλπ., οι οποίοι από κοινού θα μπορέσουν να αξιολογήσουν

σφαιρικά τα πλεονεκτήματα, αλλά και τους κινδύνους, από τη χρήση νέων π.χ. νανοϋλικών, που απαιτούν από το προσωπικό ιδιαίτερη προσοχή και εκπαίδευση, λόγω των ενδεχομένων τοξικών επιδράσεων στους ζώντες οργανισμούς και της εξαιρετικά μεγάλης διεισδυτικότητάς τους, λόγω μεγέθους, σε ιστούς, όργανα και μεμονωμένα κύτταρα.

Υπάρχουν μερικοί ενδιαφέροντες παραλληλισμοί μεταξύ της τρέχουσας κατάστασης των συσκευών και μεθόδων της in vitro Διαγνωστικής Τεχνολογίας, και της κατάστασης των Βιομηχανιών Ηλεκτρονικών Υπολογιστών (Η/Υ), Λογισμικού και Μικροηλεκτρονικής, στις αρχές της δεκαετίας του ’80. Τότε στήριζαν τις «σοβαρές εφαρμογές» τους σε «θηριώδη» συστήματα (main-frame) Η/Υ, όπως περίπου ένα σύγχρονο νοσοκομείο στηρίζεται σε 2-3, επίσης ευμεγέθεις Αυτόματους Βιοχημικούς, Ανοσολογικούς ή Αιματολογικούς Αναλυτές, σε ένα μάλλον συγκεντρωτικό Εργαστήριο. Στη δεκαετία του ’80, τα ακτινικά συνδεδεμένα, πολύ περιορισμένων δυνατοτήτων τερματικά, άρχισαν βαθμιαία να μετασχηματίζονται, με την χρήση των πρώτων μικροεπεξεργαστών (Z80, Intel 8086, Motorola 68000 κλπ.) σε σχετικά «ευφυείς» αυτόνομους σταθμούς εργασίας, ενώ η αυστηρά ιεραρχική ακτινική μορφή σύνδεσης server-client, άρχισε να παίρνει την μορφή δικτύων περίπου ισοτίμων PCs και σήμερα την μορφή των πλεγμάτων (grids) και των νεφών (clouds) μεγάλου πλήθους μεμονωμένων υπολογιστών μέσα στο Διαδίκτυο. Με ανάλογο τρόπο, εδώ και μερικά χρόνια, βλέπουμε ένα σημαντικό μέρος των διαγνωστικών εξετάσεων, να εγκαταλείπει βαθμιαία τα παραδοσιακά Κεντρικά Εργαστήρια, και να «μεταναστεύει» προς τα ΤΕΠ, τις ΜΕΘ, τις Πτέρυγες Νοσηλείας, ακόμα και στα σπίτια των ασθενών. Οι διατάξεις στο σημείο φροντίδας (Point of Care) αντιπροσωπεύουν τον ταχύτερα αναπτυσσόμενο κλάδο της Τεχνολογίας της in vitro Διαγνωστικής Τεχνολογίας και της Μοριακής Βιολογίας, τόσο σε επίπεδο έρευνας, όσο και σε επίπεδο οικονομίας, ενώ οι περισσότερες διατάξεις που στηρίζονται στις αναδυόμενες Τεχνικές που εξετάσαμε, σχεδιάζονται κατ’ ευθείαν για παρακλίνιες εφαρμογές.

Mutatis mutandis, η επαναστατικοποίηση και η σμίκρυνση των Η/Υ, αλλά και των σύγχρονων Αναλυτικών Συσκευών, που έφερε η Μικροηλεκτρονική, διαφαίνεται πλέον καθαρά, ότι θα ολοκληρωθεί με την σύντηξή της με την Μικροευστομηχανική, στην επιφάνεια ενός συνθετικού Microarray, ενός Biochip ή μιας επιφάνειας Ημιαγωγού, όπου μικρο-κυκλώματα, μικρο-δίαυλοι και κινητήρες, που θα καταναλώνουν ενδεχομένως ATP, θα χρησιμοποιούν Νανοϋλικά και ανάλογου μεγέθους Βιοαισθητήρες, προετοιμάζοντας το in vitro Διαγνωστικό Εργαστήριο «τσέπης», μέσα στο διαχεόμενο μέχρι την ιδιωτική μας κατοικία, δικτυακό Νοσοκομείο του αύριο. Δικό μας καθήκον, είναι το να προετοιμάσουμε αυτή την ήδη διανυόμενη πορεία μετάβασης, εκπαιδευτικά, μεθοδολογικά, οργανωτικά και κοινωνικά, ώστε να ολοκληρωθεί όσο το δυνατόν πιο ανώδυνα για όλους μας.

9.12. Τεχνολογία της Ανοσοαιματολογίας (Προσδιορισμός AB0, Rhesus, HLA κλπ.)

Η Ανοσοαιματολογία έχει ως αντικείμενο τη μελέτη των αντιγόνων που εκφράζονται στα κύτταρα του αίματος, των αντισωμάτων έναντι αυτών καθώς και των μεταξύ τους αντιδράσεων. Ιδιαίτερα τα Αντιγόνα και αντισώματα των Ερυθρών Αιμοσφαιρίων, των Αιμοπεταλίων και των Λευκών Αιμοσφαιρίων.

Η γνώση της ύπαρξης αντισωμάτων στον ασθενή που πρόκειται να μεταγγισθεί είναι ζωτικής σημασίας για την επιτυχία της Μετάγγισης.

Ο Προσδιορισμός των Αντιγόνων και Αντισωμάτων των συστημάτων AB0, Rhesus είναι ο πιο σημαντικός έλεγχος, που πραγματοποείται σε κάθε ασθενή, που θα χρειαστεί Μετάγγιση. Ο έλεγχος Αντισωμάτων Human Lymphocytes Antibodies (HLA) πραγματοποείται σε κάθε ασθενή, που θα χρειαστεί Μεταμόσχευση.

9.13. Μεταμόσχευση ιστών και οργάνων

Η δωρεά κυττάρων, ιστών και οργάνων μετά θάνατον είναι ένα δώρο ζωής στον πάσχοντα συνάνθρωπο και ένα μήνυμα ελπίδας, ανθρωπιάς και αλληλεγγύης.

Μόνο σε ιδιαίτερες περιπτώσεις μπορεί να δοθεί από ζώντα δότη ένα νεφρό σε ένα συγγενή δευτέρου βαθμού εξ αίματος σε ευθεία ή πλάγια γραμμή (σύμφωνα με το Νόμο 2737/99 περί μεταμοσχεύσεων) και αυτό διότι ο άνθρωπος μπορεί να ζήσει φυσιολογικά και με ένα μόνο νεφρό. Το ίδιο ισχύει και για μεταμόσχευση τμήματος του ήπατος.

Το μεγάλο πρόβλημα της ιστοσυμβατότητας κάνει αδύνατη τη μεταμόσχευση όλων των οργάνων και κυττάρων. Μόνο οι νεφροί, η καρδιά, το ήπαρ, οι πνεύμονες, το πάγκρεας και τμήμα του λεπτού εντέρου μπορούν να μεταμοσχευθούν.

Τα κύτταρα που μπορούν σήμερα να μεταμοσχευτούν είναι: δέρμα, επιδερμίδα, οστά, χόνδροι, μύες, τένοντες, σύνδεσμοι, περιτονίες, αγγεία, βαλβίδες της καρδιάς, κερατοειδής χιτώνας του οφθαλμού, σκληρός χιτώνας του οφθαλμού, εμβρυϊκή μεμβράνη, χόριο, ενδοκρινείς ιστοί και ενδοκρινικά κύτταρα, νευρικά κύτταρα, αιμοποιητικά κύτταρα κ.α.

Στο μέλλον θα είναι δυνατή η μεταμόσχευση και άλλων οργάνων, ιστών και κυττάρων. Η αφαίρεση διενεργείται μετά την επέλευση του θανάτου, έστω και αν οι λειτουργίες ορισμένων οργάνων διατηρούνται με τεχνητά μέσα, και εφόσον ο δυνητικός δότης είχε εγγράφως συναινέσει σε αυτήν.

9.14. Η χρήση Ομφαλοπλακουντικών βλαστοκυττάρων και η φύλαξη του ομφαλο-πλακουντικού αίματος.

Ο ρόλος των τραπεζών που στηρίζουν την αλλογενή μεταμόσχευση είναι πάρα πολύ σημαντικός. Η πρώτη μεταμόσχευση ομφαλοπλακουντιακού αίματος πραγματο-ποιήθηκε με επιτυχία από την E. Gluckman στο Παρίσι το 1988 σε ένα παιδί που έπασχε από αναιμία Fanconi. Έκτοτε έχουν πραγματοποιηθεί πάνω από 20.000 αλλογενείς μεταμοσχεύσεις ομφαλοπλακουντιακού αίματος σε ασθενείς που είχαν ανάγκη μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Περισσότερες από 2000 αλλογενείς μεταμοσχεύσεις με ΟΠΑ πραγματοποιούνται ανά έτος διεθνώς και είναι διαθέσιμες για κλινική χρήση πάνω από 600.000.

Στις τράπεζες με «δημόσιο» χαρακτήρα η χορήγηση του ομφαλοπλακουντιακού αίματος από τους γονείς είναι δωρεά και δωρεάν με σκοπό την εξυπηρέτηση οποιουδήποτε ασθενούς το έχει ανάγκη. Έτσι, ο ένας δίνει ομφαλοπλακουντιακό αίμα στην τράπεζα για να χρησιμοποιηθεί από τον άλλο, όπως και στην Αιμοδοσία.

Οι τράπεζες αυτές ονομάζονται «μη συγγενικές τράπεζες ομφαλοπλακουντιακού αίματος» και ο ρόλος τους είναι η συλλογή, επεξεργασία, κρυοκατάψυξη και διάθεση των μονάδων στις παγκόσμιες δεξαμενές. Η οργάνωση, ανάπτυξη και λειτουργία των τραπεζών αυτών βασίζεται στις προδιαγραφές που περιγράφονται από το διεθνή οργανισμό πιστοποίησης Τραπεζών ΟΠΑ FACT-NetCord.

Στην Ελλάδα το Μάρτιο του 2008, έγινε νόμος του Ελληνικού Κράτους (Προεδρικό Διάταγμα 26/2008 - ΦΕΚ 51/Α'/24.3.2008), με τον οποίο υιοθετείται η Ευρωπαϊκή Οδηγία, στην οποία περιγράφονται οι κανόνες που πρέπει να διέπουν τη συλλογή, επεξεργασία και κρυοκατάψυξη ιστών και κυττάρων.

Με βάση τα παραπάνω, στις Τράπεζες με «δημόσιο» χαρακτήρα είναι πολύ αυστηρή η διαδικασία επιλογής των μονάδων που τελικά θα καταψυχθούν. Έτσι απορρίπτεται το 80% των μονάδων ομφαλοπλακουντιακού αίματος που συλλέγονται καθημερινά. Ο κυριότερος λόγος απόρριψης αφορά στο συνολικό αριθμό των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων που περιέχονται στη μονάδα.

9.15. Η απόπειρα δημιουργίας ιστών (και οργάνων;) προς μεταμόσχευση

Τα βλαστοκύτταρα ή βλαστικά κύτταρα είναι αδιαφοροποίητα αρχέγονα κύτταρα, τα οποία χαρακτηρίζονται από την ικανότητα αυτοπολλαπλασιασμού και τη δυνατότητα διαφοροποίησης σε κύτταρα διαφόρων ιστών και οργάνων ενός οργανισμού.

Από τη διαίρεση ενός βλαστοκυττάρου μπορεί να προκύψουν δύο ώριμα κύτταρα, τα οποία θα διαφοροποιηθούν προς την κατεύθυνση των εξειδικευμένων κυττάρων του ιστού από τον οποίο προέρχεται το βλαστοκύτταρο ή ένα βλαστοκύτταρο (επειδή τα βλαστοκκύταρα αυτοανανεώνονται, εξασφαλίζοντας έτσι τη διατήρηση της παρακαταθήκης των βλαστοκυττάρων) και ένα ώριμο κύτταρο, το οποίο θα διαφοροποιηθεί, όπως προηγουμένως.

Τα βλαστοκύτταρα βρίσκονται σε όλα τα στάδια της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Πιο συγκεκριμένα, η σύντηξη του ωραρίου και του σπερματοζωαρίου δίνει γένεση σε ένα κύτταρο (το ζυγωτό) το οποίο έχει τη δυνατότητα να δημιουργήσει έναν ολόκληρο νέον οργανισμό. Γι΄αυτόν το λόγο το ζυγωτό θεωρείται κύτταρο ολοδύναμο.

Κατά τις πρώτες ώρες μετά τη γονιμοποίηση, το ζυγωτό με διαδοχικές διαιρέσεις δίνει γένεση σε περισσότερα (δύο, τέσσερα, οκτώ κ.λ.π.) ολοδύναμα κύτταρα. Αυτό σημαίνει ότι οποιοδήποτε από τα κύτταρα αυτά, εάν τοποθετηθεί στη μήτρα μιας γυναίκας, έχει τη δυνατότητα να εξελιχθεί σε κανονικό έμβρυο. (Έτσι δημιουργούνται και τα μονοζυγωτικά δίδυμα).

Από ένα ολοδύναμο κύτταρο προέρχονται τα ηπατικά κύτταρα, τα εγκεφαλικά κύτταρα, τα μυϊκά κύτταρα κ.λ.π., δηλαδή τα 100 τρισεκατ. κύτταρα όλων των ιστών ενός ενηλίκου.

Μετά από 3-4 ημέρες και μετά από μια σειρά κυτταρικών διαιρέσεων, τα ολοδύναμα κύτταρα αρχίζουν να εξειδικεύονται και δημιουργούν τη βλαστοκύστη, ένα σχηματισμό ο οποίος μοιάζει με μπάλα: Εξωτερικά σχηματίζεται μια στιβάδα κυττάρων, ενώ στο εσωτερικό υπάρχει μόνο μια ομάδα κυττάρων, τα εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα.

Τα κύτταρα που αποτελούν το περίβλημα της βλαστοκύστης θα δημουργήσουν τον πλακούντα και τους άλλους βοηθητικούς ιστούς που είναι απαραίτητοι για την επιβίωση και ανάπτυξη του εμβρύου στη μήτρα της μητέρας του. Από τα εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα, του εσωτερικού της βλαστοκύστης, προέρχονται όλοι οι τύποι των κυττάρων (περίπου 300 διαφορετικοί κυτταρικοί τύποι), από τους οποίους θα προκύψουν οι αντίστοιχοι ιστοί και τα όργανα του εμβρύου. Π.χ. κύτταρα καρδιακού μυός, νευρικά κύτταρα, κύτταρα του δέρματος, του ήπατος, του αμφιβληστροειδούς, κ.α.

Γι αυτό τα εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα ονομάζονται πολυδύναμα. Η δυνατότητα διαφοροποίησης των εμβρυϊκών βλαστοκυττάρων σε άλλους κυτταρικούς τύπους, διατηρείται μέχρι την 14^{η} ημέρα από τη γονιμοποίηση. (Θα σημειώσω ότι τα πολυδύναμα κύτταρα δεν είναι ολοδύναμα, επειδή έχουν χάσει την ικανότητά τους να δίνουν γένεση σε έναν πλήρη οργανισμό. Έχουν χάσει, π.χ. την ικανότητα δημιουργίας πλακούντα).

Την τρίτη εβδομάδα της εμβρυϊκής ανάπτυξης, ο εν εξελίξει οργανισμός αποτελείται από τρία διαφορετικά κυτταρικά δέρματα. Κάθε κυτταρικό δέρμα είναι «προγραμματισμένο» να δώσει ορισμένους ιστούς και όργανα. Ανάλογα με το δέρμα που βρίσκονται, τα βλαστοκύτταρα διαφοροποιούνται προς τους προκαθορισμένους τύπους κυττάρων.

Τα εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα εξαφανίζονται πολύ γρήγορα, αφήνοντας λίγα θυγατρικά βλαστοκύτταρα για τις ανάγκες του οργανισμού. Γενικά, η πολυδυναμία των βλαστοκυττάρων μειώνεται σταδιακά, καθώς συμπληρώνεται και ολοκληρώνεται η ανάπτυξη του οργανισμού. Τελικά στους ενήλικες τα βλαστοκύτταρα που έχουν απομείνει, γνωστά ως βλαστοκύτταρα ενηλίκου, χρησιμεύουν για την ανανέωση των κατεστραμμένων κυττάρων των ιστών, διαφοροποιούμενα υπό φυσιολογικές συνθήκες μόνο σε κύτταρα των ιστών στους οποίους βρίσκονται.

Οι μέθοδοι απομόνωσης των ανθρώπινων εμβρυϊκών βλαστοκυττάρων αναπτύχθηκαν πρώτα σε άλλους οργανισμούς. Τα πρώτα εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα απομονώθηκαν το 1981 από βλαστοκύστη ποντικού, ενώ τα πρώτα ανθρώπινα έμβρυα, που χρησιμοποιήθηκαν για την απομόνωση εμβρυϊκών βλαστοκυττάρων, προέρχονται από κλινικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής ή εξωσωματικής γονιμοποίησης. Έχουν δηλαδή δημιουργηθεί από τη σύντηξη ωαρίου και σπερματοζωαρίου στο δοκιμαστικό σωλήνα. Ας σημειωθεί ότι αποτελεί συνήθη πρακτική των κλινικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής να δημιουργούν περισσότερα από ένα έμβρυα (τα οποία φυλάσσονται στην κατάψυξη), ώστε, σε περίπτωση ατυχούς εγκυμοσύνης, να υπάρχουν έμβρυα για μελλοντικές προσπάθειες. Στην προκειμένη περίπτωση, τα έμβρυα δεν πρόκειται να χρησιμοποιηθούν για αναπαραγωγικούς σκοπούς και έτσι αντί να πεταχθούν διατέθηκαν στην έρευνα.

Τα εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα κρύβουν πολλά μυστικά της ζωής. Μπορούν να μας δώσουν πληροφορίες για τις πολύπλοκες και καθοριστικές διαδικασίες που λαμβάνουν χώρα στα πρώϊμα στάδια της ανθρώπινης ανάπτυξης. Σε μοριακό επίπεδο αυτό σημαίνει ότι οι επιστήμονες ελπίζουν να μάθουν ποια γονίδια εκφράζονται σ΄αυτό το αρχικό στάδιο, των οποίων η δράση είναι καθοριστική για την ομαλή λειτουργία της ανάπτυξης. Έτσι οι μελέτες των εμβρυϊκών βλαστοκυττάρων αναμένονται, όχι μόνο να εμπλουτίσουν αλλά και να ανατρέψουν τις υφιστάμενες γνώσεις μας στον τομέα της εμβρυολογίας.

Η μελέτη των βλαστοκυττάρων θα συμβάλλει στην κατανόηση των μηχανισμών διαφοροποίησης των κυττάρων, αφού πολλές ασθένειες, όπως ο καρκίνος και πολλές γενετικές ανωμαλίες, οφείλονται σε προβλήματα που δημιουργούνται κατά τη διαδικασία της διαφοροποίησης.

Στον τομέα της φαρμακολογίας οι δοκιμές σε πολυδύναμα βλαστοκύτταρα παρέχουν έναν ασφαλή τρόπο για έλεγχο των νέων φαρμάκων σε πληθώρα κυτταρικών τύπων υποκαθιστώντας σε πολλές περιπτώσεις τις απευθείας δοκιμές σε πειραματόζωα ή τις κλινικές δοκιμές στον άνθρωπο.

Καίτοι ελάχιστα είναι προς το παρόν γνωστά για το μηχανισμό διαφοροποίησης των εμβρυϊκών βλαστοκυττάρων στους διαφόρους κυτταρικούς τύπους, τα εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα έχουν χρησιμοποιηθεί με ενθαρρυντικά αποτελέσματα ή εμφανίζουν αισιόδοξες προοπτικές εφαρμογής:

- Για τη μερική αποκατάσταση τραυματισμών της σπονδυλικής στήλης.
- Για την αντιμετώπιση νευρο-εκφυλιστικών ασθενειών (με την αντικατάσταση κατεστραμμένων εγκεφαλικών κυττάρων).

- Για την αντιμετώπιση τραυματισμών (με τη διέγερση διαφοροποίησης σε μυϊκά κύτταρα).
- Για μελέτες του μηχανισμού των ασθενειών.
- Για την αντιμετώπιση του διαβήτη (με εμφύτευση κυττάρων που παράγουν ινσουλίνη).
- Για την αντιμετώπιση των ηπατίτιδων (με την εμφύτευση υγιών ηπατικών κυττάρων).
- Για τη δημιουργία κυττάρων του αμφιβληστροειδούς και του κερατοειδούς, για την αντιμετώπιση εγκαυμάτων (με δημιουργία δέρματος) κ.α.

Ο σημαντικότερος όμως λόγος, για τον οποίο η επιστημονική κοινότητα χαιρέτησε την απομόνωση των ανθρωπίνων εμβρυϊκών βλαστοκυττάρων ως γεγονός μείζονος σημασίας, είναι η δυνατότητα χρησιμοποίησής τους για την παραγωγή οργάνων και ιστών για μεταμοσχεύσεις. Η ιδέα είναι να εκμεταλλευθούμε την ικανότητά τους να διαφοροποιούνται σε οποιονδήποτε κυτταρικό τύπο για να μπορούμε να δημιουργήσουμε μεταμοσχεύσιμους ιστούς και όργανα.

Μοσχεύματα ιστών μπορούν να παραχθούν από ανθρώπινα εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα υπό την επίδραση κυτοκινών ή άλλων ουσιών, για την αντικατάσταση γηρασμένων ιστών. Επίσης είναι δυνατή η αντικατάσταση ιστών, οι οποίοι δεν είναι φυσιολογικά ανανεώσιμοι, όπως τα κύτταρα του μυελού που παράγουν ντοπαμίνη (ένα νευροδιαβιβαστή) και τα οποία έχουν καταστραφεί από την ασθένεια του Parkinson, ή τα κύτταρα του καρδιακού μυός.

Ας σημειωθεί ότι η καρδιά έχει περιορισμένη ικανότητα αυτοεπιδιόρθωσης και αναγέννησης. Έτσι η απώλεια λειτουργικού ιστού, μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, είναι μόνιμη και οδηγεί συνήθως σε καρδιακή ανεπάρκεια. Η ανεπάρκεια αυτή αποτελεί το σοβαρότερο επακόλουθο σύνδρομο, με σημαντική θνησιμότητα και νοσηρότητα, παρά τη χρήση νεότερων μεθόδων αντιμετώπισής της.

Τα εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα παρέχουν τη δυνατότητα αναγέννησης των καρδιοκυττάρων, με την αντικατάσταση των κατεστραμμένων μυϊκών ινών. Ελπίζεται ότι στα επόμενα χρόνια θα δημιουργηθεί λειτουργική καρδιά στο Εργαστήριο έτοιμη προς μεταμόσχευση.

Κλείνοντας, να σημειώσουμε ότι έχουν παρασκευαστεί ιστοί με την χρήση Ικριωμάτων από νανοϋλικά (π.χ. Γραφένια), πάνω στα οποία έχουνναποτεθεί Βλαστοκύτταρα. Τα αποτελέσματα είναι πολύ ενθαρυντικά και με την πάροδο του χρόνου συσσωρεύεται ΄πειραματική εμπειρία, τόσο για την «κατασκευή» ιστών, όσο και για την δημιουργία Βλαστοκυττάρων, από σωματικά κύτταρα, μέσω κατάλληλης επεξεργασίας.

Βιβλιογραφία/Αναφορές

1. http://www.ekea.gr/history-blood/ Εθνικό Κέντρο Αιμοδοσίας, *Η Ιστορία της Αιμοδοσίας στην Ελλάδα*.
2. http://www.ekea.gr/platelet/ Εθνικό Κέντρο Αιμοδοσίας, *Αιμοπεταλιαφαίρεση*.
3. http://www.pagni.gr:8081/pnh_monades/mon_aimodosias/mon_aimodosias.htm
4. Χαϊκάλη Α., «Υποχρεωτικά Ελεγχόμενα Παθογόνα», *Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία, Η Αιμοδοσία το 2010*, 31 Μαΐου – 4 Ιουνίου 2010, Αθήνα.
5. Hallman, L., *Klinische Chemie und Mikroskopie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1980.
6. Ingram, M., Preston,K., "Automatic analysis of blood cells", *Scientific American*, 223, 11, (1970), 72.
7. Wallace. H. Coulter US 2656508, 20/10/1953.
8. Adams, R.B., Voelker W.H., Gregg, E.C., "Electrical counting and sizing of mammalian cells in suspension", *Phys. Med. Biol*. 12(1), (1967), 79.
9. Mc Gann,L.E., Turner A.R., Turc, J.M., "Microcomputer interface for rapid measurements of average volume using an electronic particle counter", *Med. & Biol. Eng. & Comput*., 20, (1982), 119.
10. Helleman P.W., Benjamin C.J., "The Toa Microcell Counter", *Scand. J. Haem*., 6, (1969), 69.
11. Γερμενής, Α.Ε., «Πρόσφατες εξελίξεις στην Εργαστηριακή Ιατρική: Κυτταρομετρία Ροής», *18ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο*, Αθήνα, 12-16 Μαϊου 1992.
12. Watson, J.W., "Dual LASER Beam Focussing for Flow Cytometry through a Single Crossed Cylindrical Lens Pair", *Cytometry*, 2(1), (1981), 14.

13. Thorell,B., “Flow Cytometric Analysis of Cellurar Endogenous Fluorescence Simultaneously with Emission from Exogenous Fluorochromes, Light Scatter and Absorption”, *Cytometry*, 2(1), (1981), 39.

14. Popov, D., Thorell, B., “New reactiv fluorescence dyes for cytofluorometry”, *Stain Technol*., 53, (1978), 246.

15. Kachel, V., Schneider, H., Schedler,K., “A new Flow Cytometric Pulse Height Analyzer Offering Microprocessor Controlled Data Acquisition and Statistical Analysis”, *Cytometry*, 1, (1980), 175.

16. Khandpur R.S., “Handbook of Biomedical Instrumentation”, Tata Mc Graw - Hill, New Delhi, 1987.

17. Coste J et al. “Implementation of donor screening for infectious agents transmitted by blood by nucleic acid technology: Update to 2003”. *Vox Sang* 2005; 88:289-303.

18. Kleinman SH, Lelie N, Busch MP. „Infectivity of human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus and risk of transmission by transfusion”. *Transfusion* 2009; 49:2454-89.

19. EP 0202890 A2.

20. US 6428952 B1.

21. Fournier-Wirth C, Jaffrezic-Renault N, Coste J. “Detection of blood-transmissible agents: can screening be miniaturized?”. *Transfusion* 2010;50:2032-2045.

22. Petrik J. “Diagnostic applications of microarrays”. *Transfus Med* 2006;16:233-47.

23. Loy A, Bodrossy L. “Highly parallel microbial diagnostics using oligonucleotide microarrays”. *Clin Chim Acta* 2006; 363:106-19.

24. Dunbar SA. “Applications of Luminex xMAP technology for rapid, high-throughput multiplexed nucleic acid detection”. *Clin Chim Acta* 2006;363:71-82.

25. Hultschig C, Kreutzberger J, Seitz H, Konthur Z, Bussow K, Lehrach H. “Recent advances of protein microarrays”. *Curr Opin Chem Biol* 2006;10:4-10.

26. Kreutzberger J. “Protein microarrays: a chance to study microorganisms?”. *Appl Microbiol Biotechnol* 2006; 70:383- 90.

27. Sheridan C. “Protein chip companies turn to biomarkers”. *Nat Biotechnol* 2005; 23:3-4.

28. Teles FR, Fonseca LP., “Trends in DNA biosensors”. *Talanta* 2008; 77:606-23.

29. Velasco-Garcia MN. “Optical biosensors for probing at the cellular level: a review of recent progress and future prospects”. *Semin Cell Dev Biol* 2009;20:27-33.

30. Maalouf R, Fournier-Wirth C, Coste J, Chebib H, Saikali Y, Vittori O, Errachid A, Cloarec JP, Martelet C, Jaffrezic- Renault N., “Label-free detection of bacteria by electrochemical impedance spectroscopy: comparison to surface plasmon resonance”. *Anal Chem* 2007; 79:4879-86.

31. Arya H, Kaul Z, Wadhwa R, Taira K, Hirano T, Kaul SC. “Quantum dots in bio-imaging: revolution by the small”. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 329:1173-7.

32. Lazcka O, Del Campo FJ, Munoz FX. “Pathogen detection: a perspective of traditional methods and biosensors”. *Biosens Bioelectron* 2007; 22:1205-17.

33. Pejcic B, De Marco R, Parkinson G. “The role of biosensors in the detection of emerging infectious diseases”. *Analyst* 2006; 131:1079-90.

34. Kuhr WG. “Electrochemical DNA analysis comes of age”. *Nat Biotechnol* 2000; 18:1042-3.

35. Merkoci A. “Electrochemical biosensing with nanoparticles”. *Febs J* 2007; 274:310-6.

36. Drummond TG, Hill MG, Barton JK. “Electrochemical DNA sensors”. *Nat Biotechnol* 2003; 21:1192-9.

37. Wang R, Wang Y, Lassiter K, Li Y, Hargis B, Tung S, Berghman L, Bottje W. “Interdigitated array microelectrode based impedance immunosensor for detection of avian influenza virus H5N1”. *Talanta* 2009; 79:159-64.

38. Zuo B, Li S, Guo Z, Zhang J, Chen C. “Piezoelectric immunosensor for SARS-associated coronavirus in sputum”. *Anal Chem* 2004; 76:3536-40.

39. Rosi NL, Mirkin CA. “Nanostructures in biodiagnostics”. *Chem Rev* 2005; 105:1547-62.

40. Myers FB, Lee LP. “Innovations in optical microfluidic technologies for point-of-care diagnostics”. *Lab Chip* 2008; 8:2015-31.

41. Tamanaha CR, Mulvaney SP, Rife JC, Whitman LJ. “Magnetic labeling, detection, and system integration”. *Biosens Bioelectron* 2008; 24:1-13.

42. Henares TG, Mizutani F, Hisamoto H. “Current development in microfluidic immunosensing chip”. *Anal Chim Acta* 2008; 611:17-30.

43. Xu X, Zhang S, Chen H, Kong J. “Integration of electrochemistry in micro-total analysis systems for biochemical assays: recent developments”. *Talanta* 2009;80:8-18.

44. Kuswandi B, Nuriman, Huskens J, Verboom W. “Optical sensing systems for microfluidic devices: a review”. *Anal Chim Acta* 2007; 601:141-55.

45. Yager P, Edwards T, Fu E, Helton K, Nelson K, Tam MR, Weigl BH. „Microfluidic diagnostic technologies for global public health”. *Nature* 2006; 442:412-8.

46. http://www.google.com/patents/US2656508

47. http://www.horiba.com/medical/technologies/dhss/

48. http://www.google.com/patents/US20110254533

Κριτήρια αξιολόγησης

Κριτήριο αξιολόγησης 1

Αναφέρατε τα βασικά σφάλματα τα οποία εμφανίζονται στους Απαριθμητές Coulter.

Απάντηση/Λύση

Τα βασικά σφάλματα τα οποία εμφανίζονται στους Απαριθμητές Coulter είναι τα ακόλουθα:

- Απόφραξη της οπής του στομίου.
- Αβεβαιότητα του κατωφλίου του διαχωριστή (discriminator), με συνέπεια μη μέτρηση ισομεγεθών κυττάρων.
- Σφάλμα σύμπτωσης (coincidence), λόγω ταυτόχρονης εισόδου περισσοτέρων κυττάρων στην οπή.
- Σφάλμα καθίζησης των κυττάρων στο αραιωμένο δείγμα.
- Στατιστικό σφάλμα (επαναληψιμότητα).
- Σφάλμα διακύμανσης της θερμοκρασίας.
- Βιολογικές παραμορφώσεις κυττάρων λόγω επίδρασης του διαλύματος.
- Σφάλμα προσδιορισμού όγκου μέτρησης.
- Σφάλμα αραίωσης.
- Σφάλμα εξωτερικών ηλεκτρομαγνητικών επιδράσεων.

Κριτήριο αξιολόγησης 2

Αναφέρατε τις Τεχνικές αυτόλογης μετάγγισης.

Απάντηση/Λύση

Οι Τεχνικές αυτόλογης μετάγγισης περιλαμβάνουν:

- Αυτόλογη προκατάθεση αίματος (ΑΠΑ) (εφαρμόζεται στην Αιμοδοσία)
- Οξεία ισοογκαιμική αιμοαραίωση (ΟΙΑ) (εφαρμόζεται στην αίθουσα χειρουργείου υπό την ευθύνη Αναισθησιολόγων ή Χειρουργών).
- Διεγχειρητική ή μετεγχειρητική κυτταρική διάσωση (ΔΚΔ) (εφαρμόζεται στην αίθουσα χειρουργείου ή κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο υπό την ευθύνη Αναισθησιολόγων ή Χειρουργών).

Κριτήριο αξιολόγησης 3

Αναφέρατε την βασική ταξινόμηση των Βιοαισθητήρων.

Απάντηση/Λύση

Οι Βιοαισθητηρες ταξινομούνται σε:

- Οπτικούς.
- Ηλεκτροχημικούς.
- Μαγνητικούς.
- Μικρο- και Νάνο- Ηλεκτρομηχανικούς κλπ.

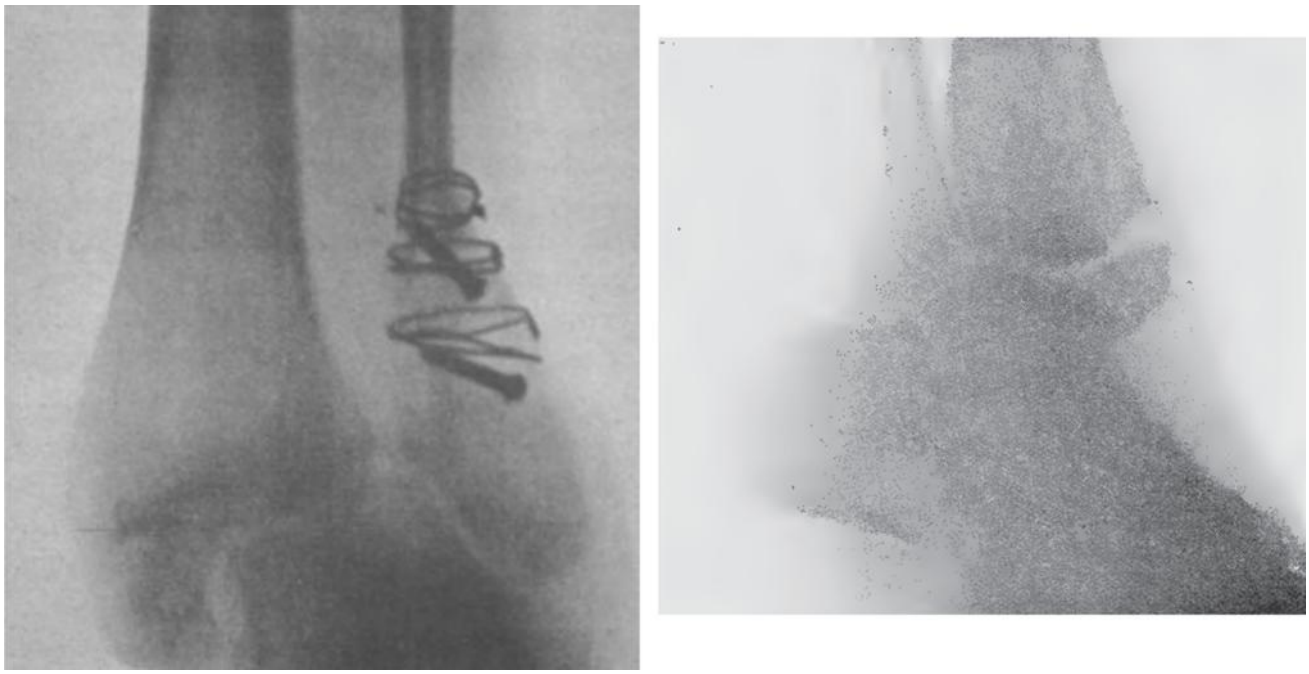
Κεφάλαιο 10: Η Ιατρική Απεικόνιση στα ΤΕΠ, στις ΜΕΘ και στα Χειρουργεία

Σύνοψη
Στο παρόν κεφάλαιο θα καλυφθούν τα ακόλουθα θέματα:

- *Η ιστορική εξέλιξη της Ιατρικής Απεικόνισης στα ΤΕΠ στις ΜΕΘ και στα Χειρουργεία.*
- *Η προεγχειρητική, διεγχειρητική και μετεγχειρητική απεικονιστική υποστήριξη των Χειρουργείων.*
- *Η υβριδική χειρουργική αίθουσα.*
- *Οιονεί χειρουργικές διαδικασίες.*
- *Διεγχειρητική χρήση υπερήχων.*
- *Ιατρική Απεικόνιση στα ΤΕΠ στις ΜΕΘ: Κινητό Ακτινογραφικό, κινητή γ-Camera,Υπέρηχοι.*

10.1. Η εξέλιξη της Ιατρικής Απεικόνισης στα ΤΕΠ στις ΜΕΘ και στα Χειρουργεία

Τα πρώτα ακτινογραφικά συστήματα μπήκαν στην υπηρεσία της Χειρουργικής, λιγότερο από 10 χρόνια μετά τη συνταρακτική ανακάλυψη των Ακτίνων Χ από τον Wilhelm Conrad Röntgen το 1895. Ήδη το 1905 στο σύγγραμμα του Sir William Arbuthnot Lane, *The Operative Treatment of Fracture*, The Medical Publishing Company, London 1905 παρουσιάζονται πολλές ακτινογραφίες καταγμάτων πριν και μετά την ανάταξή τους [1] - [3].

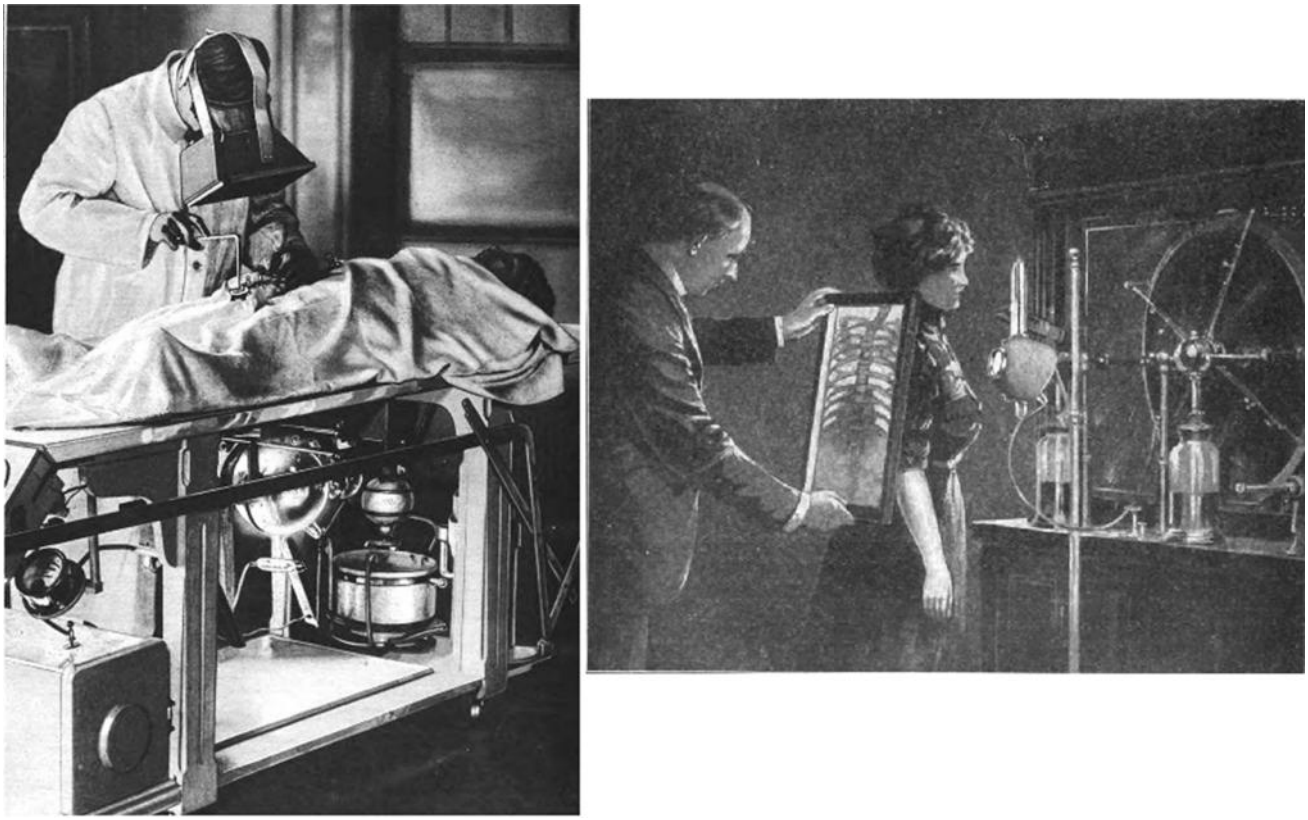


Εικόνα 10.1 *Αριστερά: Κακώς συνενωμένο κάταγμα του Pott με βίδες και σύρμα [3]. Δεξιά: Κάταγμα αστραγάλου κατά Pott [2]. (Ακτινογραφίες του 1915).*

Οι ιστορικές αυτές εικόνες αποδεικνύουν ότι η Ακτινοδιαγνωστική μπήκε πολύ νωρίς, από την αρχή του περασμένου αιώνα, στα Χειρουργεία, στα ΤΕΠ και στις ΜΕΘ. Είναι προφανές, ότι δεν είναι δυνατόν να καλυφθούν όλες οι πλευρές της συνέλιξης Ιατρικής Απεικόνισης και Χειρουργείων στα πλαίσια ενός διδακτικού συγγράμματος και έτσι θα περιορισθούμε να περιγράψουμε συνοπτικά τις κυριότερες νεότερες σχετικές εξελίξεις.

10.2. Η προεγχειρητική, διεγχειρητική και μετεγχειρητική απεικονιστική υποστήριξη των Χειρουργείων

Τα συστήματα Ιατρικής Απεικόνισης βασίζονται στην έκθεση των ιστών σε κάποια μορφή ενέργειας και την ανίχνευσή της μετά την αλληλεπίδρασή της με αυτούς. Οι μέθοδοι απεικόνισης διαφοροποιούνται ως προς το είδος της εφαρμοζομένης ενέργειας και ως προς την μέθοδο της διαγνωστικής αξιοποίησης της αλληλεπίδρασής της με τους ιστούς.



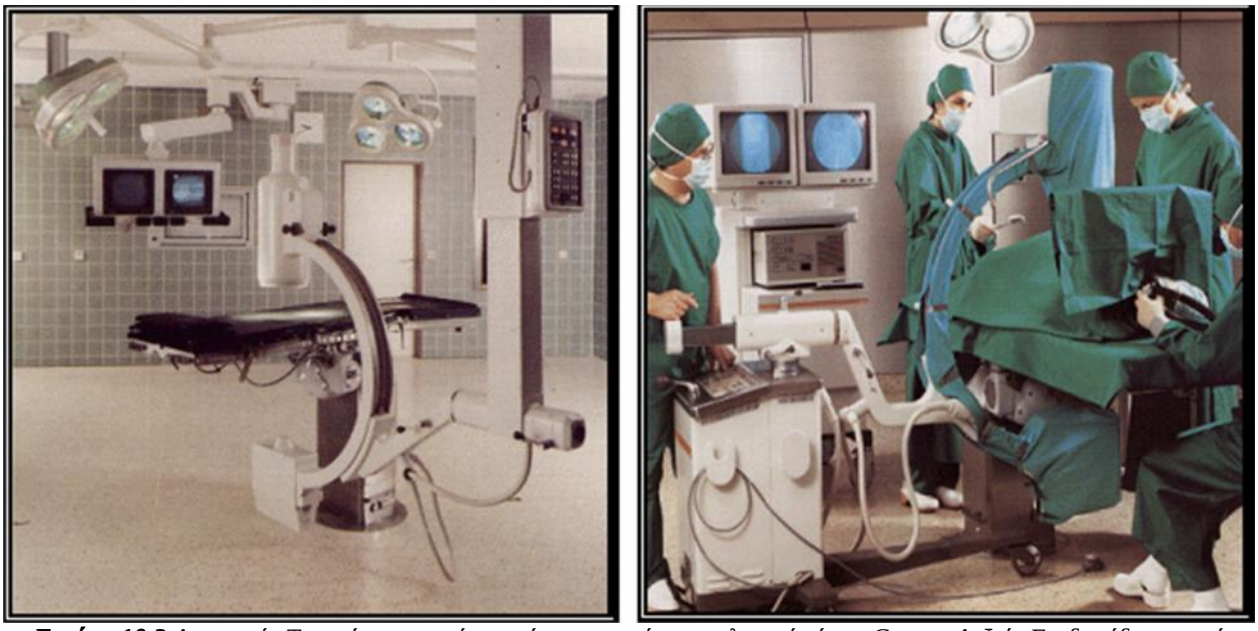
Εικόνα 10.2 *Αριστερά: Χειρουργική επέμβαση στο 1^{ο} Παγκόσμιο Πόλεμο με φορητό φθορίζον διάφραγμα για τον εντοπισμό της σφαίρας ή των θραυσμάτων [4]. Δεξιά: Θωρακική Ακτινοσκόπηση με φθορίζον διάφραγμα συγκρατούμενο με τα χέρια του ιατρού [5].*

Για να αποκωδικοποιηθούν οι αλληλεπιδράσεις αυτές και να οδηγήσουν στη δημιουργία της αντίστοιχης εικόνας, απαιτείται η κατανόηση:

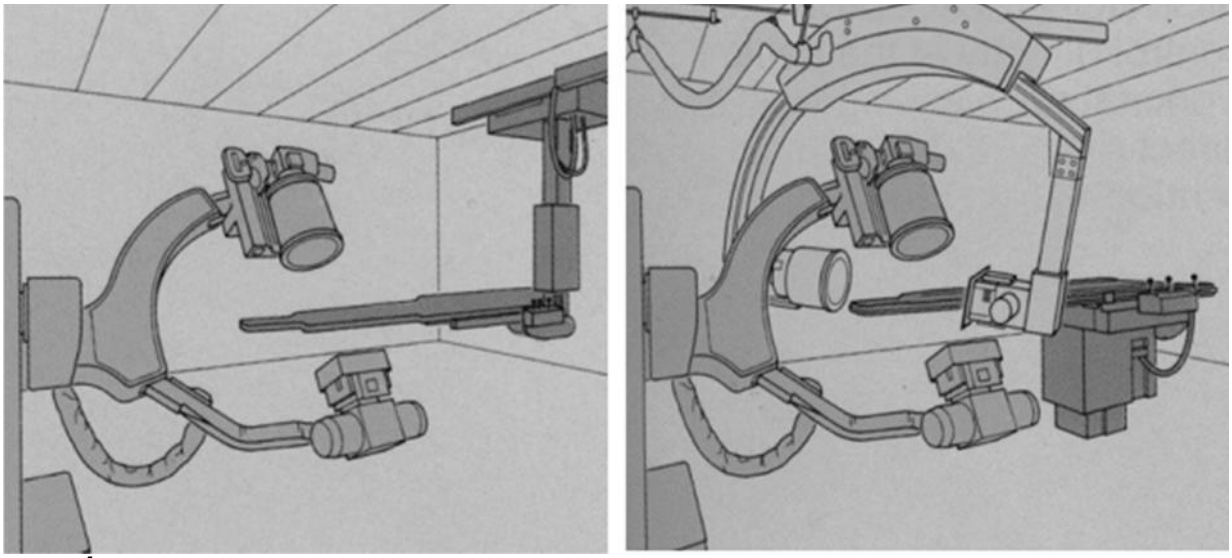
- Των εμπλεκομένων φυσικών αρχών της Απεικονιστικής μεθόδου.
- Της εκάστοτε τεχνικής λύσης με την οποία υλοποιούνται οι αρχές αυτές.
- Των υπολογιστικών μεθόδων που απαιτούνται για την ανακατασκευή της εικόνας.

Η προεγχειρητική και μετεγχειρητική Απεικονιστική υποστήριξη των Χειρουργείων αξιοποιούν το σύνολο των διαθέσιμων απεικονιστικών διατάξεων, δηλαδή:

- Κλασική και Ψηφιακή Ακτινολογία, CT κλπ.
- Πυρηνική Ιατρική (SPECT, PET, PET-CT, PET-MRI κλπ.).
- Μη Ιοντίζουσες Ακτινοβολίες: Υπέρηχοι (US), Μαγνητικός Τομογράφος (MRI), Βιοφωταύγεια, SQUID κλπ.



Εικόνα 10.3 *Αριστερά: Τυπικό αναρτημένο από την οροφή ακτινολογικό τύπου C-arm. Δεξιά: Επιδαπέδιο κινητό Ακτινολογικό τύπου C-arm, καλυμμένο με αποστειρωμένο κάλυμα από ύφασμα.*



Εικόνα 10.4 *Σχηματική απόδοση αγγειογραφικών συστημάτων ενός (αριστερά) και δύο (δεξιά) επιπέδων [5].*

Εδώ θα περιορισθούμε κυρίως στη διεγχειρητική απεικονιστική υποστήριξη των Χειρουργείων και θα περιγράψουμε τις εξελίξεις που οδηγούν στο σύγχρονο Υβριδικό Χειρουργείο. Για πολλές δεκαετίες, η βασική απεικονιστική υποστήριξη των Χειρουργείων παρέχονταν από τα εξαρτημένα από την οροφή ή επιδαπέδια, αναλογικά και αργότερα ψηφιακά Ακτινολογικά τύπου C-arm. Σύμφωνα με τις απαιτήσεις της Ελληνικής Επιτροπής Ατομικής Ενέργειας (ΕΕΑΕ) τα συστήματα αυτά θα πρέπει να πληρούν τις ακόλουθες απαιτήσεις:

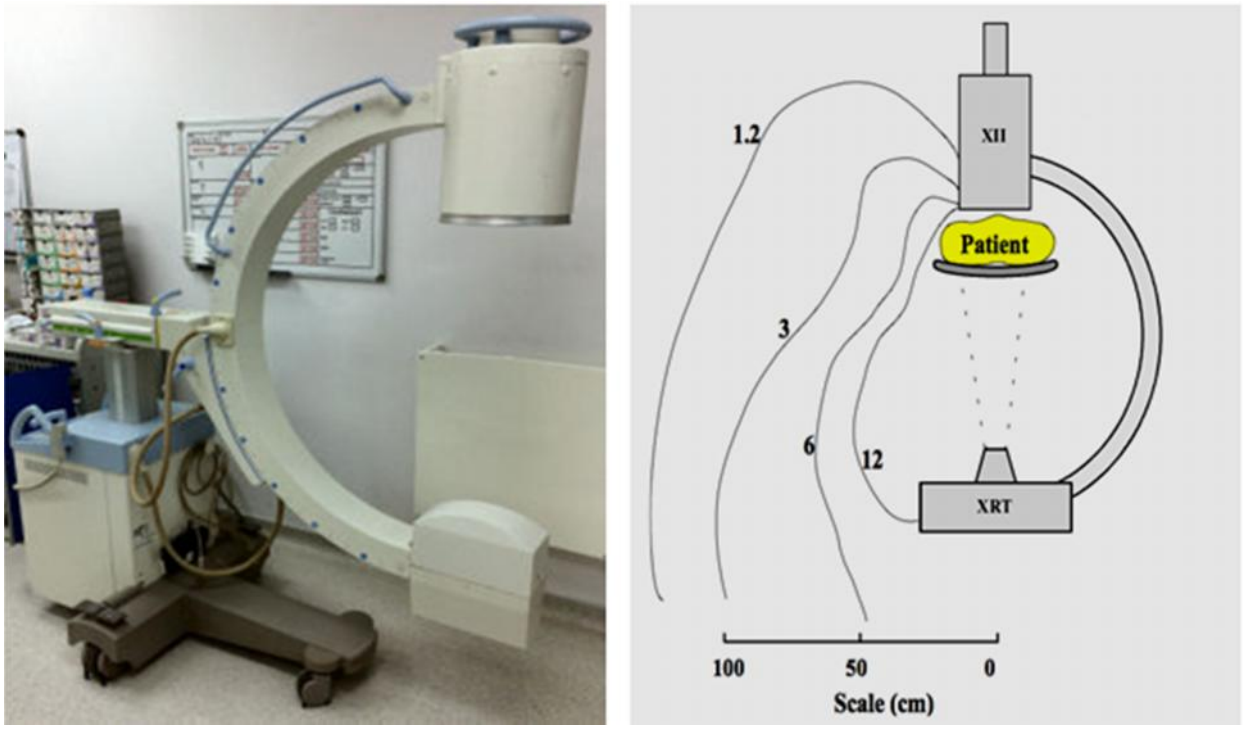
Η λυχνία παραγωγής ακτινών Χ πρέπει να είναι κάτω από το τραπέζι του εξεταζομένου και ο ενισχυτής εικόνας από πάνω. Η χρήση τηλεχειριζόμενων ακτινολογικών συστημάτων με την ακτινολογική λυχνία πάνω από το τραπέζι, πρέπει να περιορίζεται μόνο σε ορθοπεδικές, ουρολογικές και γαστρεντερολογικές επεμβατικές εξετάσεις με την προϋπόθεση ότι υπάρχουν τα κατάλληλα προστατευτικά πετάσματα γύρω από την λυχνία.

Η λυχνία και ο ενισχυτής εικόνας θα συνδέονται με βραχίονα που θα επιτρέπει κινήσεις και περιστροφές σε όλες τις διευθύνσεις. Πρέπει να υπάρχει μόνιμα ενσωματωμένο σύστημα μέτρησης του ρυθμού δόσης και της ολοκληρωμένης δόσης κατά την ακτινολογική επεμβατική διαδικασία. Η συνολική

δόση από την ακτινοσκόπηση, κινηματογράφηση (cine) ή/και ακτινογράφηση (spot) πρέπει να αναγράφεται στο σύστημα μετά το πέρας της εξέτασης και να καταγράφεται στο αρχείο του εξεταζομένου.

Πρέπει να υπάρχει χρονόμετρο για τη μέτρηση του χρόνου λειτουργίας της λυχνίας, ο δε συνολικός χρόνος ακτινοσκόπησης ή/και κινηματογράφησης πρέπει να καταγράφεται στο αρχείο του εξεταζομένου. Πρέπει να υπάρχει σύστημα αυτόματης ρύθμισης της παροχής της λυχνίας (Automatic Exposure Control) ώστε να επιτυγχάνεται βέλτιστη απεικόνιση και σταθερός ρυθμός δόσης στην είσοδο του ενισχυτή εικόνας ανεξάρτητα από τα φυσικά χαρακτηριστικά του εξεταζομένου και τις λειτουργικές και γεωμετρικές παραμέτρους του ακτινολογικού συστήματος.

Η λειτουργία του συστήματος με συνθήκες Υψηλού Ρυθμού Δόσης (High Dose Rate mode) δικαιολογείται μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις και αφού προηγουμένως έχει πιστοποιηθεί το κλινικό όφελος και έχει εκτιμηθεί η δόση στον εξεταζόμενο. Πρέπει να υπάρχουν προστατευτικά πετάσματα οροφής από μολυβδύαλο ή/και τροχήλατα πετάσματα με παράθυρο παρατήρησης από μολυβδύαλο για την προστασία του προσωπικού. Το χειρουργικό κρεβάτι πρέπει να διαθέτει, όπου απαιτείται, συστήματα ακινητοποίησης εξεταζομένων.



Εικόνα 10.5 *Αριστερά: Τυπικό επιδαπέδιο κινητό Ακτινολογικό τύπου C-arm [7]. Δεξιά: Η τυπική κατανομή του σχετικού Ρυθμού Δόσης, γύρω από ένα Ακτινολογικό τύπου C-arm [8].*

10.3. Η υβριδική χειρουργική αίθουσα

Το Υβριδικό Χειρουργείο Πολλαπλών Ειδικοτήτων Τελευταίας Γενιάς δημιουργήθηκε με την πάροδο του χρόνου και την εξέλιξη της τεχνολογίας, ώστε να εκτελούνται όλο και περισσότερες και πιο σύνθετες ενδαγγειακές επεμβάσεις. Συχνά παρουσιάζεται η ανάγκη είτε να γίνει εξαρχής συνδυασμένη ανοικτή και ενδαγγειακή επέμβαση, είτε να γίνει μετατροπή της ενδαγγειακής σε ανοικτή, όπου η πρώτη δεν είναι δυνατόν να ολοκληρωθεί. Έτσι γεννήθηκαν τα Υβριδικά Χειρουργεία, στα οποία πραγματοποιούνται στον ίδιο χώρο, χρόνο και ασθενή ενδο-αγγειακές και ανοικτές επεμβάσεις που καλύπτουν ολόκληρο το καρδιαγγειακό σύστημα και όχι μόνον. Ειδικώτερα πραγματοποιούνται ενδεικτικά:

- Καρδιοχειρουργική και Επεμβατική Καρδιολογική Ακτινολογία: εμφύτευση βαλβίδων καρδιάς, διαδερμικά ή διαθωρακικά.
- Νευροχειρουργική-Επεμβατική Νευροακτινολογία: κύρια σε αγγειακές δυσπλασίες και ειδικά ανευρύσματα εγκεφάλου.
- Καρδιοχειρουργική-Επεμβατική Ακτινολογία-Αγγειοχειρουργική: τοποθετήσεις stents για αντιμετώπιση παθολογιών της θωρακικής αορτής.

- Χρήση Αξονικού Τομογράφου (Multislice): CT Αγγειογραφία, CT Στεφανιογραφία.
- Οποιαδήποτε άλλη ειδικότητα της Χειρουργικής, όπως π.χ. Ορθοπεδική, Γενική Χειρουργική, Χειρουργική τραύματος, Ουρολογία κλπ.

Τα οφέλη του Υβριδικού Χειρουργείου είναι πολλαπλά και αφορούν στη μεγιστοποίηση της ασφάλειας των ασθενών, στην πραγματοποίηση σύνθετων ενδοαγγειακών επεμβάσεων και στη θεαματική αύξηση της παραγωγικότητας του Χειρουργείου. Οι τεχνολογικές βελτιώσεις που οδηγούν στο αποτέλεσμα αυτό, περιλαμβάνουν κυρίως, την υψηλή διακριτική ικανότητα των σύγχρονων αγγειογράφων και την περαιτέρω βελτίωση της διαγνωστικής υποστήριξης, λόγω των εξαιρετικά βελτιωμένων αλγορίθμων και λογισμικού, για την ψηφιακή επεξεργασία των πρωτογενών δεδομένων της Ιατρικής Εικόνας. Τέλος, η ελάττωση της απαιτούμενης δόσης της ακτινοβολίας για τον ασθενή (και για το προσωπικό), αλλά και οι μικρότερες ποσότητες σκιαγραφικού, που χορηγείται στους ασθενείς για την απεικόνιση των αγγείων, περιορίζουν σημαντικά τους κινδύνους της εκάστοτε επέμβασης.

Εικόνα 10.6 *Μια τυπική Υβριδική Χειρουργική Αίθουσα στο Νοσοκομείο "Agostino Gemelli University Polyclinic" στη Ρώμη [9].*

Η πρώτη δημόσια σύγχρονη Υβριδική Χειρουργική Αίθουσα στην Ελλάδα, με σύστημα αγγειογραφίας δύο επιπέδων που αφορά επεμβάσεις νευροχειρουργικής και αγγειοχειρουργικής, θα λειτουργήσει στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης στο τέλος Σεπτεμβρίου 2015 και θα διαθέτει Αγγειογράφο προϋπολογισμού 1.230.000 €. Η τιμή αναφέρεται ενδεικτικά για να έχει ο αναγνώστης μια αίσθηση της τάξης μεγέθους του κόστους. Ένας τέτοιος αγγειογράφος, απαιτεί πρόσβαση και σε άλλο εξοπλισμό Ιατρικής Απεικόνισης (π.χ. CT, PET-CT, MRI κλπ.) εκτιμώμενης χονδρικά σε άλλα 3.500.000 €.

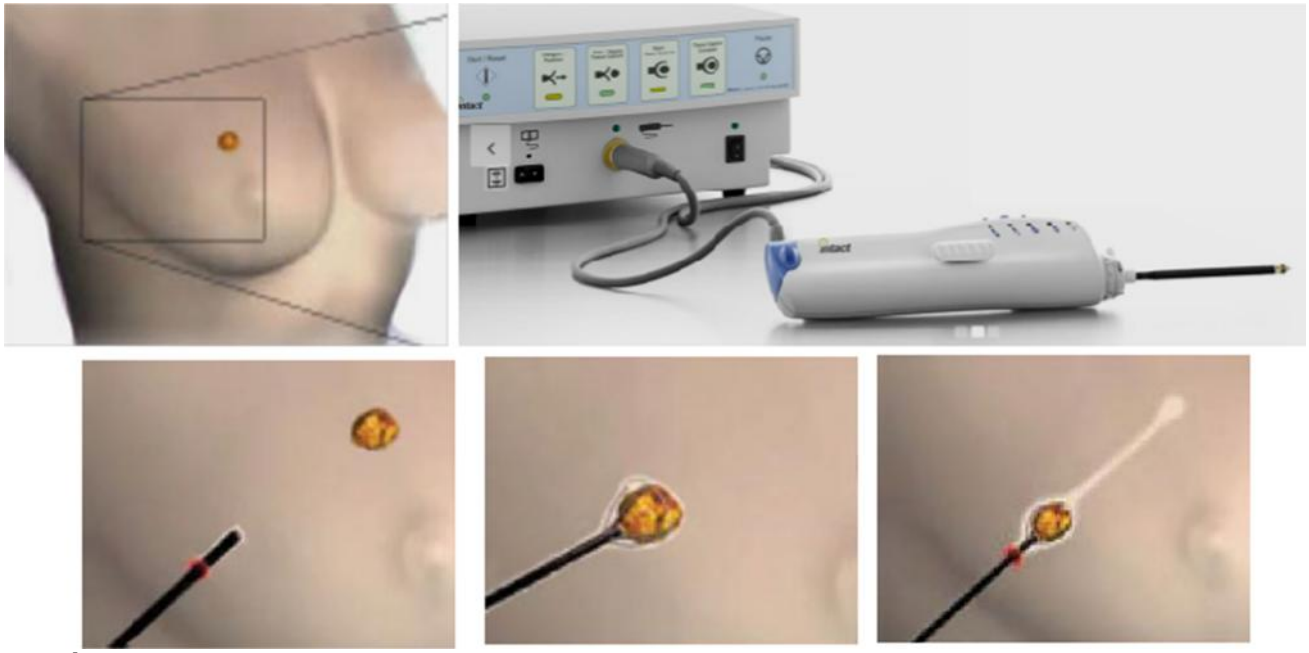
10.4. Οιονεί Χερουργικές Διαδικασίες

Ο καρκίνος του μαστού είναι ίσως η σημαντικότερη απειλή για τις γυναίκες σε όλο τον κόσμο, ενώ οι νεότερες θεραπευτικές παρεμβάσεις προσφέρουν προς το παρόν μικρή βελτίωση στη θνησιμότητα των ασθενών με καρκίνο του μαστού. Συνεπώς, η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπισή του καρκίνου του μαστού (στάδιο Ι), παραμένει στρατηγικής σημασίας. Η έγκαιρη διάγνωση των βλαβών του μαστού, γίνεται κυρίως με τις μεθόδους της Ψηφιακής Μαστογραφίας, της Υπερηχογραφίας και της Μαγνητικής Τομογραφίας.

Η Μαστογραφία αποτελεί το πιο γνωστό και διαδεδομένο μέσο ανίχνευσης βλαβών του μαστού και οι ασθενείς με μη ψηλαφητές βλάβες του μαστού οδηγούνται σε χειρουργική βιοψία της βλάβης, προκειμένου να καθοριστεί η φύση της.

Στις μαστογραφίες πρέπει να χρησιμοποιείται ειδικό μηχάνημα με λυχνία ειδικού διαγνωστικού τύπου κατάλληλου για μαστογραφίες, η οποία να διαθέτει άνοδο και φίλτρο από Μολυβδένιο. Οι τάσεις λειτουργίας πρέπει να καλύπτουν τουλάχιστον την περιοχή από 24 έως 35 kVp. Το πεδίο ακτινοβολίας προς την πλευρά του θωρακικού τοιχώματος πρέπει να περιορίζεται στο σύστημα αποτύπωσης εικόνας (κασέτα) και να μην το υπερβαίνει περισσότερο από 5 χιλιοστά.

Η ελάχιστη απόσταση εστίας – συστήματος αποτύπωσης εικόνας πρέπει εκ κατασκευής να είναι τουλάχιστον 60 cm. Πρέπει να υπάρχει κατάλληλο, κινούμενο πίεστρο για τη συμπίεση του μαστού. Πρέπει να υπάρχει κατάλληλο αντιδιαχυτικό διάφραγμα τύπου χαμηλής δόσης. Το σύστημα αποτύπωσης εικόνας (film-ενισχυτική πινακίδα) πρέπει να είναι υψηλής ευαισθησίας, χαμηλής δόσης, εκτός περιπτώσεων που είναι ιατρικά απολύτως αιτιολογημένες. Οι κασέτες πρέπει να είναι τύπου χαμηλής δόσης. Στα ψηφιακά συστήματα Μαστογραφίας, υπάρχουν ανάλογοι ανιχνευτές και συστήματα ψηφιοποίησης, για τη δημιουργία της ψηφιακής εικόνας.



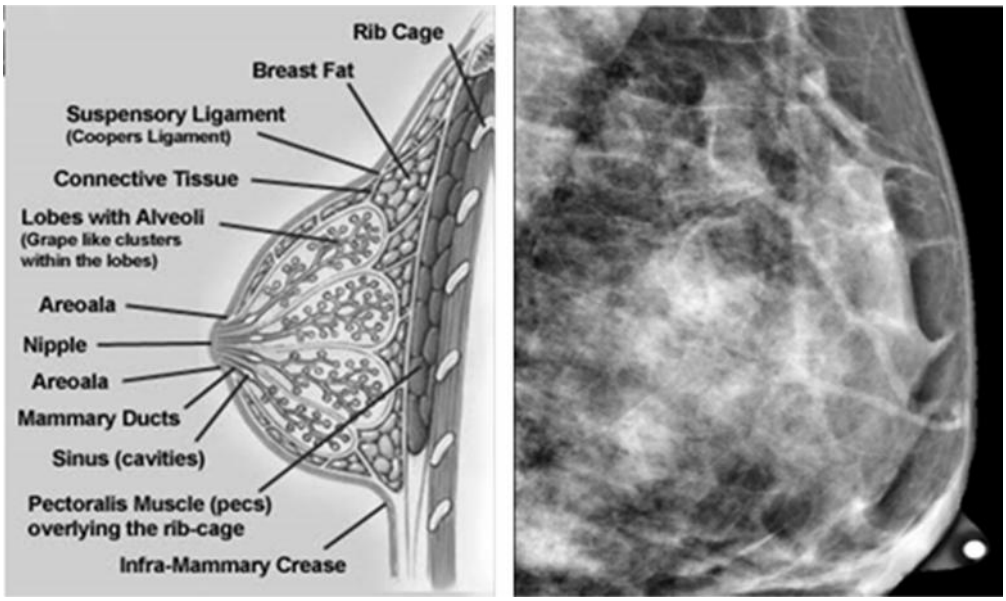
Εικόνα 10.7 *Η περιοχή βλάβης στόχος προετοιμάζεται για την ανέπαφη διαδικασία, εισάγεται ο εφαρμογέας, μέσω μιας τομής 6-8 mm που μπορεί εύκολα να προσπελάσει τη βλάβη-στόχο, υπό απεικονιστική καθοδήγηση, ενθυλακώνει το δείγμα του ιστού και το αποσύρει άθικτο [11].*

Περίπου το 80% των ασθενών που υποβάλλονται σε βιοψία για μη ψηλαφητή βλάβη στο μαστό, δεν έχουν κακοήθη ιστολογικά χαρακτηριστικά και έτσι υποβάλλονται σε μία μη αναγκαία χειρουργική επέμβαση. Η χειρουργική βιοψία εμφανίζει σημαντικά μειονεκτήματα, όπως χειρουργείο υπό γενική αναισθησία, Νοσηλεία, μετεγχειρητικό άλγος, ουλή και άσχημο αισθητικό αποτέλεσμα, αιμορραγία, αιματώματα κλπ.

Τα τελευταία χρόνια εξελίχθηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής η νέα μέθοδος B.L.E.S (breast lesion excision system) ελάχιστα επεμβατικής βιοψίας, η οποία χρησιμοποιείται σε πολλά κέντρα [10], [11].Τα βασικότερα πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι η χρήση τοπικής αναισθησίας, ελάχιστα επεμβατική τεχνική, χρόνος επέμβασης ~10 sec, τομή 6-8 mm, άριστο αισθητικό αποτέλεσμα, χαμηλό ποσοστό αιματωμάτων, συνολική εκτομή της βλάβης έως 2 cm, άμεση επιστροφή στις καθημερινές δραστηριότητες, δεν απαιτείται νοσηλεία και χαμηλό κόστος της επέμβασης. Η ασθενής τοποθετείται σε ειδικό τραπέζι στερεοταξίας και ο ακτινολόγος εντοπίζει τη βλάβη στον μαστό της, σε τρισδιάστατο επίπεδο, σε κατά μέσο όρο 10 min. Στη συνέχεια, ο χειρουργός εφαρμόζει τοπική αναισθησία στο σημείο της εισόδου του ηλεκτροδίου.

Στην τελική φάση ο χειρουργός κάνει μια τομή 6-8mm στο μαστό και τοποθετεί το ηλεκτρόδιο στο σημείο εισόδου. Στη συνέχεια, το ηλεκτρόδιο, ευρισκόμενο στο όριο της βλάβης, ανοίγει ένα «καλάθι», το οποίο «συλλαμβάνει» τον ιστό και τον αφαιρεί, χρησιμοποιώντας κατάλληλη Ραδιοσυχνότητα (RF), ώστε να επιτευχθεί αιμόσταση (διάρκεια διαδικασίας ~10 sec), τον οποίο στη συνέχεια στέλνουμε για ιστολογική εξέταση.

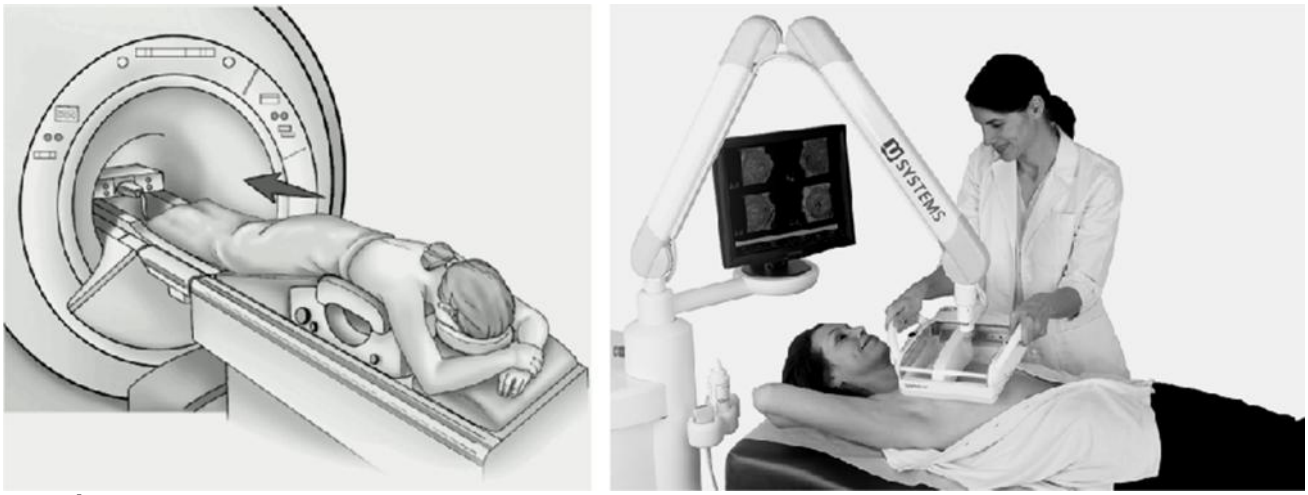
Η μέθοδος εφαρμόζεται με επιτυχία με την ομαδική προσπάθεια και την συνεργασία του χειρουργού, που διενεργεί την επέμβαση και συντονίζει όλη την επεμβατική διαδικασία, του ακτινολόγου, που εντοπίζει στερεοτακτικά και εκτιμά τη βλάβη στο μαστό και τον παθολογοανατόμο, που πραγματοποιεί την ιστοπαθολογική διάγνωση του παρασκευάσματος από το δείγμα.



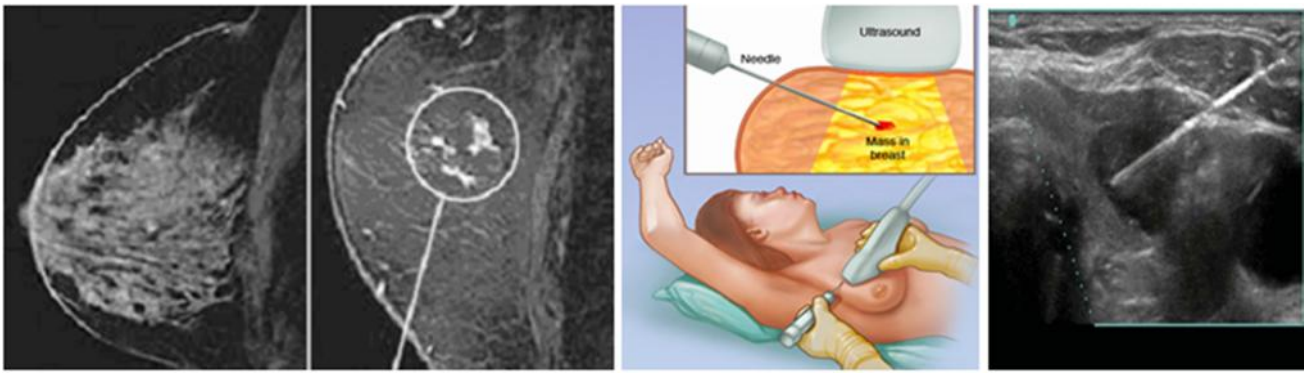
Εικόνα 10.8 *Αριστερά: Ανατομικός χάρτης του μαστού. Δεξιά: Εικόνα ακτινολογικής καθοδήγησης ελάχιστα επεμβατικής βιοψίας [12], [13].*

Για ορισμένες γυναίκες με υψηλό κίνδυνο για καρκίνο του μαστού, η Αμερικανική Εταιρεία Καρκίνου, συνιστά εξέταση μαγνητικής τομογραφίας (MRI), μαζί με την ετήσια μαστογραφία. Το MRI δεν συνιστάται ως ένα εργαλείο διαλογής από μόνο του [14], γιατί αν και είναι μια ευαίσθητη μέθοδος, μπορεί ακόμα να μην δείξει ορισμένες μορφές καρκίνου, που θα ανιχνεύουν οι μαστογραφίες. Η μαγνητική τομογραφία του μαστού μπορει επίσης μερικές φορές να χρησιμοποιηθεί και σε άλλες περιπτώσεις, όπως για να εξετασθούν λεπτομερέστερα ύποπτες περιοχές, που βρέθηκαν από μια μαστογραφία ή για να εξετασθεί πιο προσεκτικά το στήθος σε ασθενείς που έχουν ήδη διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού. Το αυτοματοποιημένο υπερηχογράφημα μαστού διαρκεί κατά μέσο όρο τρία λεπτά, προσφέροντας ενδεχομένως μια πιο αποδοτική εναλλακτική λύση προσυμπτωματικού ελέγχου για τις γυναίκες με πυκνό ιστό του μαστού [15].

Η διεγχειρητική Απεικόνιση Υπερήχων μέσω κατάλληλης γεωμετρίας μετατροπέων-καθετήρων παρέχει εικόνες υψηλής ανάλυσης για τη βελτίωση της διεγχειρητική αξιολόγηση. Αυτή η τεχνολογία απεικόνισης, έχει ιδιαίτερη σημασία για την επαλήθευση της γεωμετρικής (όχι ανοσολογικής) συμβατότητας του μοσχεύματος, σε ένα ευρύ φάσμα χειρουργικών εφαρμογών, όπως καρδιακών, αγγειακών, μεταμοσχεύσεις κλπ.

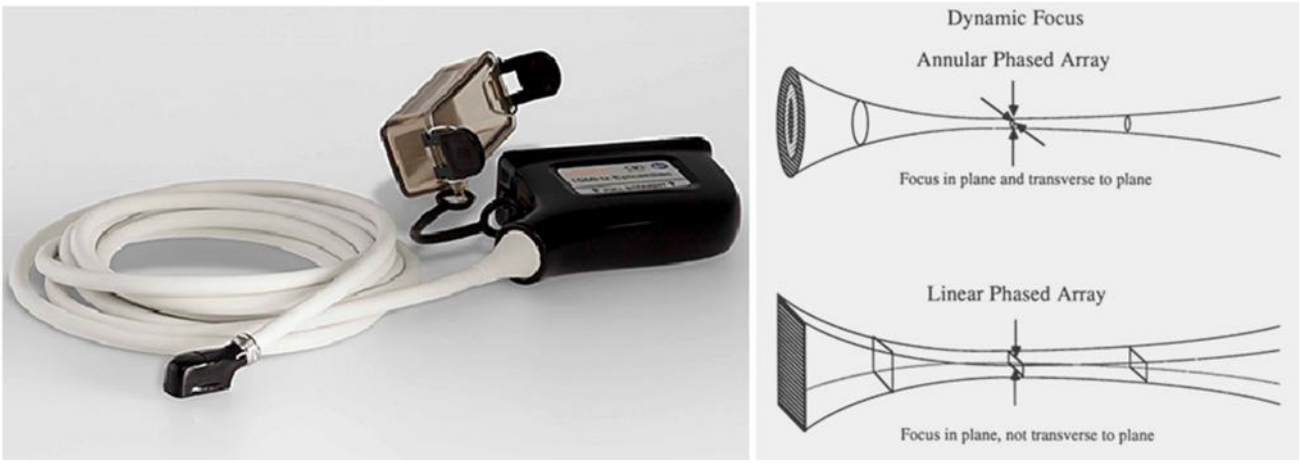


Εικόνα 10.9 *Αριστερά: Διαγνωστική εξέταση μαστού με MRI [14]. Δεξιά: αυτοματοποιημένο υπερηχογράφημα μαστού [15].*



Εικόνα 10.10 *Αριστερά: MRI μαστού αρνητικού και με ευρήματα[16]. Κέντρο: Σύστημα βιοψίας υπερήχων [17]. Δεξιά: Βιοψία θυρεοειδούς οδηγούμενη από υπερήχους [18].*

Τα συστήματα αυτά επιτρέπουν επίσης την γρήγορη λήψη αξιόπιστων και ακριβών μετρήσεων, του χρόνου διέλευσης της ροής (transit-time flow measurements, TTFM) του διεγχειρητικού όγκου του αίματος. Η τεχνολογία απεικόνισης βελτιώνει την αξιολόγηση της ποιότητας, που λαμβάνεται από μόνον την TTFM. Οι διαδικασίες επαλήθευσης του μοσχεύματος, θα πρέπει να περιλαμβάνουν μια μορφολογική εκτίμηση καθώς και μια λειτουργική ανάλυσή του. Το τελικό όφελος είναι ότι βελτιώνεται το χειρουργικό αποτέλεσμα, με μακροπρόθεσμα υψηλά ποσοστά γεωμετρικής συμβατότητας του μοσχεύματος.



Εικόνα 10.11 *Ανιχνευτές απεικόνισης υψηλής συχνότητας (High-Frequency Imaging Probe L15) του Οίκου Medistim [19]. Δυναμική εστίαση σε μετατροπέα με δακτυλιοειδή και γραμμική διάταξη και φάση [20].*

Ορισμένοι ανιχνευτές απεικόνισης, έχουν έγκριση για άμεση επαφή με τον καρδιακό ιστό. Αυτό καθιστά τους ανιχνευτές αυτούς ιδιαίτερα κατάλληλους, για την διεγχειρητική αξιολόγηση μιας καρδιοχειρουργικής επέμβασης, μέσω της επιαορτικής και της επικαρδιακής απεικόνισης. Ο ανιχνευτής είναι επίσης χρήσιμος για μια ποικιλία περιφερικών αγγειακών διαδικασιών. Οι ανιχνευτές αυτοί, έχουν πιστοποιηθεί για αποστείρωση, και έτσι δεν υπάρχει καμία ανάγκη για τοποθέτηση σε αποστειρωμένη θήκη.

Ο μετατροπέας διαθέτει 128 στοιχεία και λειτουργεί σε συχνότητες μέχρι 18 MHz. Οι λειτουργίες απεικόνισης που υποστηρίζονται είναι: 2-D, Κατάσταση (Mode)-B, Χαρτογράφησης Ροής Χρώματος (Color Flow Mapping, CFM) και PW (παλμικού Doppler) ή συνδυασμούς αυτών. Όσον αφορά στη Ρομποτική Χειρουργική και στην καθοδήγηση διαγνωστικών και θεραπευτικών εξετάσεων, περισσότερες λεπτομέρειες υπάρχουν στα κεφάλαια 5 και 11.

10.5. Ιατρική Απεικόνιση στα ΤΕΠ και στις ΜΕΘ

Πέρα από τα γενικής χρήσης απεικονιστικά συστήματα (Κλασική και Ψηφιακή Ακτινολογία, CT, Πυρηνική Ιατρική, Υπέρηχοι, Μαγνητικός Τομογράφος κλπ.) υπάρχουν και κάποιες εξειδικευμένες Απεικονιστικές διατάξεις, αφιερωμένες στην αποστολή των ΤΕΠ και των ΜΕΘ, όπως είναι τα Κινητά Ακτινογραφικά, τα συστήματα C-arms, τα συστήματα Υπερήχων για τα επείγοντα περιστατικά κλπ.

Κινητά Ακτινογραφικά: Σύμφωνα με τις απαιτήσεις της Ελληνικής Επιτροπής Ατομικής Ενέργειας (ΕΕΑΕ), τα κινητά μηχανήματα πρέπει να ικανοποιούν τις προδιαγραφές και τις απαιτήσεις που ισχύουν για τα μόνιμα ακτινοδιαγνωστικά μηχανήματα. Ο διακόπτης λειτουργίας της λυχνίας πρέπει να συνδέεται με τον πίνακα ελέγχου με καλώδιο μήκους 2 m τουλάχιστον. Κάθε κινητό μηχάνημα πρέπει να συνοδεύεται μονίμως από μία προστατευτική ποδιά, η οποία θα χρησιμοποιείται ανελλιπώς από τον χειριστή. Απαγορεύεται η συγκράτηση της θήκης της ακτινογραφικής πλάκας από τον χειριστή. Όπου απαιτείται, επιβάλλεται η χρήση ειδικών μηχανικών υποδοχέων.

Τα κινητά ακτινοδιαγνωστικά μηχανήματα επιτρέπεται να χρησιμοποιούνται μόνο όταν ο ασθενής δεν μπορεί ή δεν πρέπει να μεταβεί στον ακτινολογικό θάλαμο. Στα κινητά ακτινογραφικά μηχανήματα πρέπει να υπάρχει οπτικό/φωτεινό πεδίο εντόπισης της περιοχής ενδιαφέροντος. Η σύμπτωση του πεδίου ακτινοβόλησης και του φωτεινού πεδίου πρέπει να είναι καλύτερη από +/-2% της απόστασης εστίας-συστήματος της αποτύπωσης εικόνας. Το πεδίο ακτινοβολίας πρέπει να περιορίζεται μόνο στην περιοχή του ενδιαφέροντος ή το πολύ στις διαστάσεις του συστήματος αποτύπωσης εικόνας, μειωμένο περιμετρικώς κατά 1 cm.

Η Ακτινοσκόπηση με κινητό μηχάνημα επιτρέπεται μόνο αν αυτό είναι ειδικού τύπου (c-arm) και αν γίνεται χρήση ενισχυτή εικόνας. Ο χειριστής κινητού μηχανήματος φροντίζει ώστε κατά τη διάρκεια της ακτινοβόλησης, το μόνο πρόσωπο που εκτίθεται στην χρήσιμη δέσμη είναι ο εξεταζόμενος. Η ελάχιστη επιτρεπόμενη απόσταση εστίας-δέρματος είναι 30 cm. Εάν ένα κινητό μηχάνημα χρησιμοποιείται συνεχώς στον ίδιο χώρο, τότε η εγκατάσταση θεωρείται μόνιμη και πρέπει να πληρεί τις απαιτήσεις ακτινοπροστασίας των μονίμων εγκαταστάσεων.

Εικόνα 10.12 *Αριστερά: Κινητό Ακτινολογικό γενικής χρήσης για Πτέρυγες Νοσηλείας, ΜΕΘ, ΤΕΠ κλπ. [21]. Δεξιά: Χρήση Κινητού Ακτινολογικού για τον έλεγχο των πνευμόνων σε ΜΕΘ.*

10.6. Μετρήσεις Ακτινοπροστασίας και Διασφάλισης Ποιότητας

Οι Δοσιμετρικές, Φασματομετρικές και άλλες μετρήσεις, που σχετίζονται με τη διασφάλιση της ποιότητας στη σύγχρονη Ακτινολογία είναι αναγκαίες, προκειμένου να εξασφαλιστεί η βελτιστοποίηση της εικόνας, σε συνδυασμό με την ενίσχυση της ασφάλειας των ασθενών, ιδιαίτερα στα Χειρουργεία, στις ΜΕΘ και στα ΤΕΠ. Ως εκ τούτου, παρουσιάζουμε ενδεικτικά αποτελέσματα, για ένα πρόγραμμα που έχουμε δημιουργήσει, το οποίο έχει εγκατασταθεί σε πολλά νοσοκομεία και είναι σχετικό με τη μέτρηση των παραμέτρων στη Διαγνωστική Ακτινολογία και με τα διάφορα είδη εξοπλισμού. Οι μετρήσεις έχουν επικεντρωθεί στον ακόλουθο εξοπλισμό Ακτινολογίας, κυρίως μετά από σημαντική υπηρεσία ή επισκευή:

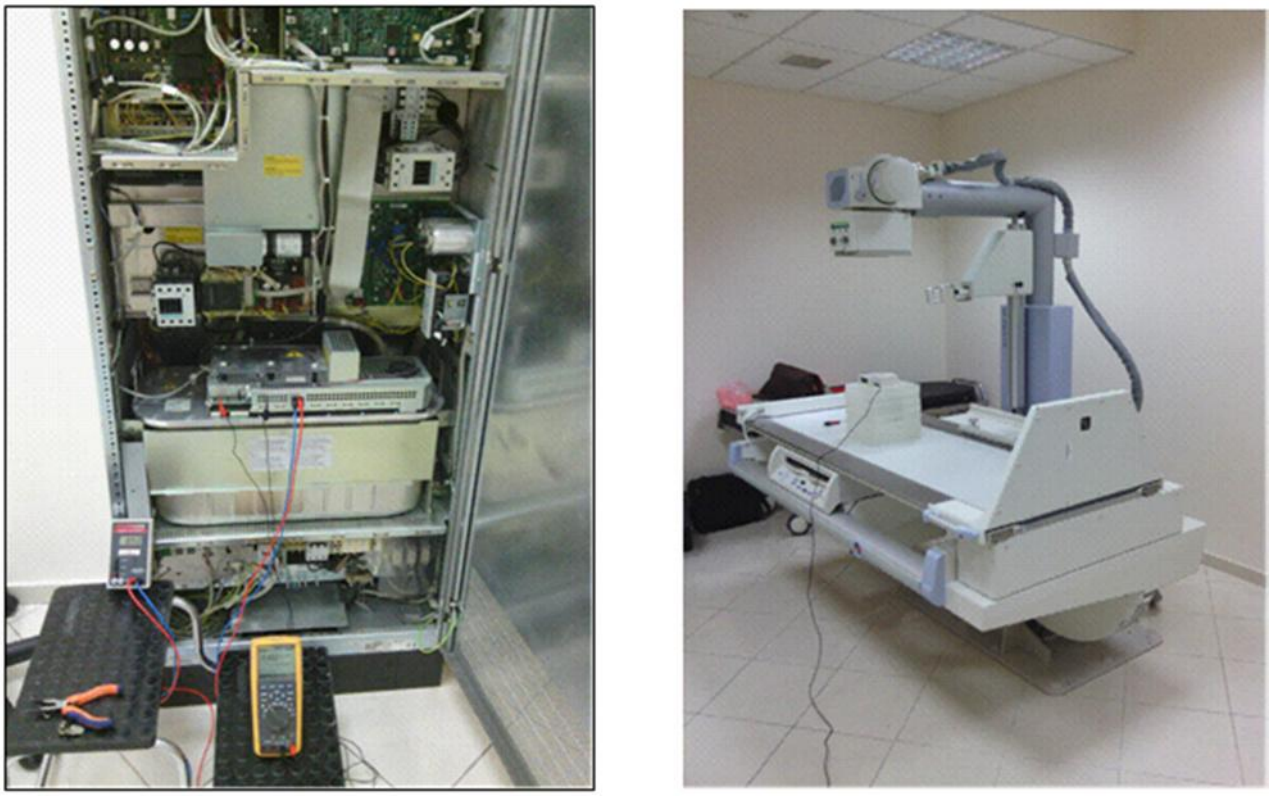
- Απλών Ακτινογραφικών συστημάτων με Bucky.
- Συστημάτων Ακτινοσκόπησης.
- Αναλογικών συστημάτων Μαστογραφίας (Ανόδου Mo-Rh και με φίλτρα Mo-Rh-Al).
- Ψηφιακή Μαστογραφία με ανιχνευτές στερεάς κατάστασης.

- Οδοντιατρικού εξοπλισμού ακτίνων Χ και CBCT.

Ο εξοπλισμός που χρησιμοποιείται για τους ελέγχους αυτούς συνοψίζεται στον Πίνακα 10.1 .

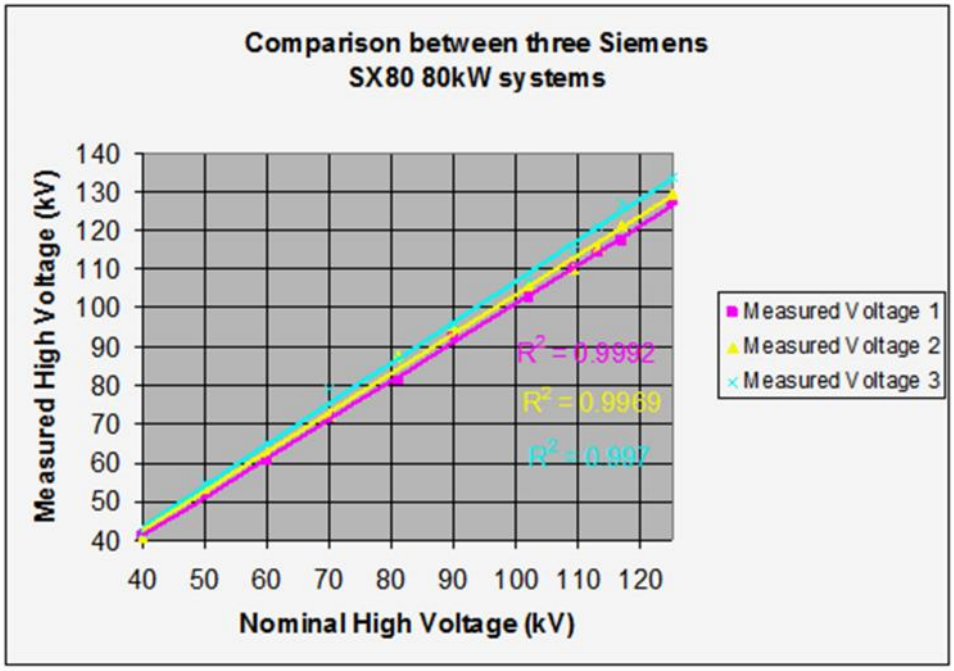
Ενδεικτικός εξοπλισμός που χρησιμοποιήθηκε για τους ελέγχους Ποιότητας και Ακτινοπροστασίας				
"Diavolt" kV meter / timer	"Siemens" High Voltage (HV) Tank Blinder	"Gammex" mA/mAs meter (up to 2000mA, up to 3sec)	Precision Multi-meters Portable Oscilloscope "Fluke" 189	"AMPTEK" XR-100T CdTe X-ray Spectral Analyzer
"Gammex RMI 240" kVp meter / timer	Oscilloscope "Hameg" 2- Channel A/D Autoset	"GE" dosimeter up to 40 kV (mammo-graphy up to 20 mGy)	Photo-sensitive plates	"Solidose" RTI Electronics 300/308/400 Dose-meter

Πίνακας 10.1 *Ο εξοπλισμός που χρησιμοποιήθηκε για τους ελέγχους Ακτινολογικών Συστημάτων σε σειρά Ελληνικών Νοσοκομείων [22], [23].*



Εικόνα 10.13 *Ενδεικτικές φωτογραφίες πεδίου κατά τη διάρκεια μετρήσεων Ελέγχου Ποιότητας και Ακτινοπροστασίας (Δοσιμετρία) σε Ακτινολογικές διατάξεις [22].*

Οι εκτεταμένες μετρήσεις Υψηλής Τάσης, Ρεύματος, ο προσδιορισμός του ενεργειακού φάσματος, ο προσδιορισμός της Πρωτογενούς και της Σκεδαζόμενης Δόσης κλπ., που έχουν διεξαχθεί είναι απαραίτητες και τεκμηριώνονται στις ενδεικτικά παρουσιαζόμενες μετρήσεις, που πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τα Πρωτόκολλα Ποιότητας των κατασκευαστών και τις κατευθυντήριες γραμμές Ακτινοπροστασίας της ΕΕΑΕ, στον προαναφερθέντα Ατινολογικό Εξοπλισμό. Η ανάγκη για τέτοιες συστηματικές μετρήσεις στη σύγχρονη Ακτινολογία είναι μάλλον προφανής .



Εικόνα 10.14 *Σύγκριση μετρήσεων kV τριών Ακτινολογικών Συστημάτων Siemens SX80 80kW [22].*

Excerpt of measurements on a G.E. Proteus Jedi 50kW					
Επιλογή kV	**Μέτρηση kV**	**Μεταβολή %**	**Επιλογή ms**	**Μέτρηση ms**	**Μεταβολή %**
40	38,5	-3,75	50	55	10,00%
50	48,9	-2,20	100	101	1,00%
60	57,4	-4,33	200	209	4,50%
70	66,7	-4,71	300	298	-0,67%
81	78,6	-2,96	400	390	-2,50%
90	87,8	-2,44	500	498	-0,40%
102	100,2	-1,76	1000	1001	0,10%
109	104,5	-4,13	2000	2003	0,15%
113	119,9	6,11	3000	3070	2,33%
117	121,3	3,68			
125	130,1	4,08			

Πίνακας 10.2 *Απόσπασμα μετρήσεων σε ένα Ακτινολογικό Σύστημα G.E. Proteus Jedi 50kW [22].*

10.7. Οι Υπέρηχοι στο ΤΕΠ και στη ΜΕΘ

Οι Διαγνωστικοί Υπέρηχοι αποτελούν μια από τις πλέον αξιόπιστες απεικονιστικές μεθόδους στη σύγχρονη ιατρική πράξη. Είναι μια ανώδυνη και ακίνδυνη μέθοδος, διεξάγεται σε σύντομο χρόνο και έχει χαμηλό κόστος. Με τη βοήθεια της τεχνολογίας σήμερα μπορούμε να πετύχουμε διάγνωση ακριβείας σε πλήθος παθολογικών καταστάσεων και για τον λόγο αυτόν είναι ιδιαίτερα χρήσιμοι στα ΤΕΠ, όπου αναζητούμε ταχεία διάγνωση, αλλά συχνά και στις ΜΕΘ, ιδιαίτερα τις καρδιολογικές. Στη συνέχεια θα παρουσιασθούν ενδεικτικά μερικές κρισιμες εφαρμογές των ΔιαγνωστικώνΥπερήχων, κυρίως στα ΤΕΠ [24].

Ο Υπέρηχος άνω Κοιλίας μας δίνει εικόνα βασικών οργάνων, όπως ήπαρ, σπλήν, πάγκρεας, χοληδόχος κύστη, νεφρά και σπλήνα, επίσης για την αορτή και τον παραορτικό χώρο καθώς επίσης και τα επινεφρίδια. Ο υπέρηχος άνω κοιλίας βοηθά στη διάγνωση των αιτίων του κοιλιακού άλγους, την απεικόνιση της χολολιθίασης, ή του λίθου στους νεφρούς, της πιθανής εξεργασίας σε κάποιο από τα παραπάνω όργανα, το ανεύρυσμα της αορτής κλπ. Στις γυναίκες αφορά και στη διερεύνηση συμπτωμάτων στην περιοχή της μήτρας, των ωοθηκών και της ουροδόχου κύστεως και διαγιγνώσκει τα αίτια συμπτωμάτων, όπως η μητρορραγία, το άλγος πυέλου, τις διαταραχές έμμηνου ρύσεως κλπ. Στους άνδρες αφορά στην επιθεώρηση της ουροδόχου κύστεως, τον προστάτη, την σπερματοδόχο κύστη κλπ.

Το Triplex Αγγείων υποστηρίζει τη διαγνωστική των αγγείων τραχήλου – καρωτίδων, αρτηριών και φλεβών κάτω άκρων, λαγονίων αρτηριών, κοιλιακής αορτής, αρτηριών, φλεβών άνω άκρων και επιτρέπει τον

εντοποπισμό φλεβικής θρόμβωσης, τον προσδιορισμό του βαθμού στένωσης σε μία αρτηρία, την παρουσία ανευρύσματος, καθώς επίσης και το οίδημα των κάτω άκρων.

Το Υπερηχογράφημα Οσχέου αποκαλύπτει ενδεχόμενη φλεγμονή, ή την ύπαρξη μάζας στον όρχη καθώς και την κιρσοκήλη. Το Διορθικό Υπερηχογράφημα Προστάτη μπορεί να συνεισφέρει στην ανάδειξη κακοήθειας ή ενδεχόμενης φλεγμονής στον προστάτη αδένα, ενώ το Διακολπικό Υπερηχογράφημα αποκαλύπτει ενδεχόμενα προβλήματα στη μήτρα και στις ωοθήκες μέσω του κόλπου, παρέχοντας περισσότερες πληροφορίες και λεπτομερέστερο έλεγχο σε σχέση με τον διακοιλιακό υπέρηχο. Επίσης, απεικονίζει λεπτομερώς το ενδομήτριο, και βοηθά στη μελέτη, αξιολόγηση και παρακολούθηση ινομυωμάτων.

Το Υπερηχογράφημα Μαστών δεν αποτελεί επείγουσα εξέταση, ώστε να γίνεται στα ΤΕΠ και αναφερθήκαμε ήδη εκτενώς προηγουμένως, στην αναγκαιότητα της Μαστογραφίας και τη συμπληρωματικότητα του Υπερηχογραφικού ελέγχου και του MRI, σε ορισμένες περιπτώσεις. Παρόμοια, το Υπερηχογράφημα του Θυρεοειδούς, επίσης σπανίως θα ζητηθεί στ πλαίσια του ΤΕΠ.

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν και άλλες μέθοδοι που θα μπορούσαν να είναι χρήσιμες και ακίνδυνες στα ΤΕΠ, όπως π.χ. η Απεικόνιση Σύνθετης Αντίστασης, η απεικόνιση των Πνευμόνων στις ΜΕΘ μεσω της μέτρησης των αλλαγών της ακουστικής αντίστασης και της μεταβολής και οπτικοποίησης των πνευμονικών θορύβων [25], [26], αλλά οι μέθοδοι αυτές δεν έχουν ακόμα την απαραίτητη ωριμότητα για να υιοθετηθούν από την Επείγουσα Ιατρική.

Κλείνοντας θα πρέπει να επισημανθεί, ότι η στενή συνεργασία του ΤΕΠ, της ΜΕΘ και των Χειρουργείων και η Αρχιτεκτονικά εύκολη πρόσβαση στο Τμήμα Ιατρικής Απεικόνισης, είναι απαραίτητες προυποθέσεις, για την αξιοποίηση όλων των διαθέσιμων απεικονιστικών διατάξεων ενός σύγχρονου νοσοκομείου και τον περιορισμό της σπατάλης πόρων λόγω μη προσβασιμότητας, για λόγους γραφειοκρατείας και περιχαράκωσης.

Εικόνα 10.15 *Δύο ενδεικτικές εικόνες άμεσης ανάγκης χρήσης Διαγνωστικής Υπερηχογραφίας σε ένα ΤΕΠ [27], [28].*

Βιβλιογραφία/Αναφορές

1. Otto Glasser, *Wilhelm Conrad Röntgen und die Geschichte der Röntgenstrahlen*, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg 1959.
2. Sir William Arbuthnot Lane, *The Operative Treatment of Fracture*, The Medical Publishing Company, London 1905.
3. F. Povacz, *Geschichte der Unfallchirurgie*, Springer 2000.
4. J. P. Hoguet - Retrieved 12 October 2013 from A. M. Jungmann, "X-rays: Samaritans of war" in Waldemar Kaempffert, Ed., *The Book of Modern Marvels*, Leslie Judge Co., New York, p. 172 on Google Books.
5. Edwin J. Houston - Retrieved December 22, 2014 from Edwin J. Houston, "Elementary Electricity Ch. 13: The X-rays" in *Popular Electricity* magazine, Popular Electricity Publishing Co., Chicago, Illinois, Vol. 2, No. 1, May 1908, p. 6, fig. 87 on Google Books.

6. Απαιτήσεις της ΕΕΑΕ για τα συστήματα Επεμβατικής Ακτινολογίας: http://eeae.gr/index.php?fvar=html/president/_law_radprotection3#310

7. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mobile_X-ray_image_intensifier.JPG Mobile X-ray image intensifier.

8. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:CArmDoseProfiles.jpg Relative Dose Profiles around a classical C-Arm system.

9. https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/07/Hybrid_operating_theatre_gemelli_rome.jpg Hybrid operating room for cardiovascular surgery at Agostino Gemelli University Polyclinic in Rome.

10. Steven D. Allen et al., "The breast lesion excision system (BLES): a novel technique in the diagnostic and therapeutic management of small indeterminate breast lesions?", *Eur Radiol* (2011), 21, 919-924. http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00330-010-2000-7#page-1

11. http://intactmedical.com/patients.html Intact surrounds and excises the entire imaged abnormality using radiofrequency (RF) technology in a single 10-second capture.

12. http://www.aheconline.com/SBBPart1.pdf "Intact:Stereotactic Breast Biopsy with a Biopsy Gun".

13. http://www.iatronet.gr/ygeia/xeiroyrgiki/article/7258/nea-methodos-viopsias-mastoy-xwris-xeiroyrgeio.html

14. http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/moreinformation/breastcancerearlydetection/breast-cancer-early-detection-a-c-s-recs-m-r-i Breast magnetic resonance imaging.

15. http://rsna.org/uploadedImages/RSNA/Content/News/NewsArticle/2012/September/ABUS_Patient.png Automated Breast Ultrasound has Potential for Widespread Use.

16. https://www.google.gr/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=0CAcQjRxqFQoTCKuLr5XjlMgCFQFZGgodtEIBKw&url=http%3A%2F%2Fwww.riversideonline.com%2Fhealth_reference%2FTest-Procedure%2FMY00300.cfm&psig=AFQjCNHnF2gprwROD97H_S9QG2p_k4a2Sg&ust=1443353530376393 Breast MRI images, Mayo Clinic Health Library.

17. http://www.mayoclinic.org/tests-procedures/breast-biopsy/multimedia/ultrasound-guided-breast-biopsy/img-20007415

18. http://www.jaypeejournals.com/eJournals/ShowText.aspx?ID=2326&Type=FREE&TYP=TOP&IN=_eJournals/images/JPLOGO.gif&IID=192&isPDF=NO Surgeon-performed Ultrasound-guided Needle Biopsy of the Thyroid.

19. http://medistim.com/transit-time-flow-measurement-ttfm-and-ultrasound-imaging-products-for-intraoperative-use/transit-time-flow-measurement-and-doppler-probes/high-frequency-imaging-probe/ Medistim L15 High-Frequency Imaging Probe.

20. B. A. J. Angelsen, J. Hoem, S. Dørum, J. Chapman, E. Grube, U. Gerckens, C. A. Visser, J. "Vandenbogaerde, High-Frequency Annular Array Transesophageal Probe for High-Resolution Imaging and Continuous Wave Doppler Measurements, Chapter", *Transesophageal Echocardiography*, pp 13-20, Springer. http://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-642-74257-6_2

21. Πολιτική για τη Χρήση Κινητών Ακτινογραυικών Συστημάτων, Γ.Ν. Λευκωσίας, Μάρτιος 2009.

22. A. Papathymiou, G. Fotiadis, C. Housein, G. Manousaridis, B. Spyropoulos**, "**A status report on ongoing quality assurance measurements in contemporary Radiology", pp 59-68 Vol. 9-4/2014 http://e-jst.teiath.gr/triantaepta_teuxos.htm

23. B. Spyropoulos, G. Manousaridis, A. Papathymiou, "A high-resolution Schottky CdTe detector based spectrometric determination method of the kilovoltage applied to dental X-ray tubes", *IFMB Proceedings* (EMBEC November 23-28, 2008, Antwerp, Belgium), Springer, 2008, Vol. 22, pp.1479-1483.

24. http://www.sccm.org/Education-Center/Ultrasound/Pages/default.aspx Critical Care Ultra-sound, Society of Critical Care Medicine (SCCM).

25. G. Angelopoulos, C. Tsigkas, A. Tzavaras, B. Spyropoulos. "Digital Multiplexer upported scanning Data Collection Method to be employed in Electrical Impedance Tomography simulation measurements", *On-line Proceedings (EPOS) of the 9th Annual Scientific Meeting of the European Society of Cardiac Radiology* (ESCR 2010), Prague, Czech Republic, October 28-30, 2010.

26. P. Afentoulidis, A. Tzavaras, B. Spyropoulos, "Development status of a low cost system quasi-visualizing pathological alteration of the lungs based on their acoustic response modification", *On-line Proceedings (EPOS) of the 10th Annual Scientific Meeting of the European Society of Cardiac Radiology* (ESCR 2011), Amsterdam NL, October 27-29, 2011.

27. http://www.medical.philips.com/main/education/ultrasound/emergency_medicine_cc/ Critical care & emergency medicine ultrasound education, Philips Medical.

28. http://med.stanford.edu/criticalcare/fellowships/ultrasound.html Training in TTE echo-cardiography is provided each year with a 4 week course taught by Stanford cardiologists.

Κριτήρια αξιολόγησης

Κριτήριο αξιολόγησης 1

Αναφέρατε 3 διαφορετικούς τύπους Ακτινολογικών τύπου C-arm.

Απάντηση/Λύση

- Τυπικό αναρτημένο από την οροφή Ακτινολογικό τύπου C-arm.
- Τυπικό επιδαπέδιο Ακτινολογικό τύπου C-arm.
- Ψηφιακό Ακτινολογικό τύπου C-arm, επιδαπέδιο ή αναρτημένο.

Κριτήριο αξιολόγησης 2

Αναφέρατε 3 διαφορετικούς τύπους Αγγειογραφικών Ακτινολογικών Συστημάτων.

Απάντηση/Λύση

- Αναρτημένο από την οροφή Αγγειογραφικό Ακτινολογικό ενός επιπέδου.
- Επιδαπέδιο Αγγειογραφικό Ακτινολογικό ενός επιπέδου.
- Αγγειογραφικό Ακτινολογικό δύο επιπέδων.

Κριτήριο αξιολόγησης 3

Αναφέρατε 3 μεθόδους απεικονιστικής εξέτασης Μαστού.

Απάντηση/Λύση

- Αναλογική ή ψηφιακή Μαστογραφία .
- Υπερηχογράφημα Μαστού.
- Εξέταση μαστού με MRI.

Κεφάλαιο 11: Ηλεκτρονικά Αρχεία και υποστήριξη λήψης Ιατρικής Απόφασης στα ΤΕΠ στις ΜΕΘ και στα Χειρουργεία

Σύνοψη

Στο παρόν κεφάλαιο θα καλυφθούν τα ακόλουθα θέματα:

- *Διαγνωστικός Συλλογισμός και Λήψη Ιατρικής Απόφασης.*
- *Διαδικτυακά Ιατρικά Αρχεία: Ολοκληρωμένη διαχείριση Πληροφοριών και Τεχνολογίας.*
- *Εργαστηριακά Συστήματα Πληροφοριών.*
- *Συστήματα Αρχειοθέτησης και Επικοινωνίας Ιατρικών Εικόνων.*
- *Χειρουργική, Επεμβατική και Ιατρική Ρομποτική ολοκληρωμένες με Υπολογιστές.*
- *Πληροφοριακά Συστήματα Ανάκτησης Ιατρικής Πληροφορίας.*
- *Ομοειδείς Διαγνωστικές Ομάδες (DRGs) και Κλειστά Ενοποιημένα Νοσήλεια (ΚΕΝ).*
- *Συστήματα Καταγραφής Κατανάλωσης Πόρων και Προσδιορισμού Κόστους Ιατρικών και Διαχειριστικών Διαδικασιών στο σύγχρονο Νοσοκομείο.*
- *Διατάξεις Βιοϊατρικής Τεχνολογίας και Λογισμικού για την υποστήριξη της κατ' οίκον Νοσηλείας.*
- *Mobile Health: Δημιουργώντας την 5G Mobile-Health.*

11.1. Διαγνωστικός Συλλογισμός και Λήψη Ιατρικής Απόφασης

Η αφετηρία του διαγνωστικού συλλογισμού: Οι παραδοχές, η ταξινόμηση και οι μέθοδοι που εμπλέκονται στη διαγνωστική και θεραπευτική διαδικασία, καθορίζονται από το ισχύον κάθε εποχή θεωρητικό μοντέλο της νόσου. Οι σύγχρονες διαγνωστικές διαδικασίες συνδέονται στενά με τη χρήση της βιοϊατρικής τεχνολογίας. Συνίστανται δε, στη συλλογή και επεξεργασία πληροφοριών (δεδομένων της κλινικής εξέτασης, in vitro εργαστηριακών παραμέτρων, βιοσημάτων, ιατρικών εικόνων κλπ.) και την αξιολόγηση μέσω αυτών, του συγκεκριμένου ασθενούς. Η μεθοδολογική προσέγγιση ενός διαγνωστικού συλλογισμού, απαιτεί τη σύγκριση [1]:

- Ενός συνόλου δεδομένων, τα οποία έχουν συλλεχθεί από τον ασθενή και αναπαριστούν την κατάστασή του.
- Ενός ομοίου συνόλου αναφοράς δεδομένων, τα οποία αναπαριστούν την κανονική κατάσταση.
- Η διαφορά των δύο συνόλων αποτελούν το σύνολο των συμπτωμάτων του ασθενούς, το οποίο οδηγεί στην επιτυχή διαφορική διάγνωση, η οποία και αποτελεί τον γνωσιο-θεωρητικό πυρήνα της Ιατρικής.

Υπάρχουν μια σειρά από Λανθάνουσες Παραδοχές στη «θεωρία» μας. Πρώτον, ότι η Νόσος εκδηλώνεται μέσω μιας σειράς αλλοιώσεων μορφολογικών και λειτουργικών χαρακτηριστικών, τα οποία αναμένεται να εμφανισθούν μέσω των δεδομένων της κλινικής εξέτασης, των βιοχημικών παραμέτρων, των βιοσημάτων, των ιατρικών εικόνων. Δεύτερον, ότι υπάρχει μια καλώς ορισμένη περιοχή διακύμανσης των βιολογικών δεδομένων, η οποία αντιστοιχεί εμπειρικά σε μία φυσιολογική κατάσταση. Τέλος, ότι τα δεδομένα τα οποία υπερβαίνουν αυτήν την περιοχή διακύμανσης υποδεικνύουν μη φυσιολογική κατάσταση του ατόμου.

Μια πολύ σημαντική παραδοχή είναι ότι η ανίχνευση ενός επαρκούς συνόλου διαταραγμένων δεδομένων, επιτρέπει την εξαγωγή συμπεράσματος, για την παρουσία μιας συγκεκριμένης Νόσου, η οποία προκαλείται από τους ίδιους παθογόνους παράγοντες, οι οποίοι έχουν παρατηρηθεί να προκαλούν τις ίδιες ή παρόμοιες διαταραχές (συμπτώματα), σε μια περίπτωση αναφοράς.

Οι παραδοχές αυτές δεν ισχύουν πάντα και συχνά είναι δύσκολο ή και αδύνατο να πληρούνται, κυρίως λόγω του τεράστιου αριθμού σχετικών παραμέτρων. Όμως, η διαγνωστική διαδικασία μπορεί να ολοκληρωθεί επιτυχώς, γιατί η τυχόν έλλειψη πληροφοριών, αντικαθίσταται από τη λεγόμενη «διαγνωστική αίσθηση», την οποία αναπτύσσει ο ιατρός. Αυτή βασίζεται στην εμπειρία του και στην υπόθεση της ομοιογένειας και της κανονικότητας των φαινομένων. Το βήμα από την διάγνωση στην αγωγή βασίζεται στην προσδοκία, ότι το σώμα συμπεριφέρεται με τον ίδιο τρόπο, κάτω από όμοιες περιστάσεις.

Η συζήτηση αυτή προϋποθέτει την ύπαρξη μιας «ιδιότητας» ορισμένων ατόμων, στην οποία θα αναφερόμαστε με τον όρο «Ιατρική Αυθεντία» (medical expertise). Η «ιδιότητα» αυτή περιλαμβάνει:

- Ταξινομημένες ιατρικές πληροφορίες (γνώση).
- Κριτήρια λογικής αποτίμησης συλλογισμών.
- Κανόνες επιλογής που επιτρέπουν την κατάλληλη χρήση της αποκτηθείσης γνώσης.
- Σημαντική συνιστώσα της Ιατρικής Αυθεντίας αποτελεί η αναφερθείσα διαγνωστική αίσθηση.

Κεντρικό ερώτημα της σύγχρονης Τεχνολογικής Έρευνας στην Ιατρική, είναι το κατά πόσον η «Ιατρική Αυθεντία» [2] μπορεί να τυποποιηθεί και να μεταφερθεί σε ένα κατάλληλο σύστημα. Αυτή η μεταφορά πρέπει να ικανοποιεί ορισμένες προϋποθέσεις και να διαθέτει:

- Μια Βάση Ιατρικής Γνώσης, κωδικοποιημένης και ταξινομημένης κατάλληλα.
- Αλγορίθμους μαθηματικής ερμηνείας των ιατρικών κριτηρίων αποτίμησης και επιλογής.
- Ενσωματωμένη, ει δυνατόν, «διαγνωστική αίσθηση».

Υποδείγματα συλλογισμών: Οι διάφορες πλευρές της επεξεργασίας ιατρικών δεδομένων, οικοδομούνται ως υποδείγματα συλλογισμών που επιτρέπουν στη διάταξη να κάνει συνεπαγωγές και να καταλήξει σε συμπεράσματα. Ένα τέτοιο υπόδειγμα μπορεί να εκφρασθεί σε μια γενικευμένη μορφή, με μια συνάρτηση:

$$F = F\{f_1(x_1 \ , x_1 \ , \dots x_{1n}), f_2\,(x_2 \ , x_2 \ , \dots x_{2n}), \dots f_k\,(x_{m1}, x_{m2}, \dots x_m \ )\}$$

όπου οι συναρτήσεις f_1, f_2 , …, f_n περιγράφουν το Ιστορικό, τα Κλινικά Ευρήματα, τα Βιοσήματα, τα in vitro Εργαστηριακά και τα Απεικονιστικά Ευρήματα του ασθενούς.

Στην Αιτιοκρατική προσέγγιση διαφορετικά σύνολα τιμών των μεταβλητών $\mathbf{x_{ij}}$ των διαφόρων συναρτήσεων f_1, f_2, …, f_n, οδηγούν σε διαφορετικές τιμές της συνάρτησης F και συνεπώς, σε διαφορετικές προτάσεις, στο Σύστημα Υποστήριξης της διαδικασίας Λήψης Ιατρικής Απόφασης. Η εφαρμογή αυτής της αιτιοκρατικής προσέγγισης περιορίζεται από τον πολύ-παραμετρικό χαρακτήρα του ανθρώπινου οργανισμού και τον μεγάλο αριθμό των απαραιτήτων παραμέτρων, σε εφαρμογές με μικρό αριθμό μεταβλητών (π.χ. Σύστημα εξομοίωσης βιο-ανάδρασης Γλυκόζης - Ινσουλίνης).

Στη Στατιστική προσέγγιση συγκεκριμένα σύνολα τιμών ορισμένων παραμέτρων, καθορισμένου αριθμού των συναρτήσεων f_1, f_2, …, f_n είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν, ώστε να δώσουν το λεγόμενο πιθανό θεωρητικό υπόδειγμα προσέγγισης. Δημιουργούνται στοχαστικές συναρτήσεις, οι οποίες, βάσει ενός μοντέλου μεταφοράς πιθανότητας υπό όρους (Bayes), οδηγούν στον υπολογισμό της συνολικής πιθανότητας:

$$\Pi = \Pi\,(F)$$

ενός διαγνωστικού συμπεράσματος. Βασικό πρόβλημα η υπολειπόμενη αβεβαιότητα για τον εξατομικευμένο ασθενή (π.χ. Κάπνισμα, HDL, CHOL, Υπέρταση κλπ, και πρόβλεψη εμφράγματος).

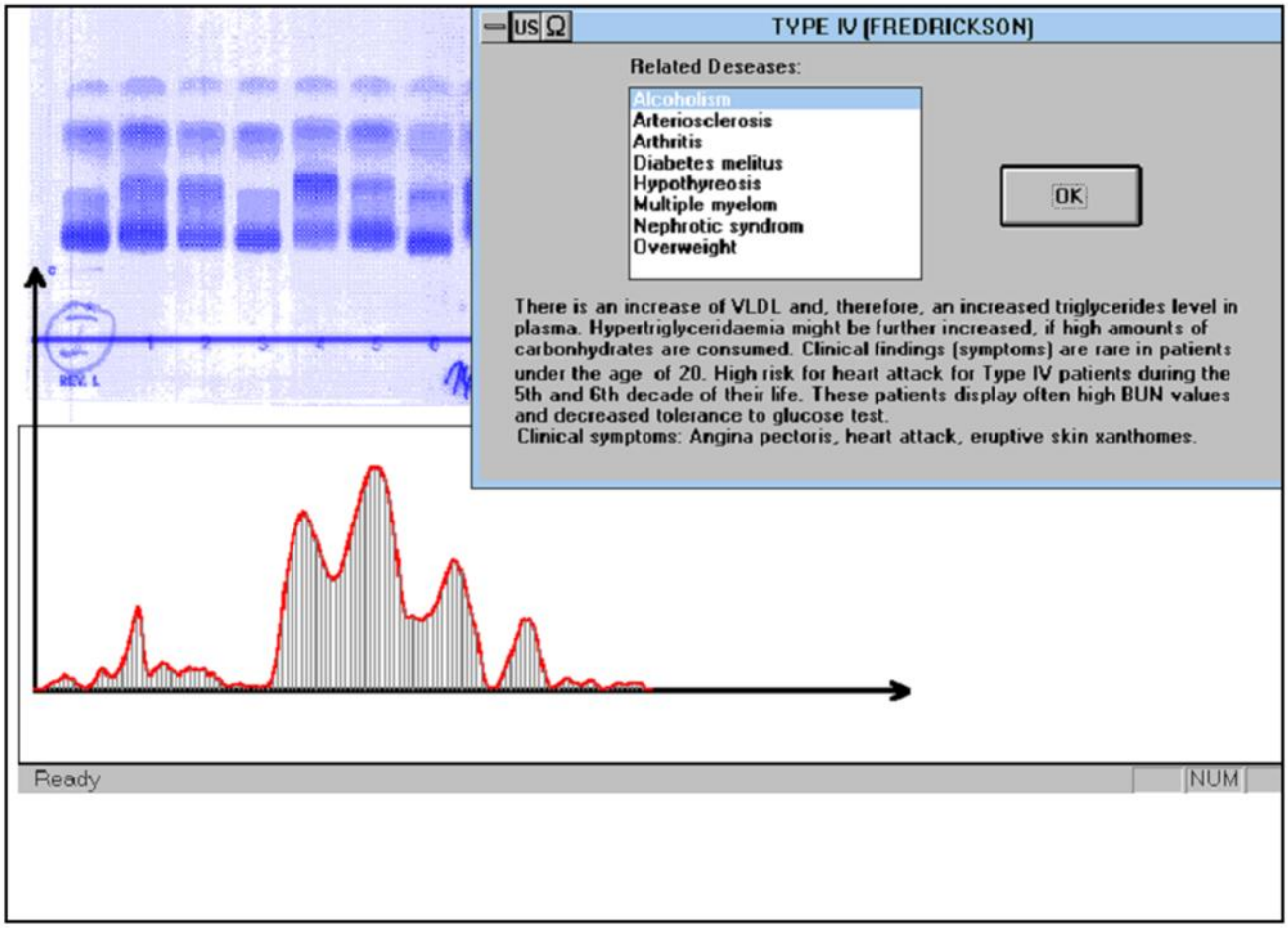
Στην Περιπτωσιολογική προσέγγιση (Case based Reasoning, CBR), η συνάρτηση F και οι συνιστώσες της συγκρίνονται με έναν αριθμό περιπτώσεων, οι οποίες έχουν ήδη αξιολογηθεί από ειδικούς. Ο αριθμός των περιπτώσεων μπορεί να αυξάνει συνεχώς, καθώς το σύστημα «μαθαίνει», σχηματίζοντας μια «Βάση Γνώσης».

Μπορεί να ορισθεί μιά «μετρική» || ||, για τη σύγκριση της υπό εξέταση περίπτωσης, με τις προϋπάρχουσες. Βάσει αυτής της μετρικής, η περίπτωση η οποία προσεγγίζει περισσότερο την αντίστοιχη υπό εξέταση, επιλέγεται και αποτελεί τη βάση της πρότασης διάγνωσης και αγωγής:

$$\left\|F_x - F_j\right\| \ \rightarrow \ 0$$

όπου j = 1,2, …k, και k ο αριθμός των αποτιμηθεισών και αποθηκευμένων περιπτώσεων.

Ο τελεστής || || ορίζεται κατά περίπτωση σε κάθε σύστημα, και θέτει εμμέσως τα όρια της εφαρμογής. Απαιτείται η δυνατότητα ενσωμάτωσης της εμπειρίας και της «διαγνωστικής αίσθησης» πολλών ειδικών.



Εικόνα 11.1 *Οθόνη ενός συστήματος αυτόματης Αξιολόγησης gel Η/Φ Λιποπρωτεϊνών [3]. Ανάλογες εφαρμογές έχουν εφαρμοσθεί σε άλλα Ιατρικά πεδία [4]-[6].*

Στη Μαθηματική επεξεργασία του παραδείγματος ενός συστήματος αυτόματης Αξιολόγησης gel Ηλεκτροφόρησης (Η/Φ) Λιποπρωτεϊνών, για κάθε καμπύλη Οπτικής Πυκνότητας k, του ασθενούς j, σχηματίζεται ένα «διαγνωστικό διάνυσμα»:

$$d_j = d_j\,(a_{1j}, a_{2j}, \dots, a_k)$$

Το διάνυσμα αυτό συγκρίνεται προς τα αντίστοιχα «διανύσματα αναφοράς»:

$$D_i = D_i\,(a_{1i}, a_{2i}, \dots, a_k),\ i = 1,2,\dots,m$$

τα οποία αποτελούν μια διαρκώς διευρυνόμενη Βάση Γνώσης Αναφοράς (Reference Knowledge Base), η οποία περιέχει ήδη διαγνωσμένες περιπτώσεις. Ως διαγνωστικό σχόλιο προτείνεται αυτό που αντιστοιχεί στο διάνυσμα αναφοράς, για το οποίο ελαχιστοποιείται μια κατάλληλη μετρική M :

$$M(d_j - D_i) = m \quad , i = 1,2,\dots,m$$

Η μέθοδος εξαγωγής διαγνωστικού συμπεράσματος βασίζεται στη σύγκριση περιπτώσεων (Case Based Reasoning) και το σύστημα «εκπαιδεύεται» βαθμιαία, καθώς διευρύνεται η Βάση Γνώσης με νέες διαγνωσμένες περιπτώσεις. Όσον αφορά στις επιπτώσεις της εισαγωγής των συστημάτων αυτών στην Κλινική Πράξη, το μοντέλο συλλογισμού με βάση τις περιπτώσεις, επιτρέπει μια ευέλικτη προσέγγιση στη διάγνωση και τονίζει τις ατομικές πλευρές της αγωγής.

Τα συστήματα αυτά προφανώς δεν υποκαθιστούν τον θεράποντα ιατρό, αλλά του δίνουν την δυνατότητα να αφιερώσει περισσότερο χρόνο στην προσωπικότητα, στον χαρακτήρα και στις ιδιομορφίες

κάθε ασθενούς, πλευρές που είναι αδύνατον να κωδικοποιηθούν και να περιγραφούν από έναν αλγόριθμο. Τα όρια και οι επιπτώσεις τέτοιων συστημάτων θα θιγούν ενδεικτικά εν συνεχεία, για ορισμένα βασικά τμήματα του σύγχρονου Νοσοκομείου.

11.2. Διαδικτυακά Ιατρικά Αρχεία: Ολοκληρωμένη διαχείριση Πληροφοριών και Τεχνολογίας

Ιστορική Αναδρομή: Αφότου οι επιστήμονες ανέπτυξαν τους πρώτους ψηφιακούς υπολογιστές στη δεκαετία του ’40, η κοινωνία θεώρησε ότι αυτές οι νέες μηχανές θα χρησίμευαν σύντομα, συνήθως ως συσκευές μνήμης, που βοηθούν τους υπολογισμούς και την ανάκτηση πληροφοριών. Μέσα στην επόμενη δεκαετία, οι εργαζόμενοι στον ιατρικό κλάδο είχαν αρχίσει να ενημερώνονται για τα δραματικά αποτελέσματα που θα είχε στην ιατρική πρακτική η νέα αυτή τεχνολογία. Περισσότερο από πέντε δεκαετίες αργότερα, ιστορίες σχετικά με την «επανάσταση πληροφοριών» γεμίζουν τις εφημερίδες και τα περιοδικά, και τα σημερινά παιδιά χρησιμοποιούν τους υπολογιστές για μελέτη και ψυχαγωγία.

Πολλοί επισημαίνουν ότι το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης καθυστερεί να εκμεταλλευτεί την τεχνολογία πληροφοριών και τις μοναδικές πρακτικές και στρατηγικές λειτουργίες της, ώστε να την ενσωματώσουν αποτελεσματικά στο περιβάλλον εργασίας. Εντούτοις, οι τεράστιες τεχνολογικές πρόοδοι των τελευταίων δύο δεκαετιών, οι νέες μέθοδοι και αλληλεπιδράσεις μέσω του Διαδικτύου κλπ. έχουν διευρύνει τη χρήση των υπολογιστών από τον ιατρικό κλάδο και τους άλλους εργαζομένους στο χώρο της Υγείας.

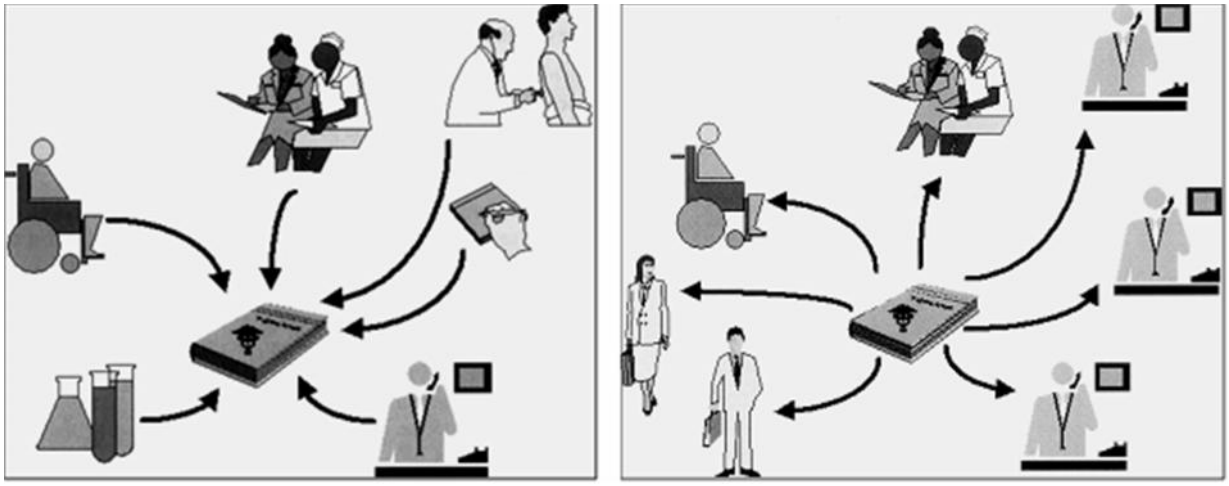
Ένας νέος κόσμος αναδύεται και ωθεί σε αλλαγές σχεδόν σε όλα τα διεθνή συστήματα υγειονομικής περίθαλψης. Ο προγραμματισμός στο περιβάλλον Υγειονομικής Περίθαλψης του εικοστού πρώτου αιώνα απαιτεί βαθύτερη κατανόηση του ρόλου της Βιοϊατρικής Τεχνολογίας σε συνδυασμό με τις διαδικασίες λήψης Ιατρικής Απόφασης, σε κομβικά ζητήματα, όπως είναι το ζήτημα των Ηλεκτρονικών Αρχείων Υγείας (EHRs). Οι Δημόσιες οργανώσεις Υγειονομικής Περίθαλψης διαπιστώνουν ότι δεν έχουν συστήματα που να επιτρέπουν τον στρατηγικό προγραμματισμό τους και την καλύτερη διαχείρισή τους, εντός του νέου ανταγωνιστικού περιβάλλοντος. Στο παρελθόν, τα Διοικητικά και Οικονομικά στοιχεία ήταν αρκετά για έναν τέτοιο προγραμματισμό, αλλά τα Κλινικά στοιχεία είναι τώρα επίσης αναπόδραστο μέρος μιας ανάλυσης για τον στρατηγικό προγραμματισμό. Οι ανεπάρκειες που συνδέονται με τη χρήση των σε χαρτί ιατρικών αρχείων έχουν γίνει περισσότερο σαφείς και ειδικά η ανεπαρκής πρόσβαση στις κλινικές πληροφορίες είναι ένα από τα κύρια εμπόδια που αντιμετωπίζουν οι νοσοκομειακοί γιατροί στην προσπάθειά τους να αυξηθεί η ποιότητα και η αποδοτικότητα του νοσοκομείου τους.

Το ιατρικό αρχείο σε χαρτί είναι ανεπαρκές για την ικανοποίηση των αναγκών της σύγχρονης Ιατρικής. Προέκυψε στο δέκατο ένατο αιώνα ως ιδιαίτερα εξατομικευμένο «σημειωματάριο εργαστηρίων» που οι νοσοκομειακοί γιατροί μπορούσαν να καταγράψουν τις παρατηρήσεις και τα σχέδιά τους, έτσι ώστε να μπορούν να ανακαλούν τις λεπτομέρειες τις σχετικές με κάθε ασθενή. Δεν προβλέπονταν το αρχείο να υποστηρίζει την επικοινωνία μεταξύ διαφόρων παρόχων φροντίδας, και υπήρχαν πολύ λίγα στοιχεία στις σελίδες του. Το αρχείο που ικανοποιούσε τις ανάγκες των νοσοκομειακών γιατρών έναν αιώνα πριν δεν μπορούσε να προσαρμοσθεί στις νέες απαιτήσεις της ιατρικής και γενικότερα της υγειονομικής περίθαλψης και έχει αλλάξει. Είναι πολύ συχνή για τους επαγγελματίες υγείας η δυσκολία στη λήψη των πληροφοριών, είτε για ένα συγκεκριμένο ασθενή, είτε για ένα ζήτημα σχετικό με τη διαχείριση του περιστατικού του.

Με τις αυξανόμενες πιέσεις για να ενισχυθεί η κλινική παραγωγικότητα, οι επαγγελματίες υγείας απαιτούν πιο αξιόπιστα συστήματα που να παρέχουν ευχερή πρόσβαση στις πληροφορίες που χρειάζονται. Παρά την προφανή ανάγκη για ένα θεμελιακά νέο τρόπο αρχειοθέτησης, οι περισσότερες απόπειρες προσπαθούν απλώς τη μεταφορά της παραδοσιακής δομής σε ένα χωρίς χαρτί, βασισμένο σε υπολογιστή κλινικό αρχείο. Συνεπώς το ερώτημα: «Τι είναι ένα αρχείο υγείας στο σύγχρονο κόσμο και ποια είναι τα διαθέσιμα προϊόντα και συστήματα που αντιστοιχούν στις σύγχρονες έννοιες και ανάγκες;» παραμένει ανοιχτό.

Τα εμπορικά διαθέσιμα Ιατρικά Ηλεκτρονικά Αρχεία (EHR). Οι επιχειρήσεις προσφέρουν διάφορα προϊόντα ιατρικών αρχείων, όμως οι «συσκευασίες» σπάνια ικανοποιούν το πλήρες φάσμα αναγκών στις σύνθετες συνθήκες της σύγχρονης υγειονομικής περίθαλψής μας. Μόλις συλλεχθούν οι πληροφορίες στο παραδοσιακό ιατρικό έγγραφο αρχείο, μπορούν να παρασχεθούν σε μια ευρεία ποικιλία των δυνητικών χρηστών του διαγράμματος. Αυτοί οι χρήστες περιλαμβάνουν τους προσφέροντες ιατρικές υπηρεσίες, τους ασθενείς, αλλά και μια ευρεία ομάδα δευτερευόντων χρηστών, οι οποίοι ενδιαφέρονται για τις πληροφορίες του αρχείου,

αλλά δεν εμπλέκονται στην άμεση φροντίδα του ασθενούς. Διάφορες ειδικότητες εμπλέκονται εμμέσως στη φροντίδα του ασθενούς και αλληλεπιδρούν μεταξύ τους. Οι μηχανισμοί και οι πληροφορίες για τα ιατρικά αρχεία προκύπτουν από ένα σύνολο διαδικασιών που ποικίλλουν συχνά ουσιωδώς ανάμεσα σε διάφορους φορείς και συνθήκες παροχής φροντίδας. Ενώ παραδοσιακά το περιεχόμενο του εγγράφου αρχείου είχε οργανωθεί χρονολογικά, δημιουργώντας ένα σοβαρό περιορισμό στην ανεύρεση ενός συγκεκριμένου τμήματος των πληροφοριών, για να είναι χρηστικό το σύγχρονο σύστημα αρχείων πρέπει να εξασφαλίζει εύκολη πρόσβαση στα αναγκαία στοιχεία, μεταξύ όλων των εν δυνάμει χρηστών του αρχείου, ακόμα και αυτών που δεν εμπλέκονται αμέσως στη φροντίδα του συγκεκριμένου ασθενούς, τη συγκεκριμένη στιγμή [7].



Εικόνα 11.2 *Η εισροή δεδομένων στο Ιατρικό Αρχείο και τα δεδομένα εξόδου από αυτό [7].*

Οι Ολοκληρωμένοι Κλινικοί Τερματικοί Σταθμοί υποστηρίζουν:

- Πρώτον, τα κλινικά θέματα, εκθέτοντας τα αποτελέσματα των δοκιμών, επιτρέποντας την άμεση τοποθέτηση των εντολών από τους νοσοκομειακούς γιατρούς, διευκολύνοντας την πρόσβαση στις ιατρικές εκθέσεις, τις εφαρμογές της τηλεϊατρικής ή τη λήψη ιατρικής απόφασης.
- Δεύτερον, τα διοικητικά και οικονομικά θέματα, όπως ο εντοπισμός των ασθενών μέσα στο νοσοκομείο, η διαχείριση υλικών, υποστηρικτικές λειτουργίες προσωπικού, η διαχείριση της μισθοδοσίας, τον αυτοματισμό γραφείου που παρέχει την πρόσβαση στους υπολογισμούς με λογιστικό φύλλο (spreadsheet), τους επεξεργαστές κειμένου κλπ.
- Τρίτον, την έρευνα μέσω της ανάλυσης των περιστατικών που συνδέονται με τις διάφορες διεργασίες και διαδικασίες, την εξασφάλιση της ποιότητας των κλινικών δοκιμών για την εφαρμογή διάφορων πρωτοκόλλων, την πρόσβαση σε ψηφιακές βιβλιοθήκες για την βιβλιογραφική αναζήτηση, την πρόσβαση σε βάσεις δεδομένων πληροφοριών φαρμάκων, και άλλα.

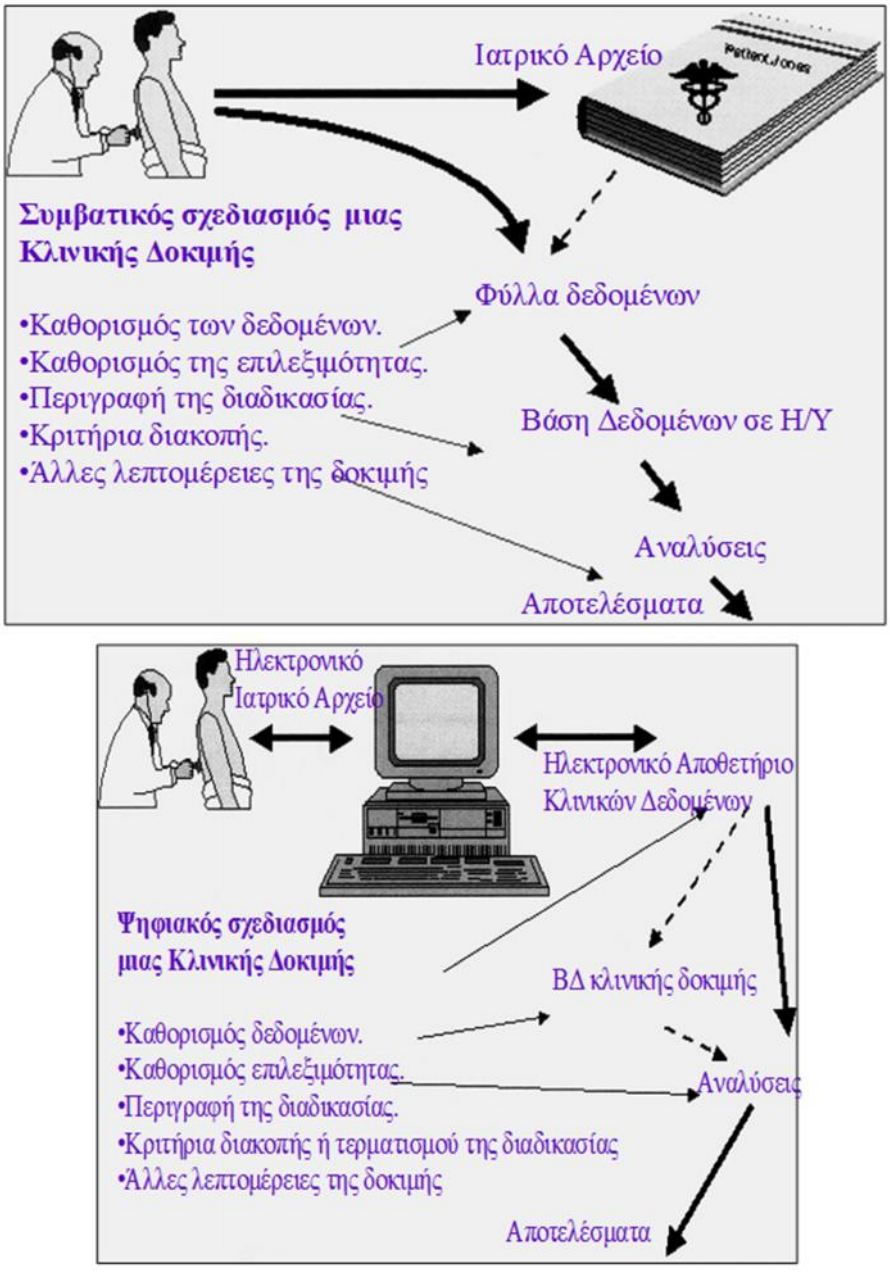
Η βασική ιδέα, εντούτοις, του εξελισσόμενου κλινικού τερματικού σταθμού βρίσκεται εστιασμένη στο Ηλεκτρονικό Ιατρικό Αρχείο σε μια νέα δομή και μορφή:

- Ηλεκτρονικός.
- Προσιτός μέσω του Διαδικτύου.
- Εμπιστευτικός και ασφαλής.
- Αποδεκτός από τους νοσοκομειακούς γιατρούς και τους ασθενείς
- Ενσωματωμένος με άλλους τύπους προσθέτων πληροφοριών.

Κατά συνέπεια, το βασισμένο σε υπολογιστή ιατρικό αρχείο πρέπει να αντιμετωπίζεται όχι ως αντικείμενο, ή προϊόν, αλλά μάλλον ως η δυναμική έκφραση σε κάποια χρονική στιγμή, ενός συνόλου διαγνωστικών και θεραπευτικών διαδικασιών, που μπορεί να πραγματοποιήθηκαν ή να εξελίσσονται, ακόμη και σε διαφορετικό κάθε φορά σημείο. Ένα σημαντικό πλεονέκτημα του ηλεκτρονικού αρχείου αποτελεί η υποστήριξη των κλινικών δοκιμών και πειραμάτων στα οποία τα στοιχεία από τις συγκεκριμένες αλληλεπιδράσεις σε ασθενείς συγκεντρώνονται και αναλύονται προκειμένου να αποκτηθεί γνώση για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα νέων φαρμάκων ή άλλων θεραπειών ή και διαγνωστικών δοκιμών. Οι ερευνητές στην κλινική ιατρική ιδιαίτερα στη χώρα μας, περιορίζονται σήμερα από τις χρονοβόρες σε μεγάλο

βαθμό «χειρωνακτικές» μεθόδους για να συλλέγουν τα απαραίτητα στοιχεία για τις κλινικές δοκιμές. Η χρήση Ηλεκτρονικών Αρχείων Υγείας (EHRs) προσφέρει πολλά πλεονεκτήματα σε αυτούς που διεξάγουν την κλινική έρευνα, μια δραστηριότητα χρονοβόρα, εντατική, με σοβαρά ενδεχόμενα σφάλματος που συνδέονται με τα τυχαιοποιημένα ερευνητικά πρωτόκολλα.

Τα στοιχεία που απαιτούνται για μια μελέτη μπορούν να προκύψουν άμεσα από την χρήση Ηλεκτρονικών Αρχείων Υγείας, συνδυάζοντας κατά συνέπεια, την συλλογή ερευνητικών δεδομένων με την τήρηση κλινικών αρχείων. Επίσης, το περιβάλλον Ηλεκτρονικών αρχείων μπορεί να εξασφαλίσει τη συμμόρφωση με ένα ερευνητικό πρωτόκολλο, επισημαίνοντας σε ένα νοσοκομειακό γιατρό ότι ένας ασθενής είναι επιλέξιμος για μια κλινική μελέτη, αλλά και να διαχειρισθεί με συνέπεια τα διαθέσιμα στοιχεία για κάθε ασθενή και του πρωτοκόλλου μιας μελέτης. Βλέπουμε επίσης την ανάπτυξη των νέων εργαλείων λογισμικού για τα πρωτόκολλα κλινικών δοκιμών, που μπορούν να εξασφαλίσουν ότι τα κλινικά και άλλα δεδομένα των ασθενών που απαιτούνται για τη συγκεκριμένη κλινική δοκιμή, θα είναι συμβατά με τον τοπικό υπολογιστικό σύστημα Ηλεκτρονικών Αρχείων.



Εικόνα 11.3 *Συμβατικός και Ψηφιακός σχεδιασμός μιας Κλινικής Δοκιμής [7].*

Αν και οι σύγχρονες κλινικές δοκιμές χρησιμοποιούν συνήθως τα συγκροτήματα ηλεκτρονικών υπολογιστών για την αποθήκευση και την ανάλυση στοιχείων, η συγκέντρωση των ερευνητικών στοιχείων γίνεται συχνά και με το χέρι. Οι γιατροί που φροντίζουν τους ασθενείς που εγγράφονται στις δοκιμές καλούνται συχνά να συμπληρώσουν ειδικά δελτία για τη μεταγραφή των δεδομένων στις βάσεις των υπολογιστών. Εναλλακτικά, χρησιμοποιείται λογισμικό διαχείρισης δεδομένων για να αφαιρεθούν κάποια στοιχεία σχετικά με την ταυτότητα κλπ. του ασθενούς από το παραδοσιακό έγγραφο αρχείο. Οι δοκιμές έχουν ως σκοπό γενικά να καθορίσουν τα στοιχεία που απαιτούνται και τις μεθόδους για την ανάλυση, αλλά συχνά η διαδικασία συλλογής πρωτογενών στοιχείων εξακολουθεί να γίνεται χειρωνακτική μέθοδο στο σημείο κλινικής φροντίδας του ασθενούς.

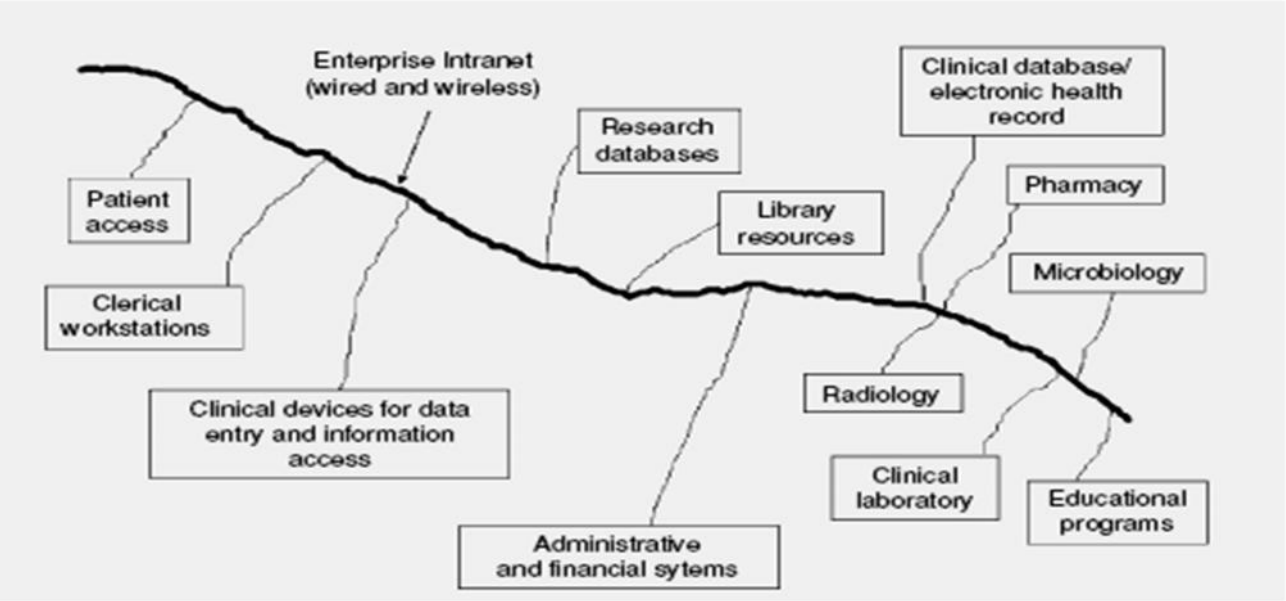
Με την εισαγωγή των βασισμένων σε υπολογιστή συστημάτων αρχείων ασθενών, η συλλογή των ερευνητικών στοιχείων για τις κλινικές δοκιμές μπορεί να γίνει μέρος της διαδικασίας της φροντίδας των ασθενών. Τα ερευνητικά δεδομένα μπορούν να αναλυθούν άμεσα από το αποθετήριο κλινικών δεδομένων, ή μπορεί να δημιουργηθεί μια δευτερεύουσα ερευνητική βάση δεδομένων, με τη μεταφόρτωση των πληροφοριών από τα σε απευθείας σύνδεση (on-line) αρχεία ασθενών. Με αυτόν τον τρόπο, η διά χειρός διαδικασία αποβάλλεται εντελώς. Επιπλέον, η αλληλεπίδραση του ιατρού με το ιατρικό αρχείο, επιτρέπει την αμφίδρομη επικοινωνία, η οποία μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα και την αποτελεσματικότητα της κλινικής δοκιμής. Οι ιατροί μπορούν να λάβουν υπόμνηση όταν οι ασθενείς τους είναι επιλέξιμοι για ένα πειραματικό πρωτόκολλο, και το σύστημα των ηλεκτρονικών υπολογιστών μπορεί επίσης να υπενθυμίσει στους νοσοκομειακούς γιατρούς τους κανόνες που καθορίζονται από το ερευνητικό πρωτόκολλο, αυξάνοντας με αυτόν τον τρόπο, τη συμμόρφωση με το πειραματικό σχέδιο.

Υπάρχουν τουλάχιστον τέσσερα σημαντικά ζητήματα που έχουν περιορίσει τις προσπάθειές δημιουργίας των συστημάτων Ηλεκτρονικών Αρχείων:

- Η ανάγκη για ευρύτατα, ει δυνατόν διεθνή, πρότυπα στον τομέα της κλινικής ορολογίας.
- Οι ανησυχίες σχετικά με την ιδιωτικότητα, την εμπιστευτικότητα, και την ασφάλεια των κλινικών και προσωπικών δεδομένων του ασθενούς.
- Οι προκλήσεις της εισαγωγής δεδομένων από τους κλινικούς γιατρούς.
- Οι δυσκολίες που συνδέονται με την ολοκλήρωση των συστημάτων Ηλεκτρονικών Αρχείων με άλλες πηγές πληροφοριών στη ρύθμιση υγειονομικής περίθαλψης.

Η εμπειρία έχει δείξει ότι οι κλινικοί γιατροί είναι «οριζόντιοι» χρήστες της τεχνολογίας πληροφοριών και τείνουν να αναζητούν την λειτουργικότητα σε μια ευρεία ποικιλία των συστημάτων και των πόρων, και όχι αποκλειστικά στα πλαίσια ενός λεπτομερώς καθορισμένου πακέτου λογισμικού. Κατά συνέπεια, η χρήση των υπολογιστών, και των Ηλεκτρονικών Αρχείων Υγείας, θα επιτευχθεί ευκολότερα αν το υπολογιστικό περιβάλλον προσφέρει μια κρίσιμη μάζα λειτουργικότητας που καθιστά το σύστημα ομαλά ενσωματώσιμο, αλλά και ουσιαστικά χρήσιμο, για κάθε τύπο ασθενούς. Με την εισαγωγή των δικτυωμένων συστημάτων στις οργανώσεις υγειονομικής περίθαλψής, δημιουργούνται οι προϋποθέσεις ενσωμάτωσης μιας ευρείας ποικιλίας πόρων, μέσω της ανάπτυξης των ενιαίων κλινικών τερματικών σταθμών. Σε ένα τέτοιο περιβάλλον, διαφορετικές Κλινικές, Οικονομικές και Διοικητικές Βάσεις Δεδομένων, απαιτείται να προσεγγιστούν και να ενσωματωθούν, με τη χρησιμοποίηση των δικτύων για να τις συνδέσει μεταξύ τους, μαζί με ποικίλα πρότυπα για τη διανομή των στοιχείων μεταξύ τους [7]-[10].

Κατά συνέπεια, η αποθήκευση κλινικών στοιχείων, έχει αναπτυχθεί ως όλο και περισσότερο κοινή ιδέα. Αυτός ο όρος αναφέρεται σε έναν κεντρικό υπολογιστή που συγκεντρώνει και ενσωματώνει τα κλινικά στοιχεία από διαφορετικές πηγές, όπως τα εργαστήρια Κλινικής Βιοχημείας και Μικροβιολογίας, Το Τμήμα Ιατρικής Απεικόνισης, το Φαρμακείο κλπ. Αυτή η κλινική βάση δεδομένων παρέχει και μια ένδειξη για το προς ποια κατεύθυνση θα εξελιχθούν τα Ηλεκτρονικά Αρχεία Υγείας, καθώς όλο και περισσότερο τα κλινικά δεδομένα διατίθενται σε ηλεκτρονική μορφή και η ανάγκη για τα παραδοσιακά έγγραφα σε χαρτί συρρικνώνεται και εξαφανίζεται τελικά.



Εικόνα 11.4 *Δικτυώνοντας την οργάνωση [7]-[10].*

Η δημιουργία των Κλινικών Οδηγιών και Διαδρομών: Ένα άλλο θέμα στον μεταβαλλόμενο κόσμο της υγειονομικής περίθαλψης είναι η αυξανόμενη επένδυση στη δημιουργία των Κλινικών Οδηγιών και Διαδρομών (Clinical Guidelines & Pathways), σε μια προσπάθεια να μειωθεί η μεταβλητότητα πρακτικής και να δημιουργηθεί συναίνεση στον τρόπο αντιμετώπισης των επαναλαμβανομένων διαχειριστικών προβλημάτων. Διάφορες κυβερνητικές και επαγγελματικές οργανώσεις, καθώς επίσης και μεμονωμένες ομάδες παρόχων υπηρεσιών υγείας, έχουν επενδύσει σοβαρά στην ανάπτυξη Κλινικών Οδηγιών, δίνοντας συχνά έμφαση στη χρησιμοποίηση της σαφούς ένδειξης από τη Βιβλιογραφία, παρά την άποψη του μεμονωμένου ειδικού, ως βάση για την ιατρική γνωμάτευση (Evidence based Medicine). Παρά την επιτυχία στη δημιουργία τέτοιων, βασισμένων στις ενδείξεις οδηγιών, καθίσταται βαθμιαία σαφές, ότι χρειαζόμαστε καλύτερες μεθόδους για την λογική της διαδικασίας λήψης ιατρικής απόφασης, στο σημείο της παροχής ιατρικής φροντίδας. Οι οδηγίες που εμφανίζονται στις μονογραφίες ή σε άρθρα σε περιοδικά, τείνουν να μένουν στα ράφια, και να μην είναι διαθέσιμα, μολονότι η γνώση που περιέχουν θα μπορούσε να είναι πολύτιμη για τους επαγγελματίες της Υγείας. Εργαλεία βασισμένα σε υπολογιστή για τέτοιες Κλινικές Οδηγίες, που να τις ενσωματώνουν, σε «έξυπνα» Ηλεκτρονικά Αρχεία Ασθενών, θα αποτελέσουν πολύ πιθανά μέσα λογισμικού, τα οποία θα παρέχουν συμβουλές υψηλής ποιότητας, στο καθημερινό κλινικό πλαίσιο. Έτσι, πολλές οργανώσεις προσπαθούν αντίστοιχα να ενσωματώσουν εργαλεία λογισμικού υποστήριξης της Ιατρικής Απόφασης, στα δημιουργούμενα από αυτούς συστήματα ηλεκτρονικών Ιατρικών Αρχείων.

Ένα από τα πρώτα βήματα για την ανάπτυξη λογισμικού είναι το να δημιουργηθεί μια ηλεκτρονική έκδοση ενός αντικειμένου ή μιας διαδικασίας από το φυσικό κόσμο. Κάποια γνωστή έννοια παρέχει την έμπνευση για ένα νέο προϊόν λογισμικού. Εντούτοις, μόλις αναπτυχθεί η πρώτη έκδοση του λογισμικού, η ανθρώπινη ευστροφία και δημιουργικότητα οδηγούν συχνά σε εξέλιξη του λογισμικού, αρκετά πέρα από αυτό που προβλεπόταν αρχικά. Ο υπολογιστής μπορεί έτσι να διευκολύνει τη μετατόπιση του τρόπου σκέψης, για πολλές τέτοιες γνωστές ως και κοινότοπες έννοιες ή άλλες οντότητες του πραγματικού κόσμου. Η μετατόπιση του τρόπου σκέψης στο παράδειγμα των σημερινών επεξεργαστών κειμένου δείχνει τεράστια διαφορά μεταξύ των σημερινών επεξεργαστών κειμένου και της γραφομηχανής, η οποία υπήρξε η αρχική έμπνευση για την ανάπτυξή τους. Αν και οι πρώτοι επεξεργαστές κειμένου σχεδιάστηκαν ώστε να επιτρέπουν στους χρήστες να αποφεύγουν την επαναδακτυλογράφηση κάθε φορά που προέκυπτε μια μικρή αλλαγή σε ένα έγγραφο, οι επεξεργαστές κειμένου σήμερα παρουσιάζουν ελάχιστη ομοιότητα με μια γραφομηχανή. Ομοίως, τα σημερινά προγράμματα υπολογισμών με λογιστικό φύλλο (spreadsheet) παρουσιάζουν μικρή ομοιότητα με τους πίνακες των αριθμών που δημιουργούσαμε κάποτε σε τετραγωνισμένο χαρτί, ή τέλος, οι Αυτόματες Ταμειακές Μηχανές (ATMs) και η διευκόλυνση των τραπεζικών εργασιών που παρέχουν παγκόσμια, με τους τρόπους εξυπηρέτησης των ταμειακών υπαλλήλων [7]-[10].

Η μεταβαλλόμενη μορφή του Ηλεκτρονικού Αρχείου Υγείας: Είναι κατά συνέπεια λογικό να ρωτήσει κανείς τι μορφή θα πάρει το Ηλεκτρονικό Αρχείο Υγείας, όταν θα έχουν εφαρμοστεί αποτελεσματικά οι αναδυόμενες νέες τεχνολογίες και το αντίστοιχο Λογισμικό, στα συστήματα των ηλεκτρονικών υπολογιστών που θα τον φιλοξενούν. Είναι εντελώς απίθανο το βασισμένο σε υπολογιστή Αρχείο Υγείας σε μια δεκαετία από τώρα, να έχει κάποια ομοιότητα με τον απαρχαιωμένο έγγραφο Φάκελο Ασθενούς, που εξουσιάζει ακόμα το περιβάλλον Υγειονομικής Περίθαλψης σε πολλές χώρες. Ένας τρόπος να προβλεφθούν οι αλλαγές που είναι πιθανό να εμφανιστούν είναι να εξεταστούν οι πιθανές επιπτώσεις της δικτύωσης εκτενών ζωνών και το Διαδίκτυο στην εξέλιξη του Ηλεκτρονικού Αρχείου.

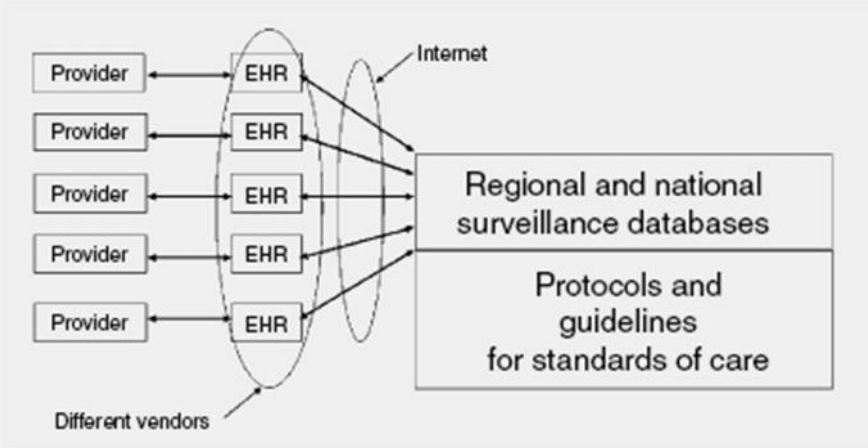
Επεκτείνοντας το Ηλεκτρονικό Αρχείο πέρα από το μεμονωμένο Νοσοκομείο: Στην εξέταση των τρεχουσών τάσεων στην Τεχνολογία Πληροφοριών, που είναι πιθανό να καταστήσουν τις αλλαγές του Ηλεκτρονικού Αρχείου Υγείας αναπόφευκτες, θα ήταν δύσκολο να αρχίσει κανείς με οποιοδήποτε θέμα εκτός από το Διαδίκτυο. Το Διαδίκτυο άρχισε το 1968 ως δραστηριότητα έρευνας της Advanced Research Projects Agency (ARPA) του Υπουργείου Άμυνας των ΗΠΑ. Αρχικά γνωστό ως ARPAnet, το δίκτυο άρχισε ως καινοτόμος μηχανισμός μικρού αριθμού κεντρικών υπολογιστών σχετικών με την Άμυνα, που εγκαταστάθηκαν σε κάποια Ακαδημαϊκά Ιδρύματα και στην Αμυντική Βιομηχανία, για να παρέχουν σ' αυτά, την εξ' αποστάσεως πρόσβαση στην υπολογιστική ισχύ των άλλων ιδρυμάτων, σε άλλες γεωγραφικές θέσεις. Σύντομα προέκυψε η έννοια του ηλεκτρονικού ταχυδρομείου που έκτοτε απετέλεσε ένα σημαντικό συστατικό της κυκλοφορίας του δικτύου. Δεδομένου ότι η τεχνολογία ωρίμασε, αναγνωρίστηκε η αξία της για τις μη στρατιωτικές ερευνητικές δραστηριότητες και το 1973 είχε προστεθεί στο δίκτυο ο πρώτος σχετικός με την Ιατρική ερευνητικός υπολογιστής. Κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του '80, η τεχνολογία άρχισε να αναπτύσσεται και σε άλλα μέρη του κόσμου. Στην Ευρώπη πρωταγωνίστησε το CERN, ενώ το Εθνικό Ίδρυμα Επιστήμης (National Science Foundation) ανέλαβε τη λειτουργία του βασικού δικτύου στις Ηνωμένες Πολιτείες, αποστρατικοποιώντας έτσι αυτό που είχε γίνει έως τότε γνωστό ως Διαδίκτυο. Τα πρώτα νοσοκομεία, συνήθως ακαδημαϊκά κέντρα, άρχισαν να συνδέονται με το Διαδίκτυο, και αποφασίστηκε να επιτραπεί η χρήση του στις εμπορικές επιχειρήσεις. Μέχρι τον Απρίλιο του 1995, το Διαδίκτυο στις Ηνωμένες Πολιτείες είχε γίνει μια πλήρως εμπορευματοποιημένη λειτουργία, εντελώς ανεξάρτητη από την Κυβέρνηση. Η εκρηκτική αύξηση του Διαδικτύου εμφανίστηκε στην δεκαετία του '90, όταν εισήχθη και διαδόθηκε το World Wide Web, που ήταν αρχικά σχεδιασμένο από το CERN και την παγκόσμια κοινότητα των Φυσικών, ως τρόπος χρήσης του Διαδικτύου, για να ανταλλάσσονται preprints με φωτογραφίες και διαγράμματα μεταξύ των ερευνητών. Ο Ιστός δεν απαιτεί καμία ειδική κατάρτιση από τον χρήστη και παρέχει έναν αποτελεσματικό μηχανισμό για την πρόσβαση στις πληροφορίες πολυμέσων, γεγονός που τον κατέστησε γρήγορα αξιοπρόσεκτο παγκόσμιο φαινόμενο, με τεράστιο κοινωνικό αντίκτυπο.

Οι νεότερες εξελίξεις στο Διαδίκτυο και οι επιπτώσεις τους στην Ιατρική: Οι πολίτες σε όλες τις χώρες του κόσμου, ως καταναλωτές, ως επιστήμονες, ως ενδιαφερόμενοι για πολιτικά ζητήματα κλπ. βρίσκουν νέες επιλογές για έγκαιρη και έγκυρη πληροφόρηση μέσω των υπολογιστών του γραφείου τους, με μια απλή σύνδεση με το Διαδίκτυο. Υπήρξε κατά συνέπεια μια σημαντική αναταραχή στη Βιομηχανία των Τηλεπικοινωνιών, με τις επιχειρήσεις που ήταν στους διάφορους κλάδους και που διαπιστώνουν τώρα ότι οι δραστηριότητες και οι τεχνολογίες τους έχουν συγχωνευθεί. Η συγχώνευση τεχνολογιών όπως η καλωδιακή τηλεόραση, το τηλέφωνο, η δικτύωση, και οι δορυφορικές επικοινωνίες, οι γραμμές μεγάλης ταχύτητας στα σπίτια και τα γραφεία είναι ευρέως διαθέσιμες, η ασύρματη δικτύωση, και οι ανέξοδοι μηχανισμοί σύνδεσης με το Διαδίκτυο χωρίς την χρήση υπολογιστή, όπως π.χ. χρησιμοποιώντας τα κινητά τηλέφωνα αποτελούν πλέον κοινό τόπο. Ο αντίκτυπος σε όλα τα άτομα και ως εκ τούτου και στους ασθενείς και στην πρόσβασή τους στις πληροφορίες και στην παροχή υγειονομικής περίθαλψής είναι μεγάλος και η Ιατρική δεν μπορεί πλέον να αγνοήσει αυτές τις αλλαγές.

Ένα πρότυπο της ολοκληρωμένης επιτήρησης της ασθένειας: Για να υπογραμμισθεί ο ρόλος που θα μπορούσε να διαδραματίσει η γενικευμένη υποδομή δικτύωσης στην ενσωμάτωση των κλινικών στοιχείων και την ενίσχυση της παροχής περίθαλψης, θα μπορούσε να δημιουργηθεί ένα μοντέλο που να προβλέπει το πώς θα μπορούσαν να επηρεαστούν η επιτήρηση, η πρόληψη, και η περίθαλψη των ασθενειών από τις πληροφορίες και την τεχνολογία επικοινωνιών στην επόμενη δεκαετία. Ας φανταστούμε ότι όλοι οι Οργανισμοί Παροχής Ιατρικής Φροντίδας, ανεξάρτητα από τον ειδικό τους ρόλο (Νοσοκομεία, Τμήματα έκτακτης ανάγκης, μικρά Ιατρεία, κοινοτικές Κλινικές, κ.λπ.) χρησιμοποιούν Ηλεκτρονικά Αρχεία Υγείας

στις ιατρική πρακτική τους και για την φροντίδα του ασθενούς και για την παροχή συμβουλής στην πρόληψη ασθένειας.

Περιφερειακές και Εθνικές Βάσεις Δεδομένων επιτήρησης, μέσω σύνδεσης με το Διαδίκτυο: Ο πλήρης αντίκτυπος αυτής της χρήσης των ηλεκτρονικών μέσων θα εμφανιστεί όταν θα συγκεντρώνονται τα στοιχεία από όλα αυτά τα αρχεία σε περιφερειακές και εθνικές βάσεις δεδομένων επιτήρησης, που μεσολαβούν μέσω σύνδεσης με το Διαδίκτυο. Η πρόκληση, φυσικά, είναι να βρεθεί ένας τρόπος να ενσωματωθούν τα στοιχεία από διάφορες πηγές, δεδομένου ότι είναι αναπόφευκτο οι προμηθευτές και οι υπεύθυνοι για την ανάπτυξη των συστημάτων να ανταγωνίζονται για να παρέχουν λειτουργικές αναβαθμίσεις που θα προσελκύσουν τους Επαγγελματίες Υγείας στο προϊόν τους, δηλαδή τις διάφορες εκδοχές Λογισμικού Ηλεκτρονικών Αρχείων Υγείας. Ένα μελλοντικό μοντέλο επιτήρησης, είναι αυτό στο οποίο τα Κλινικά Δεδομένα θα συγκεντρώνονται στις περιφερειακές και εθνικές Βάσεις Δεδομένων, μέσω μιας διαδικασίας υποβολής τους διά του Διαδικτύου, με εξασφάλιση της μυστικότητας και της ασφάλειας των δεδομένων αυτών. Όταν οι πληροφορίες συγκεντρώνονται αποτελεσματικά, ενοποιούνται, και αναλύονται, υπάρχουν σημαντικές δυνατότητες ανάδρασης των αποτελεσμάτων με τους Επαγγελματίες Υγείας στα σημεία Φροντίδας, από τα οποία αρχικά προέρχονται τα πρωτογενή δεδομένα.



Εικόνα 11.5 *Σχηματικό μοντέλο επιτήρησης Περιφερειακών και Εθνικών Βάσεων Δεδομένων μέσω σύνδεσης με το Διαδίκτυο [7].*

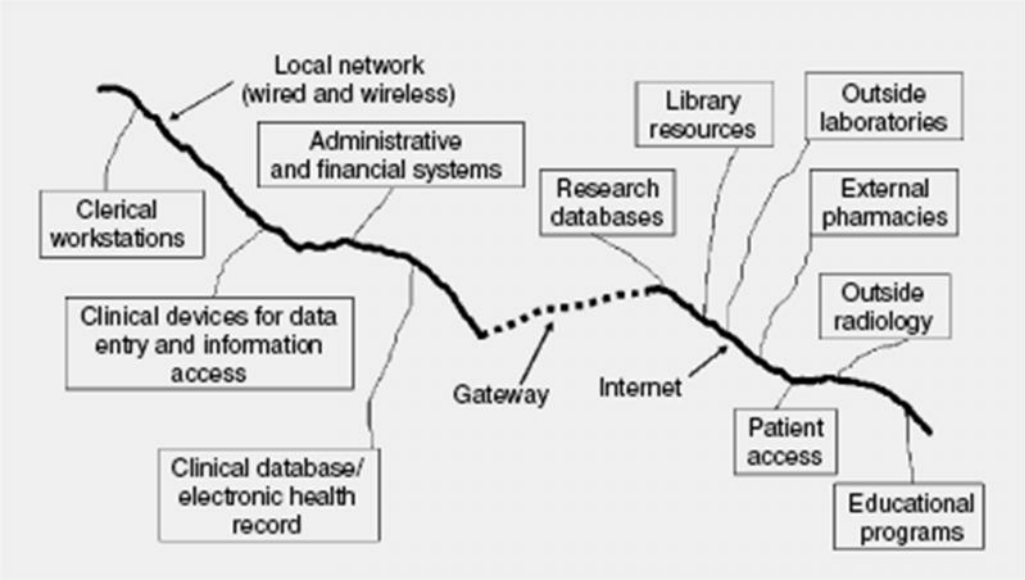
Τα πρακτικά ζητήματα που πρέπει να αντιμετωπιστούν περιλαμβάνουν την ανάγκη να ενοποιηθούν και να ενσωματωθούν τα Κλινικά Δεδομένα από διαφορετικές πηγές και συστήματα, αναδεικνύει και τα πρακτικά ζητήματα που πρέπει να αντιμετωπιστούν, ώστε να επιτευχθεί ο στόχος αυτός.

Τα περισσότερα από τα πιθανά εμπόδια είναι λογιστικής, πολιτικής και οικονομικής παρά τεχνικής φύσης, όπως η Κρυπτογράφηση των στοιχείων, τα Πρότυπα για τον ορισμό δεδομένων, ο Έλεγχος Ποιότητας και Λαθών κλπ. Η προστασία της μυστικότητας των δεδομένων επιβάλλει η μετάδοση κλινικών πληροφοριών μέσω του Διαδικτύου να πραγματοποιείται μόνον εφ' όσον τα στοιχεία κρυπτογραφούνται, με την καθιέρωση παράλληλα ενός μηχανισμού ταυτοποίησης και εξουσιοδότησης των διαπιστευμένων χρηστών, ώστε να τους επιτραπεί να αποκρυπτογραφήσουν πληροφορίες σχετικές με την επιτήρηση ασθενών, με κλινικές έρευνας και άλλες εφαρμογές.

Σε Νομοθετικό επίπεδο, οι κανόνες μυστικότητας και ασφάλειας σε κάθε χώρα ή ομάδα χωρών καθορίζουν τους πολιτικούς κανόνες και τις τεχνικές πρακτικές ασφάλειας που πρέπει να είναι μέρος της κάθε προτεινόμενης ολοκληρωμένης λύσης. Για τη διανομή των στοιχείων αυτών, πέρα από ένα συγκεκριμένο δίκτυο, απαιτείται η υιοθέτηση ενός συνόλου προτύπων για την ανάπτυξη Ηλεκτρονικών Αρχείων Υγείας και των Κλινικών Βάσεων Δεδομένων. Τα de facto οιονεί πρότυπα για μια τέτοια διανομή (Dicom, Επίπεδο Υγείας 7, HL7, CDA κλπ.) χρησιμοποιούνται ευρέως, αλλά ακόμα δεν υιοθετούνται πλήρως νομικά και δεν εφαρμόζονται και χρησιμοποιούνται ομοιόμορφα.

Ένα ομοιόμορφο για την ψηφιακή επικοινωνία πρότυπο, όπως το HL7, δεν εξασφαλίζει ότι το περιεχόμενο των μεταδιδομένων μηνυμάτων ή αρχείων γενικότερα, θα γίνει κατανοητό ή θα τυποποιηθεί. Η συγκέντρωση και η ολοκλήρωση των δεδομένων απαιτούν τη θέσπιση προτύπων για την κλινική ορολογία και για τα σχήματα που χρησιμοποιούνται για να αποθηκευτούν οι κλινικές πληροφορίες στις Βάσεις

Δεδομένων. Οποιοδήποτε σύστημα για τη συγκέντρωση, την ανάλυση και τη χρήση Κλινικών Δεδομένων από διαφορετικές πηγές, πρέπει να συμπληρωθεί από μια αυστηρή προσέγγιση στον έλεγχο ποιότητας και τον έλεγχο λάθους. Είναι σημαντικό οι χρήστες να έχουν εμπιστοσύνη στην ακρίβεια και την πληρότητα των στοιχείων που συλλέγονται σε τέτοιες Βάσεις Δεδομένων, επειδή μακροπρόθεσμα, κυρίως, από τέτοιες πληροφορίες εκπορεύονται συνήθως συγκεκριμένες στατιστικές αναλύσεις, πολιτικές και οδηγίες. Η υιοθέτηση του προτύπου περιφερειακών και εθνικών βάσεων δεδομένων επιτήρησης απαιτεί μηχανισμούς για τη δημιουργία, τη χρηματοδότηση και τη συντήρησή τους. Για τον λόγο αυτό, θα πρέπει να διευκρινιστεί ο ρόλος του κράτους και τα αναδυόμενα συναφή πολιτικά ζητήματα.



Εικόνα 11.6 *Τα δίκτυα επικοινωνιών στα Ιατρεία Εξωτερικών Ασθενών[7]-[8]*

Με την καθιέρωση των βάσεων δεδομένων επιτήρησης, και ένα σύστημα της ολοκλήρωσης του Λογισμικού Ηλεκτρονικών Αρχείων Υγείας και του Διαδικτύου, οι πληροφορίες μπορούν να καταστούν διαθέσιμες και να υποστηρίξουν τη λήψη απόφασής στο σημείο παροχής φροντίδας. Αυτό προϋποθέτει πρότυπα που να επιτρέπουν σε τέτοιες πληροφορίες να ενσωματωθούν στα εμπορικά διαθέσιμα προϊόντα που χρησιμοποιούν οι νοσοκομειακοί γιατροί στην καθημερινή πρακτική τους. Αυτά μπορεί να είναι συστήματα Ηλεκτρονικών Αρχείων Υγείας (EHRs) ή, όλο και συχνότερα, συστήματα καταχώρησης εντολών (order-entry systems) που αφορούν τις απαιτούμενες ενέργειες για τη θεραπεία ή τη διαχείριση των ασθενών. Επιπλέον, οι βάσεις δεδομένων μπορούν να βοηθήσουν τη δημιουργία οδηγιών βασισμένων σε κλινικές ενδείξεις (evidence-based guidelines), ή κλινικών ερευνητικών πρωτοκόλλων, που θα υιοθετούνται αναδραστικά από τους επαγγελματίες υγείας. Κατά συνέπεια, κάποιος μπορεί να προβλέψει την ημέρα που οι νοσοκομειακοί γιατροί, στο σημείο φροντίδας, θα εφοδιάζονται με ενσωματωμένες, μη δογματικές, πληροφορίες που θα υποστηρίζουν τις διαδικασίες σχετικά με:

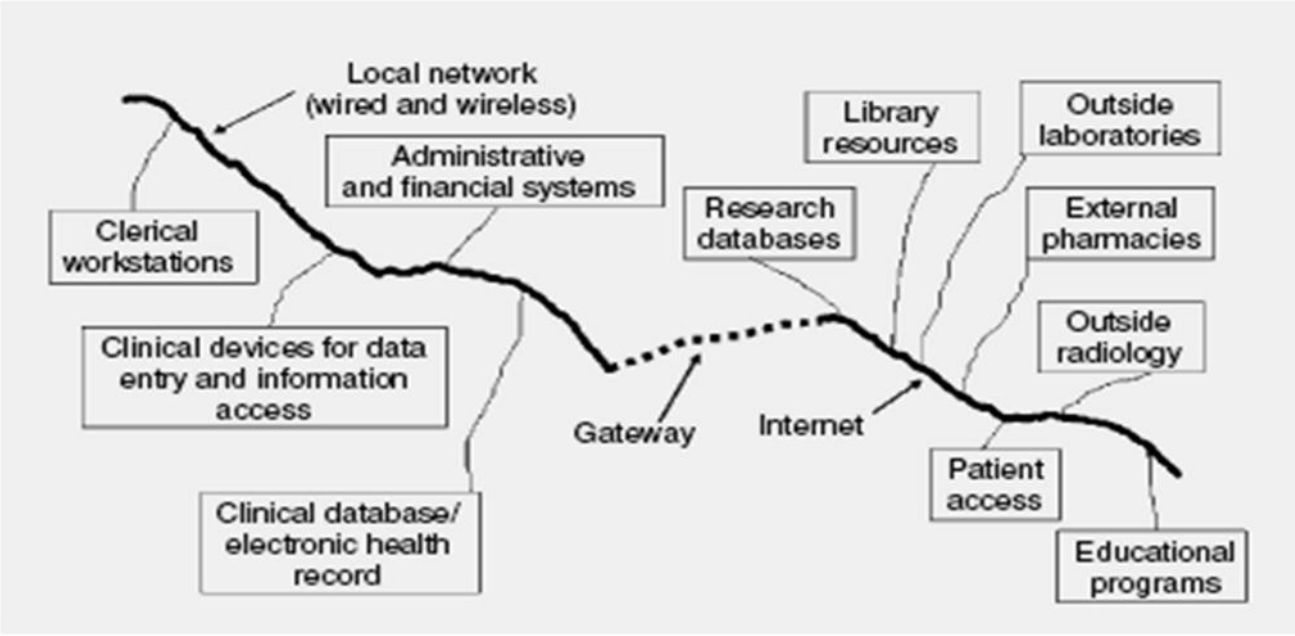
- Τα συνιστώμενα βήματα για την προαγωγή της υγείας και την πρόληψη των ασθενειών.
- Την ανίχνευση συνδρόμων ή άλλων προβλημάτων υγείας, στην ευρύτερη κοινότητά τους.
- Τάσεις και σχήματα σπουδαιότητας στην Δημόσιας Υγείας.
- Κλινικές οδηγίες, που να προσαρμόζονται στο συγκεκριμένο ασθενή και όχι απλά έγγραφα Ιατρικών Κειμένων.
- Τη δυνατότητα κατανεμημένης σε κοινοτικό επίπεδο κλινικής έρευνας, με την οποία οι ασθενείς επιλέγονται σε κλινικές δοκιμές, ενώ οι οδηγίες του αντίστοιχου πρωτοκόλλου είναι ήδη ενσωματωμένο στο σύστημα Ηλεκτρονικών Αρχείων Υγείας των θεραπόντων γιατρών για να υποστηρίξουν τη διαχείρισή τους.

Εφαρμόζοντας μια εθνική υποδομή Πληροφοριών Υγείας: Οι μεγάλες οργανώσεις Παροχής Υπηρεσιών Υγείας, συμπεριλαμβανομένων των Νοσοκομείων, των Κέντρων Υγείας, των Ιατρείων κλπ. χρησιμοποιούν συνήθως την τεχνολογία της δικτύωσης ως τη φυσική υποδομή, πάνω στην οποία στηρίζονται οι βασισμένοι σε υπολογιστή δίαυλοι επικοινωνιών τους. Με τα εξειδικευμένα κατά Τμήμα συγκροτήματα ηλεκτρονικών

υπολογιστών (π.χ. Ακτινολογία, Κλινικά Εργαστήρια, Μικροβιολογία, Φαρμακείο κλπ.) που συνδέονται με ενδονοσοκομειακό δίκτυο, τα Ιδρύματα συλλέγουν και αποθηκεύουν τα δεδομένα σε ένα κεντρικό αποθετήριο Κλινικών στοιχείων. Με την πάροδο του χρόνου το αποθετήριο αυτό εμπλουτίζεται και τείνει να καταστεί πρακτικά ένα σύστημα Ηλεκτρονικών Αρχείων Υγείας. Οι νοσοκομειακοί γιατροί έχουν πρόσβαση στα στοιχεία των ασθενών με ποικίλες μεθόδους, που εκτείνονται από τους συνδεδεμένους τερματικούς σταθμούς που εγκαθίστανται στα γραφεία ή τους σταθμούς φροντίδας των Κλινικών, μέχρι στις φορητές ασύρματες συσκευές υπολογιστών, όπως οι διαφόρων τύπων και μεγεθών προσωπικοί ψηφιακοί βοηθοί (PDAs). Το ίδιο δίκτυο χρησιμοποιείται από διοικητικούς υπαλλήλους, για να έχουν πρόσβαση σε διαχειριστικές πληροφορίες, και μερικές φορές οι ίδιοι οι ασθενείς καλούνται να εισαγάγουν το ιστορικό τους, να ενημερωθούν για τα προσωπικά κλινικά δεδομένα τους, μέσω αυτών των δικτύων και να έχουν πρόσβαση σε ενημερωτικό και εκπαιδευτικό υλικό.

Η πρόσβαση σε κλινικές βιβλιοθήκες και σε διοικητικά και οικονομικά συστήματα: Τα στοιχεία αυτά, κατάλληλα επεξεργασμένα και ανωνυμοποιημένα, μπορούν να προστεθούν σε ερευνητικές βάσεις δεδομένων, και οι χρήστες του δικτύου να έχουν πρόσβαση σε κλινικές βιβλιοθήκες, ή σε διοικητικά και οικονομικά συστήματα.

- Η ολοκλήρωση τέτοιων πόρων μέσα σε μια οργάνωση, βασίζεται προφανώς σε ένα αξιόπιστο ενδοιδρυματικό δίκτυο.
- Η εγκατάσταση και η συντήρηση ενός τέτοιου προηγμένου δικτύου είναι μια από τις οικονομικές και οργανωτικές προκλήσεις που αντιμετωπίζουν οι σύγχρονες οργανώσεις παροχής υπηρεσιών Υγείας.



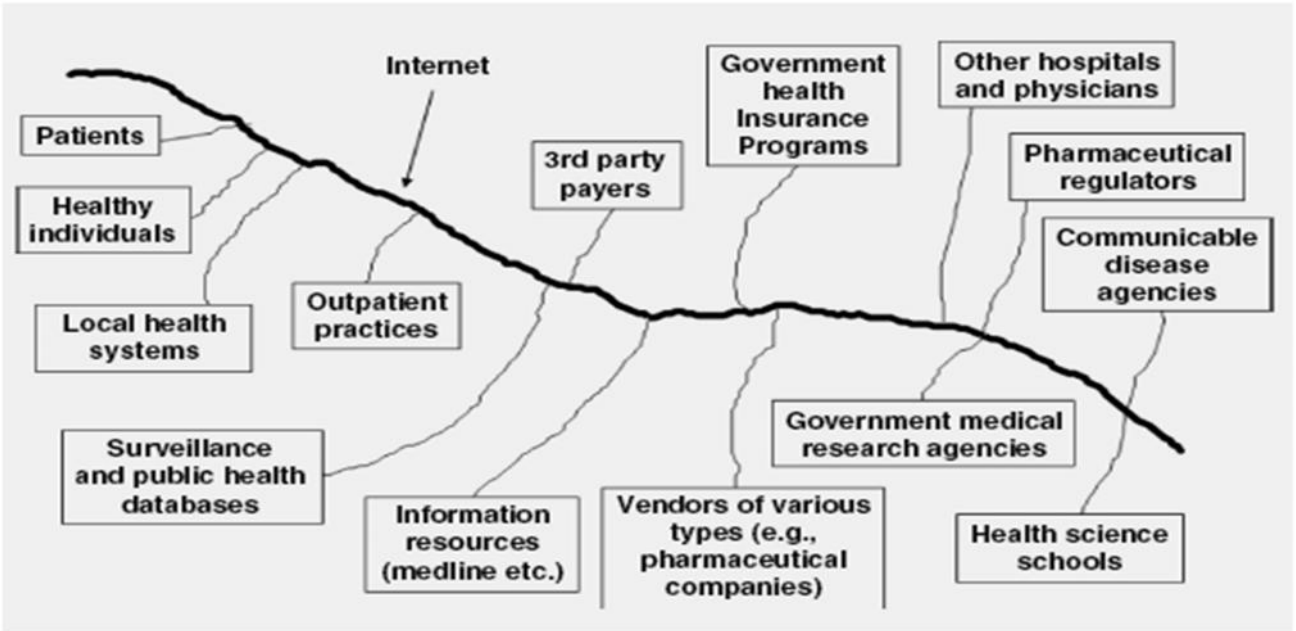
Εικόνα 11.7 *Τα δίκτυα επικοινωνιών στα Ιατρεία Εξωτερικών Ασθενών [7].*

Όσον αφορά τον εξωτερικό ασθενή, τα μικρά και μεγάλα δίκτυα αποτελούν πλέον κοινό τόπο και οι ιατροί και το άλλο προσωπικό μπορούν να έχουν διάφορους υπολογιστές δικτυωμένους μαζί και να μοιράζονται τα στοιχεία από ένα σύστημα Ηλεκτρονικών Αρχείων Υγείας. Η χρησιμότητα του συστήματος εξαρτάται από την πρόσβαση από αυτά τα τοπικά δίκτυα στο Διαδίκτυο, επειδή όλο και περισσότερο έχουν πρόσβαση σε αυτό οι ασθενείς, τα φαρμακεία, τα κλινικά εργαστήρια κλπ. ώστε να ανταλλάσσουν πληροφορίες. Διάφορα συστήματα Ηλεκτρονικών Αρχείων Υγείας παρέχουν τις εξειδικευμένες διεπαφές στον Ιστό, ώστε οι ασθενείς να μπορούν να έχουν πρόσβαση στον ιστότοπο του προσωπικού τους ιατρού, για να κλείσουν ραντεβού, να πληροφορηθούν τα εργαστηριακά τους αποτελέσματα, τις συνταγές φαρμάκων κλπ. Ο μελλοντικός στόχος απαιτεί οι βάσεις δεδομένων επιτήρησης που πρέπει να χτιστούν, να εξαρτώνται από τη μεταφορά στοιχείων, μέσω του Διαδικτύου, από τις Κλινικές Βάσεις Δεδομένων στις μεγάλες οργανώσεις και στα Ιατρεία εξωτερικών ασθενών. Επιπλέον, η ροή των πληροφοριών θα εξαρτάται από μια υποδομή που θα εξυπηρετεί την ολοκλήρωση στοιχείων υποστήριξης λήψης Ιατρικής Απόφασης με τα τοπικά Ιατρικά Αρχεία και τα

συστήματα καταχώρησης εντολών (order-entry systems). Τα δίκτυα επικοινωνιών βρίσκονται όλο και περισσότερο στα Ιατρεία εξωτερικών ασθενών, συμπεριλαμβανομένων και των ατομικών ιατρείων, αλλά ένα μεγάλο μέρος της αξίας τους έγκειται στο ότι συνδέονται, μέσω του Διαδικτύου, με τις πηγές πληροφοριών, τις οργανώσεις, και τα άτομα πέρα από τα όριά τους.

Η αυτοματοποιημένη συλλογή στοιχείων μέσω του Διαδικτύου: Πρέπει να διεισδύσουμε σε αυτά τα κλινικά στοιχεία, που αποτελούν ένα «υποπροϊόν» της κλινικής φροντίδας του ασθενούς, εάν θέλουμε να δημιουργήσουμε τις κοινές βάσεις δεδομένων έρευνας και παρακολούθησης. Εάν η καταχώρηση αυτών των δεδομένων για λόγους έρευνας ή επιτήρησης απαιτεί ένα πρόσθετο βήμα ή ειδική προσπάθεια από τους πολυάσχολους νοσοκομειακούς γιατρούς, η διαδικασία αυτή μάλλον θα αποτύχει, ανεξάρτητα από τις καλές προθέσεις των επαγγελματιών υγείας. Επιπλέον, αυτό το πρόσθετο βήμα δεν πρέπει να είναι απαραίτητο. Μπορούμε να αναπτύξουμε ενσωματωμένα συστήματα πάνω σε πρότυπα που θα επιτρέπουν την αυτοματοποιήσιμη συλλογή στοιχείων μέσω του Διαδικτύου, κατά τρόπο ασφαλή, υπεύθυνο και εμπιστευτικό.

Κατά συνέπεια, το μέλλον εξαρτάται από τη δημιουργία μιας εθνικής υποδομής πληροφοριών υγείας, η οποία θα συνδέει όλα τα Ιατρεία και τους επαγγελματίες Υγείας στη χώρα, προσφέροντάς τους πρόσβαση στις πληροφορίες, υποστήριξη απόφασης όταν είναι επιθυμητή, κανάλια επικοινωνίας με τους ασθενείς και τους συναδέλφους τους, ακόμη και υποστήριξη για τις επιχειρησιακές και οικονομικές διαδικασίες τους. Αυτό το ιδανικό πρότυπο θίγει ένα μεγάλο αριθμό των σοβαρών προβλημάτων που αντιμετωπίζει το σύστημα υγειονομικής περίθαλψής, από την πρόληψη λάθους μέχρι τα μειωμένα διοικητικά έξοδα και την ενισχυμένη αποδοτικότητα της περίθαλψης. Το Εθνικό Σύστημα Υγείας και η Δημόσια Υγεία, συμπεριλαμβανομένης της επιτήρησης ασθενειών, θα είναι μόνο ένας από τους πολλούς φορείς που θα συμμετάσχουν και θα ωφεληθούν από μια τέτοια μεταρρύθμιση. Η ενσωματωμένη αλληλοσυνδεσιμότητα όλων των κλινικών συστημάτων, στηριγμένη στην τεχνολογία δικτύωσης και τα πρότυπα για την ανταλλαγή στοιχείων και την προστασία της μυστικότητας, δημιουργεί μια εθνική υποδομή πληροφοριών υγείας, η οποία υποστηρίζει την κλινική περίθαλψη, την έρευνα και τη δημόσια υγεία.



Εικόνα 11.8 *Οι Υπηρεσίες Υγείας και οι ασθενείς θα έχουν ολοένα και περισσότερη πρόσβαση στο Διαδίκτυο [7]-[8].*

Η «Επιχείρηση Διαδίκτυο» είναι η ολοκλήρωση του ενδοδικτύου μιας οργάνωσης με το πλήρες δυναμικό του παγκόσμιου Διαδικτύου. Οι Πάροχοι Υπηρεσιών Υγείας και οι ασθενείς θα έχουν ολοένα και περισσότερη πρόσβαση στο Διαδίκτυο, σε μια ευρεία ποικιλία πηγών πληροφοριών και λειτουργιών.

Ο κύκλος της ροής πληροφοριών στην Κλινική Φροντίδα: Οι περιγραφείσες έννοιες οδηγούν σε ένα σύνθετο πρότυπο της κυκλικής ροής πληροφοριών στο μέλλον, οπότε οι επαγγελματίες υγείας που φροντίζουν για τους ασθενείς, θα χρησιμοποιούν τα ολοκληρωμένα Ηλεκτρονικά Αρχεία Υγείας. Οι πληροφορίες από αυτά

τα Αρχεία θα διαβιβαστούν αυτόματα στα Περιφερειακά και στα Εθνικά Αποθετήρια Κλινικών Δεδομένων καθώς επίσης και στις Ερευνητικές Βάσεις Δεδομένων, αν ένας ασθενής περιλαμβάνεται σε μια κλινική δοκιμή σε κοινοτικό επίπεδο, συμβάλλοντας άμεσα στη δημιουργική ανάδραση Έρευνας και Κλινικής Φροντίδας. Οι πληροφορίες αυτές μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να αναπτυχθούν πρότυπα για την πρόληψη και τη θεραπεία, με σημαντική υποστήριξη από τη Βιοϊατρική Έρευνα. Οι ερευνητές μπορούν να ανακτήσουν πληροφορίες, είτε άμεσα από τα Αρχεία Υγείας, είτε από τα συγκεντρωμένα Δεδομένα στα περιφερειακά και εθνικά Αποθετήρια Κλινικών Δεδομένων. Τα υποδείγματα για την Αγωγή, θα «μεταφραστούν» στη συνέχεια σε Πρωτόκολλα, σε Οδηγίες, και σε Εκπαιδευτικά Υλικά. Αυτή η λειτουργία νέας γνώσης και υποστήριξης της Ιατρικής Απόφασης θα επιστρέφει στους Νοσοκομειακούς Ιατρούς, ώστε οι πληροφορίες να ενημερώνουν και να βελτιώνουν την Ιατρική Πρακτική στο σημείο Φροντίδας, όπου ενσωματώνεται αφανώς στα συστήματα Ηλεκτρονικών Αρχείων Υγείας και στα συστήματα καταχώρησης εντολών (order-entry systems).

Οι επιπτώσεις του Διαδικτύου στους ασθενείς: Καθώς ο αριθμός των χρηστών του Διαδικτύου αυξάνεται, δεν αποτελεί έκπληξη το ότι αυξανόμενοι αριθμοί ασθενών, καθώς επίσης και υγιή άτομα, στρέφονται στο Διαδίκτυο και για πληροφορίες υγείας. Είναι σπάνιο να βρεθεί ιατρός που δεν έχει αντιμετωπίσει έναν ασθενή με μια ερώτηση, ή άλλες πληροφορίες από το Διαδίκτυο. Οι επιχειρήσεις που παρέχουν τις μηχανές αναζήτησης εντός του Διαδικτύου αναφέρουν ότι οι περιοχές σχετικές με Ιατρικά θέματα είναι μεταξύ των δημοφιλέστερων. Κατά συνέπεια, οι ιατροί και οι άλλοι επαγγελματίες υγείας, πρέπει να προετοιμαστούν να έρθουν αντιμέτωποι με τις πληροφορίες που ανακαλύπτουν οι ασθενείς στον Ιστό και τις φέρνουν μαζί τους, όταν επιδιώκουν παροχή φροντίδας από κλινικούς. Μερικές από τις πληροφορίες είναι πρόσφατες και άριστες και από την άποψη αυτή, οι ιατροί μπορούν συχνά να μάθουν για καινοτομίες από τους ασθενείς τους. Θα πρέπει στο μέλλον να είναι όλο και περισσότερο ανοικτοί σε ερωτήσεις στα Ιατρεία τους, που θα αναδύονται από την αυξημένη πρόσβαση των ασθενών τους στις πληροφορίες του Διαδικτύου.

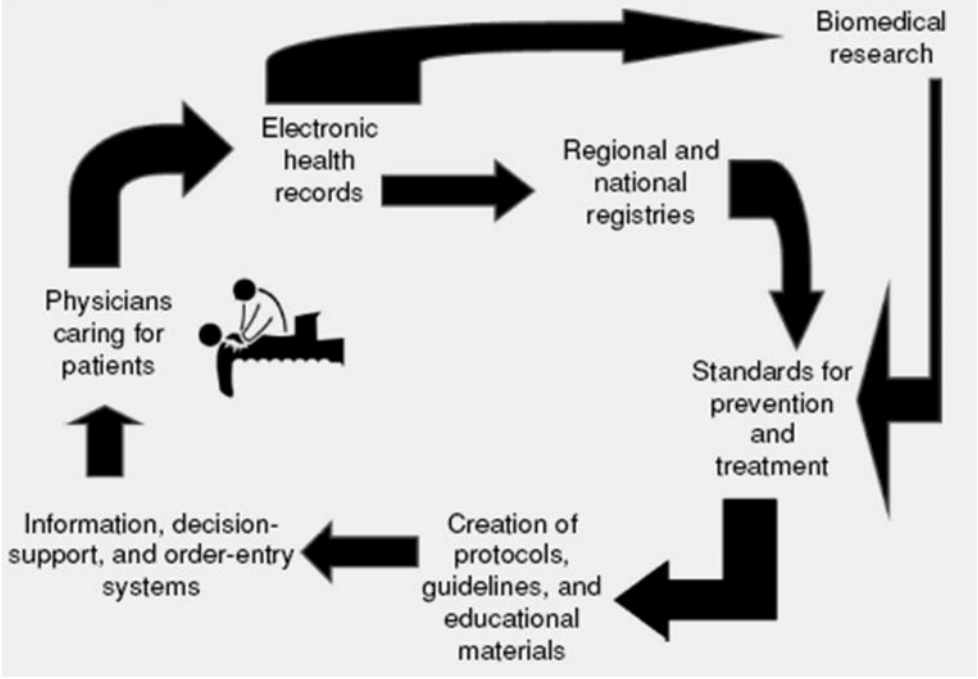
Παρ' όλα αυτά, ένα μεγάλο μέρος των πληροφοριών υγείας στον Ιστό στερείται εγκυρότητας και οι άνθρωποι που στερούνται ιατρικής κατάρτισης, είναι δυνατό να παραπλανηθούν από τέτοιες πληροφορίες. Επιπλέον, μερικές Ιστοσελίδες παρέχουν εξατομικευμένες συμβουλές, συχνά έναντι αμοιβής, που συνοδεύονται βέβαια με την ανησυχία για την ποιότητά τους και τη δυνατότητα να δώσουν έγκυρες υποδείξεις βασισμένες στο ηλεκτρονικό ταχυδρομείο ή σε μια αλληλεπίδραση βασισμένη στον Ιστό.

Η νέα έννοια της Τηλεϊατρικής: Οι νέες τεχνολογίες επικοινωνιών προσφέρουν στους νοσοκομειακούς ιατρούς δημιουργικούς τρόπους για να αλληλεπιδράσουν με τους ασθενείς τους και να τους παρέχουν υψηλότερη ποιοτική περίθαλψη. Πολλά χρόνια πριν, η Ιατρική υιοθέτησε το τηλέφωνο ως βασικό εργαλείο για τη φροντίδα των ασθενών, και τώρα αυτό το είδος αλληλεπίδρασης με τους ασθενείς θεωρείται αυτονόητο. Εάν επεκτείνουμε το ακουστικό κανάλι, ώστε να περιλάβουμε την οπτική επαφή και την αίσθηση της όρασης, δίπλα στην ακοή, αναδύεται η έννοια της Τηλεϊατρικής. Πρέπει να ξεπεραστούν σημαντικά εμπόδια, κυρίως νομικά και φορολογικά, πριν καταστεί πιθανό να υιοθετηθεί η Τηλεϊατρική ευρέως για την άμεση φροντίδα των ασθενών. Εντούτοις, υπάρχουν εξειδικευμένες περιπτώσεις, στις οποίες έχει ήδη παρουσιάσει επιτυχή και οικονομικώς αποδοτικά αποτελέσματα, όπως:

- Στην Διεθνή Ιατρική.
- Στην Υπερπόντια Ναυτιλία.
- Στην Τηλεακτινολογία.
- Στη βασισμένη σε οπτική επαφή (video) φροντίδα των ασθενών σε φυλακές κλπ.

Ήδη έχουμε εκατοντάδες Ιατρικές εφαρμογές των Υπολογιστών, των Tablets και των Smartphones σε συνδυασμό με το Διαδίκτυο, ως βάση για την επικοινωνία μεταξύ των Ασθενών και των Παρόχων Υπηρεσιών Υγείας. Ήδη υπάρχει ταχεία εξάπλωση της χρήσης του ηλεκτρονικού ταχυδρομείου ως μηχανισμού ασύγχρονης απάντησης σε απλές ερωτήσεις ασθενών. Επίσης, υπάρχουν νέες επιχειρήσεις που συνεργάζονται με οργανώσεις Υγειονομικής Περίθαλψης, για να παρέχουν Τεχνολογία και Λογισμικό βασισμένα στο Ιστό, σε πραγματικό χρόνο, για τη διαχείριση ασθενειών. Οι ασθενείς συνδέονται περιοδικά σε μια ιδιωτική Ιστοσελίδα, παρέχουν τις πληροφορίες που συλλέγουν για τη εξέλιξη της χρόνιας πάθησής τους, όπως π.χ. τιμές της γλυκόζης του αίματος που καταγράφουν οι πάσχοντες από Διαβήτη, και λαμβάνουν αργότερα την ανάδραση από τον προσωπικό ιατρό τους. Έτσι, επιδιώκεται να κρατηθούν οι ασθενείς υγιείς στο σπίτι, μειώνοντας με αυτόν τον τρόπο, την ανάγκη για δυσάρεστες επισκέψεις στο Τμήμα Εκτάκτων Περιστατικών. Ο στρατηγικός στόχος της ολοκληρωμένης διαχείρισης πληροφοριών και τεχνολογίας, είναι

να δημιουργηθεί ένας κύκλος ροής πληροφοριών, με τον οποίο τα στοιχεία από τα Κατανεμημένα Ηλεκτρονικά Αρχεία Υγείας θα μεταφέρονται αυτόματα στα Εθνικά Αποθετήρια και στις Ερευνητικές Βάσεις Δεδομένων. Η προκύπτουσα νέα γνώση, μπορεί να ανατροφοδοτήσει στους Επαγγελματίες Υγείας στο Σημείο Φροντίδας, χρησιμοποιώντας ποικίλους μηχανισμούς υποστήριξης της Ιατρικής Απόφασης βασισμένων στους υπολογιστές.



Εικόνα 11.9 *Ο κύκλος ροής των πληροφοριών και η δημιουργία νέας Κλινικής Γνώσης [7].*

11.3. Εργαστηριακά Συστήματα Πληροφοριών

Τα Εργαστηριακά Συστήματα Πληροφοριών (Laboratory Information Systems, LIS) αποτελούν μια ειδική κατηγορία Λογισμικού, η οποία λαμβάνει, επεξεργάζεται και αποθηκεύει πληροφορίες, οι οποίες προκύπτουν στα in vitro Διαγνωστικά Εργαστήρια. Τα συστήματα αυτά συχνά διασυνδέονται με άλλες διατάξεις, συνήθως Αυτόματους Αναλυτές και συστήματα Πληροφοριών, όπως τα Νοσοκομειακά Συστήματα Πληροφοριών (Hospital Information Systems, HIS). Ένα LIS είναι μια διαμορφώσιμη εφαρμογή, η οποία είναι προσαρμοσμένη ώστε να διευκολύνεται μια ευρεία ποικιλία εργαστηριακών μοντέλων ροής εργασίας. Η απόφαση επιλογής για ένα συγκεκριμένο τύπο LIS είναι ένα σημαντικό και δύσκολο εγχείρημα για όλα τα εργαστήρια.

Η επιλογή προμηθευτή συνήθως παίρνει μήνες έρευνας και σχεδιασμού, ενώ η εγκατάσταση διαρκεί από μερικούς μήνες ως λίγα χρόνια, ανάλογα με την πολυπλοκότητα της οργάνωσης. Υπάρχουν πολλές παραλλαγές LIS καθώς υπάρχουν και πολλά είδη εργαστηριακής δομής και οργάνωσης, από συστήματα που προσφέρουν πλήρη λύση για να διαχειριστεί ένα μεγάλο νοσοκομείο της εργαστηριακές του ανάγκες, ενώ άλλες ειδικεύονται σε συγκεκριμένες ενότητες εφαρμογών. Οι κλάδοι που υποστηρίζονται από LIS στο Νοσοκομείο είναι συνήθως οι ακόλουθοι:

- Αιματολογία.
- Κλινική Χημεία.
- Ανοσολογία.
- Αιμοδοσία και Ιατρική των Μεταγγίσεων.
- Χειρουργική Παθολογία.
- Ανατομική Παθολογία.
- Κυτταρομετρία Ροής.
- Μικροβιολογία.

Τα Εργαστηριακά Συστήματα Πληροφοριών συχνά είναι μέρος μιας ολοκληρωμένης λύσης Πληροφορικής, στην οποία συμμετέχουν πολλές ανόμοιες εφαρμογές. Η χρήση ενός LIS είναι ένα ουσιώδες

κομμάτι για το Κλινικό φάσμα των συστημάτων Πληροφορικής και συμβάλλει σημαντικά στη συνολική περίθαλψη που παρέχεται στους ασθενείς. Το LIS χρησιμοποιείται σε ενδονοσοκομειακό περιβάλλον ή σε εξωτερικά Ιατρεία και σε πολλές περιπτώσεις σχεδιάζεται ώστε να υποστηρίζει και τις δύο περιπτώσεις. Στα εξωτερικά Ιατρεία, η αλληλεπίδραση με το LIS συχνά ξεκινά από τον ιατρό, αφού αυτός έχει καταλήξει σε μια αρχική διάγνωση. Όταν ένας ασθενής εισαχθεί σε νοσοκομείο, το σύστημα χρησιμοποιείται για την παραγγελία εργαστηριακών δοκιμασιών, για την παροχή υποστήριξης στην επεξεργασία των δειγμάτων, για να παραλαμβάνονται τα αποτελέσματα από τους αναλυτές και για την παράδοση των εργαστηριακών εκθέσεων προς το θεράποντα Ιατρό.

Μια εντολή (αίτημα) εργαστηριακών δοκιμασιών τοποθετείται στο σύστημα, συνήθως από έναν ιατρό, ή άλλο αρμόδιο. Η εντολή αυτή περιέχει έναν κατάλογο δοκιμών που εκτελούνται σε ένα ή περισσότερα δείγματα του ασθενούς, παραδείγματος χάριν αίμα ή ούρα. Σε πολλές περιπτώσεις, κάθε εντολή εντοπίζεται με ένα μοναδικό ταξινομητή, που είναι συνήθως ένας αριθμός. αναφέρεται συχνά ως προσθήκη. Συχνά, τα διαφορετικά δείγματα θα συλλεχθούν, σε διαφορετικούς σωλήνες, με πώμα διαφορετικού χρώματος και κάτω από κατάλληλες συνθήκες, όπως π.χ. είδος αντιπηκτικού, υλικό σωλήνα κλπ. για κάθε συσκευή ανάλυσης που θα επεξεργαστεί τα δείγματα. Το κατάλληλο δείγμα λαμβάνεται από τον ασθενή και ταυτοποιείται με ένα μοναδικό αριθμό δείγματος, συνήθως με μια ετικέτα με γραμμικό κώδικα (bar-code) που χορηγείται από το LIS. Πειραματικά ακόμα, η ανάγνωση των στοιχείων του δείγματος, γίνεται μέσω κατάλληλα συμπληρωμένου RFID, π.χ. σε ορισμένες Αιμοδοσίες. Το LIS μπορεί επίσης να προγραμματισθεί να τυπώνει ετικέτες με μοναδικό κωδικό κατά Αιμοληψία, παρέχοντας τη δυνατότητα να ακολουθηθεί, και στο επίπεδο διαδοχικών Αιμοληψιών, η αλυσίδα της επιτήρησης από το σημείο λήψης από τον ασθενή, μέχρι το σημείο απόρριψης του δείγματος. Η ιεραρχία Δείγμα – Αιμοληψία – Ασθενής είναι δενδροειδής ή συνδέεται η ταυτότητα του Ασθενούς με την ταυτότητα του Δείγματος, μέσα από το δημογραφικό Ιατρικό Αρχείο (Φάκελο) του Ασθενούς, εφόσον αυτό είναι δυνατόν.

Αφού συλλέγεται το δείγμα, στέλνεται ή μεταφέρεται στο κατάλληλο Εργαστήριο για την επεξεργασία του σε μια παρτίδα αναλύσεων (batch). Με την παραλαβή του στο κατάλληλο Εργαστήριο, το δείγμα πρέπει πάλι να καταγραφεί, εντοπισθεί και ταυτοποιηθεί στο LIS, είτε όπως παλαιότερα με το χέρι, είτε αυτοματοποιημένα, ώστε να αρχίσει η επεξεργασία του, συνήθως από αυτοματοποιημένους Αναλυτές. Τα περισσότερα LIS μπορούν να ρυθμισθούν, ώστε να μεταφορτώνουν τα στοιχεία των δειγμάτων σε έναν ή περισσότερους Αναλυτές, είτε όταν δίδεται η εντολή από έναν ιατρό, είτε όταν παραλαμβάνεται το δείγμα σε ένα εργαστήριο. Όταν ο κωδικός του δείγματος διαβάζεται από τον Αναλυτή, η μοναδική ταυτότητά του, από την ετικέτα των δειγμάτων, αντιστοιχείται με την προηγουμένως μεταφορτωμένη στον Αναλυτή εντολή (Batch Download). Ένα αποδοτικότερο σύστημα είναι αυτό στο οποίο ο Αναλυτής διαβάζει τον κώδικα στο δείγμα και «ερωτά» το LIS για τις εντολές (Host Query). Το LIS παρακολουθεί μια Πύλη Επικοινωνίας, για τις τυχόν ερωτήσεις και μεταφορτώνει τα αιτήματα όταν αυτά τίθενται. Σε περιπτώσεις όπου το LIS διαβιβάζει στοιχεία όπως οι εντολές δοκιμής ή μηνύματα ελέγχου προς τον Αναλυτή, η επικοινωνία οργανώνεται αμφίδρομα.

Όταν τα αποτελέσματα των εργαστηριακών δοκιμασιών ολοκληρωθούν και είναι πλέον διαθέσιμα, εισάγονται στο σύστημα με το χέρι (η μέθοδος τείνει να εκλείψει) ή αυτόματα μεταφορτώνονται από τον Αναλυτή. Τα αποτελέσματα είτε ελέγχονται από τον υπεύθυνο τεχνολόγο, είτε αυτο-επιβεβαιώνονται, με βάση κατάλληλο λογισμικό και απελευθερώνονται. Τα απελευθερωμένα αποτελέσματα συχνά τυπώνονται αυτόματα και σε χαρτί, ως εκθέσεις των εργαστηρίων, οι οποίες παραδίδονται ή αποστέλλονται δικτυακά στον θεράποντα Ιατρό ή εισάγονται στον Ηλεκτρονικό Φάκελο Ασθενούς, εφόσον υπάρχει.

Τα LIS παρέχουν συχνά πρόσθετες λειτουργίες και βοηθητικές πληροφορίες για τους ασθενείς, όπως π.χ. Τιμές Αναφοράς, επισήμανση της προσοχής σε συγκεκριμένες ανησυχητικές τιμές (συναγερμός) κλπ. Οι εργαστηριακές εκθέσεις είναι το τελικό προϊόν παραγωγής όλων των LIS και, σε πολλές περιπτώσεις, αποτελούν την πρώτη επαφή των συστημάτων αυτών, με τους εκτός εργαστηρίου επαγγελματίες υγείας. Οι εργαστηριακές εκθέσεις μπορούν να τυπωθούν ή να σταλούν με τηλεομοιοτυπικά συστήματα (Fax), είτε να παραδοθούν μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου (e-mail), ως αρχεία ή ως διεπαφή (interface) τύπου HL7-CDA, στις «χωρίς χαρτί» εγκαταστάσεις. Ο βαθμός στον οποίο το LIS υποστηρίζει τις εξατομικεύσιμες εκθέσεις και την ευελιξία των εργαστηρίων, όσον αφορά στους τρόπους παράδοσης των αποτελεσμάτων, είναι ένας σημαντικός παράγοντας για τον καθορισμό της επιτυχία τους στην αγορά. Τα χαρακτηριστικά που υποστηρίζουν τα Εργαστηριακά Συστήματα Πληροφοριών (LIS) είναι συνήθως:

- Έλεγχος και καταγραφή Ασθενών.
- Είσοδος Εντολών.

- Επεξεργασία δειγμάτων.
- Είσοδος αποτελεσμάτων.
- Δημιουργία Εργαστηριακών Εκθέσεων (Αναφορών).
- Δημογραφικά στοιχεία ασθενών.
- Δημογραφικά στοιχεία ιατρών.

Πολλά πρόσθετα χαρακτηριστικά που υποστηρίζουν τα Εργαστηριακά Συστήματα Πληροφοριών είναι συνήθως:

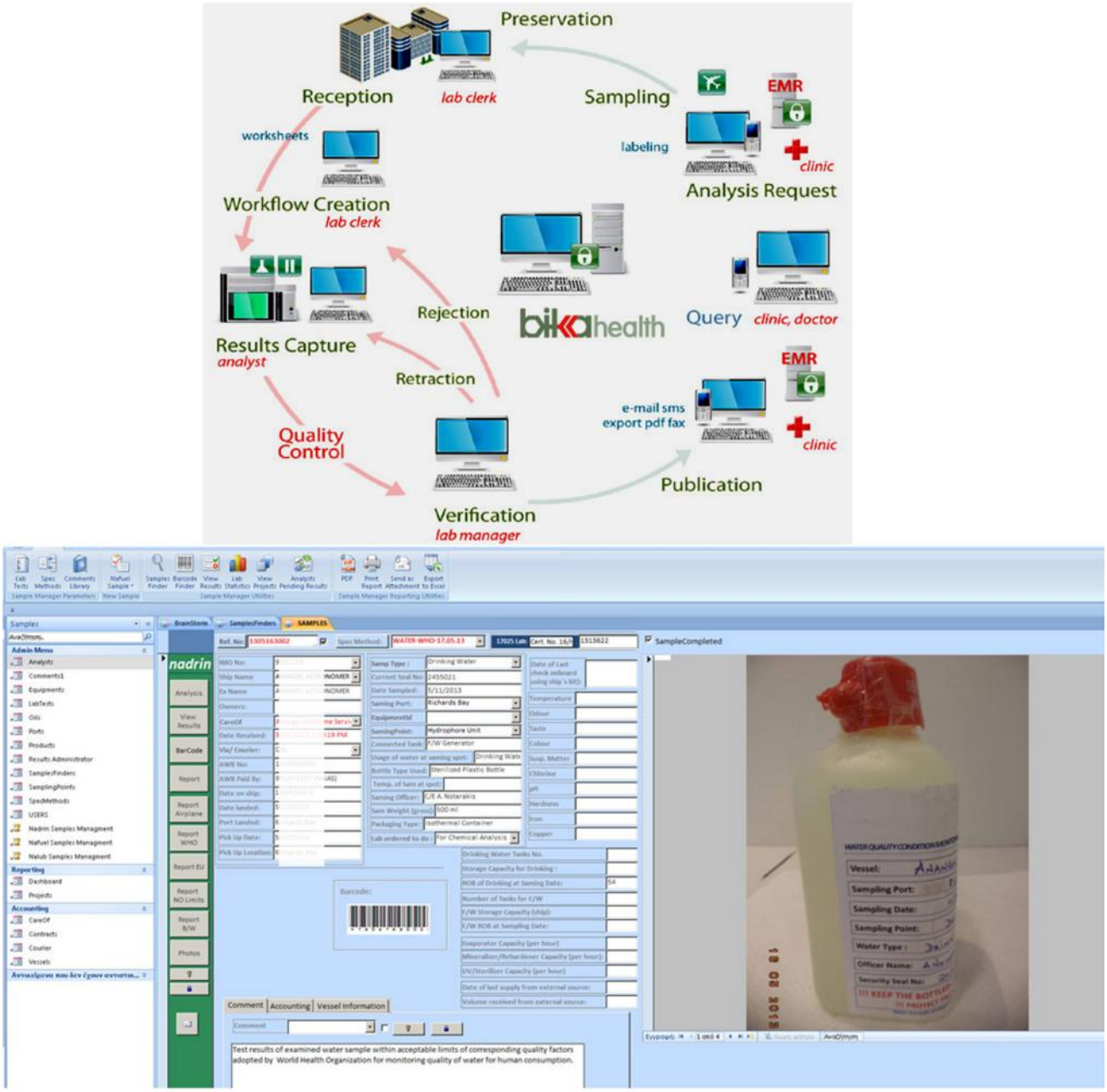
- Βασισμένη στον Ιστό Είσοδος Εντολών.
- Αναζήτηση βασισμένη στον Ιστό.
- Αποστολή των Εργαστηριακών Εκθέσεων με Τηλεομοιοτυπικά συστήματα (Fax), είτε μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου (e-mail).
- Δημιουργία προσαρμοζόμενων σε ιδιαίτερες ανάγκες Εργαστηριακών Εκθέσεων.
- Διεπαφές (interfaces) HL7 με τα Εργαστήρια που παραπέμπουν και με τα Ιατρικά Αρχεία (EMRs).
- Προκαταρκτική υποβολή Εκθέσεων.
- Τελική υποβολή Εκθέσεων.
- Φύλλα εργασίας Τεχνολόγων.
- Εξισορρόπηση φόρτου εργασίας.
- Έλεγχος ιατρικός ανάγκαιότητας της Εντολής σύμφωνα με τις οδηγίες των Ασφαλιστικών Ταμείων.
- Τιμολόγηση Εξετάσεων.
- Υποβολή Εργαστηριακών Εκθέσεων σχετικών με την Δημόσιας Υγεία.
- Μηχανές αναζήτησης βάσει κανόνων (rule engines).

Υπάρχουν και τα Συστήματα Διαχείρισης Εργαστηριακών Πληροφοριών (Laboratory Information Management Systems, LIMS), τα οποία συνιστούν λογισμικό υπολογιστών που χρησιμοποιείται στο εργαστήριο για την διαχείριση:

- Των Δειγμάτων.
- Των εργαστηριακών Χρηστών.
- Των Αναλυτών.
- Των Προτύπων.
- Άλλων εργαστηριακών λειτουργιών, όπως:
    - Η τιμολόγηση.
    - Η διαχείριση υλικών.
    - Η αυτοματοποίηση της ροής εργασίας.

Τα LIMS και τα LIS εκτελούν παρόμοιες λειτουργίες. Η βασική διαφορά είναι ότι τα LIMS στοχεύουν κυρίως προς την περιβαλλοντική, φαρμακευτική και πετροχημική έρευνα και εμπορική βιομηχανικής κλίμακας ανάλυση δειγμάτων, ενώ τα LIS στοχεύουν προς την κλινική αγορά, δηλαδή νοσοκομεία και άλλα κλινικά εργαστήρια.

Η σημερινή τάση είναι να κινηθεί ολόκληρη η διαδικασία της συλλογής πληροφοριών, της λήψης απόφασης, του υπολογισμού, της ανασκόπησης και της απελευθέρωσης Εργαστηριακών Αποτελεσμάτων κλπ. στον εργασιακό χώρο και μακριά από το γραφείο και ο στόχος είναι να δημιουργηθεί μια ολοκληρωμένη οργανωτική δομή δικτύου. Τα χρησιμοποιούμενα Αναλυτικά Όργανα είναι ενσωματωμένα στο Εργαστηριακό Δίκτυο, λαμβάνουν τις οδηγίες και τους καταλόγους εργασίας (worklists) από το LIMS και επιστρέφουν τα ολοκληρωμένα αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένων και των των αρχικών δεδομένων, σε ένα κεντρικό αποθετήριο. Μέσω αυτού το LIMS μπορεί να ενημερώσει με τις σχετικές πληροφορίες, διάφορα εξωτερικά συστήματα Λογισμικού Εφαρμογής.

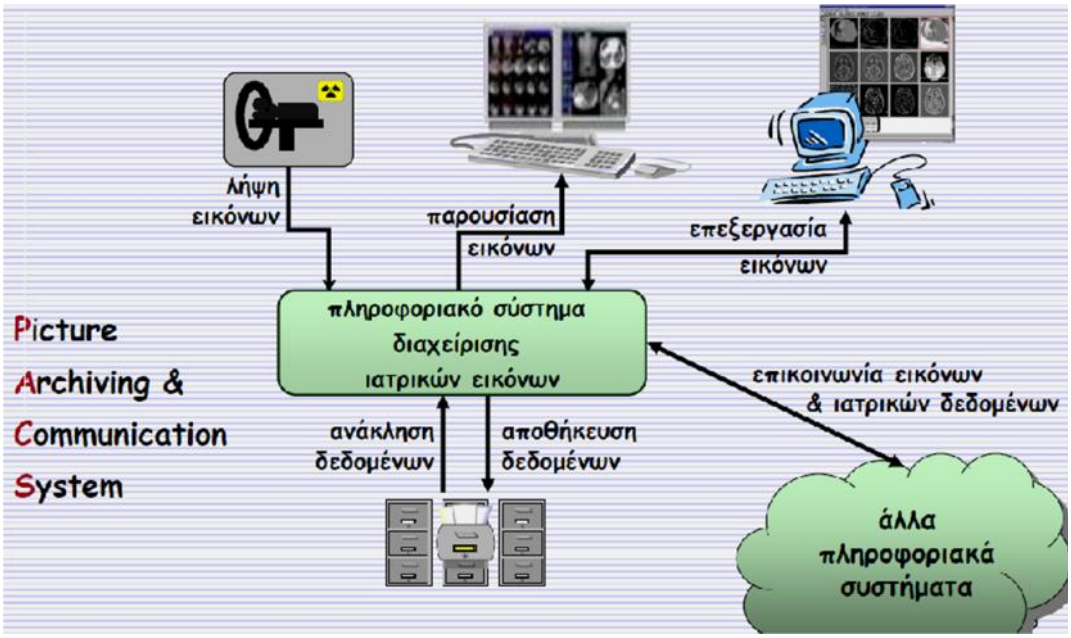


Εικόνα 11.10 *Η δομή ενός τυπικού Συστήματος Διαχείρισης Εργαστηριακών Πληροφοριών και μια τυπική οθόνη διαχείρισης ενός τέτοιου συστήματος [11],[12].*

11.4. Συστήματα Αρχειοθέτησης και Επικοινωνίας Ιατρικών Εικόνων.

Τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί μία ραγδαία αύξηση στο όγκο των ιατρικών απεικονιστικών εξετάσεων και πληροφοριών. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την τάση για μείωση των προϋπολογισμών, την ανάγκη για βελτίωση της φροντίδας ασθενών, την ανάγκη για εξυπηρέτηση μεγαλυτέρου όγκου ασθενών, τη χρησιμοποίηση οικολογικών συστημάτων αποτύπωσης εικόνων και τη βελτίωση της ποιότητας της εικόνας, είχαν κάνει επιτακτική την ανάγκη δημιουργίας ενός νέου μοντέλου εξυπηρέτησης ασθενών το οποίο να βασίζεται στην χρήση της ψηφιακής τεχνολογίας και τη μετάβαση από την αναλογική εικόνα και το ακτινογραφικό φιλμ στην ψηφιακή εποχή. Για το σκοπό αυτό δημιουργήθηκε το PACS (Picture Archiving and Communication System) δηλαδή Σύστημα Αρχειοθέτησης και Επικοινωνίας Απεικονιστικών Εξετάσεων, ένα σύστημα διαχείρισης ιατρικής εικόνας με σκοπό την καταγραφή, αποτύπωση, αρχειοθέτηση, επικοινωνία και ανάκτηση εικόνων και σχετικών στοιχείων.

Τα PACS απευθύνονται σε κλινικές, νοσοκομεία, ιατρικά και διαγνωστικά κέντρα του δημόσιου και ιδιωτικού τομέα, που επιθυμούν τη διασύνδεση μεταξύ διαφόρων ιατρικών απεικονιστικών συστημάτων να γίνεται με την βοήθεια ενός τηλεπικοινωνιακού δικτύου ευρείας συχνότητας. Αποτελείται από υπολογιστές και δίκτυα που χρησιμοποιούνται για αποθήκευση, ανάκτηση, διανομή και παρουσίαση ψηφιακών ιατρικών εικόνων και ολοκληρωμένων απεικονιστικών εξετάσεων. Με τον όρο ιατρικές απεικονιστικές εξετάσεις εννοούμε τις ψηφιακές εικόνες και τις σχετιζόμενες με αυτές πληροφορίες οι οποίες προέρχονται από συστήματα υπολογιστικής ακτινογραφίας (computed radiography – CR), υπολογιστικής τομογραφίας (computed tomography – CT), μαγνητικής τομογραφίας (magnetic resonance imaging – MRI), υπερηχοτομογραφίας (ultrasound – US), πυρηνικής ιατρικής (nuclear medicine – NM), ψηφιακής αγγειογραφίας (digital angiography) και άλλων ακτινολογικών απεικονιστικών συστημάτων που ενδεχομένως να υπάρχουν εντός ενός νοσοκομείου. Το PACS διαχειρίζεται επίσης τις αναφορές της διάγνωσης που προκύπτουν ως αποτέλεσμα κάθε εξέταση και τις συνδέει μαζί της.



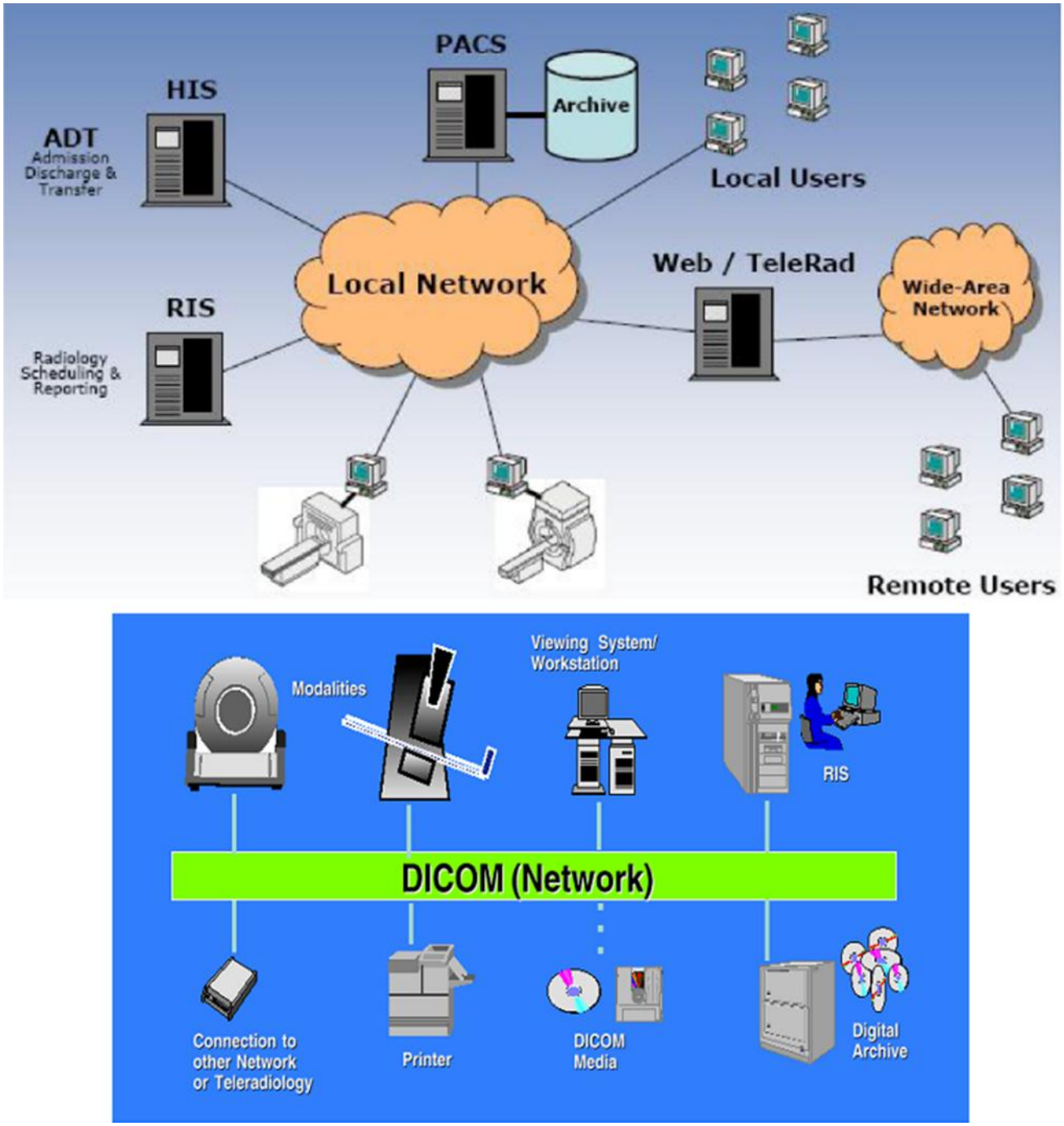
Εικόνα 11.11 *Σύστημα διαχείρισης ιατρικών εικόνων (PACS). Πηγή: Ε. Καλδούδη, Τμήμα Ιατρικής Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, 13ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας, Θεσσαλονίκη 6 – 9 Νοεμβρίου 2003 [13].*

Το σύστημα PACS εμπεριέχει ένα εξειδικευμένο λογισμικό διαχείρισης βάσεων δεδομένων, ώστε να υπάρχει δυνατότητα καταχώρησης και εντοπισμού των ιατρικών εικόνων και ένα εξειδικευμένο λογισμικό που να δίνει τη δυνατότητα στον ακτινολόγο ή στον πυρηνικό ιατρό, ο οποίος θα κάνει την διάγνωση να διαλέγει και να επεξεργάζεται τις εικόνες αυτές. Συνήθως στο σύστημα PACS για σκοπούς αποφυγής μεγάλου φόρτου στο δίκτυο, «κυκλοφορεί» μια «περίληψη» των εξετάσεων του κάθε ασθενή. Υπάρχει όμως και η δυνατότητα να δοθεί στον ενδιαφερόμενο (πχ. υπεύθυνο παθολόγο) αναλυτικότερη αναφορά, εφόσον αυτή ζητηθεί. Τα συστήματα PACS χαρακτηρίζονται από εξοικονόμηση χρόνου αφού τα πάντα γίνονται ηλεκτρονικά, τόσο η πρόσβαση στις ακτινολογικές εξετάσεις και στις ακτινολογικές γνωματεύσεις όσο και η αποθήκευση τους. Ηλεκτρονικά γίνεται η συζήτηση μεταξύ παθολόγου και ακτινολόγου όπως επίσης και η αποστολή απεικονίσεων και σχετικών πληροφοριών ασθενών από άλλα τμήματα του νοσοκομείου ή από άλλες απομακρυσμένες θέσεις εκτός νοσοκομείου στο ακτινολογικό τμήμα για εκτίμηση και διάγνωση από ακτινολόγους.

Στο σύστημα PACS η αποθήκευση των εικόνων γίνεται με «ιεραρχικό» τρόπο, όπου οι πιο πρόσφατες εικόνες αποθηκεύονται σε σειρά μαγνητικών σκληρών δίσκων, ενώ γίνεται συνεχής μεταφορά των παλαιότερων εικόνων σε μικρότερης ταχύτητας αλλά μεγαλύτερης χωρητικότητας μέσων αποθήκευσης, όπως οι οπτικοί δίσκοι και οι μαγνητικές ταινίες. Η απαιτούμενη συνολική χωρητικότητα των δεδομένων ενός τμήματος εξαρτάται από το σύστημα PACS που διαθέτει και από το φόρτο εργασίας. Για παράδειγμα, το τμήμα πυρηνικής ιατρικής «παράγει» μερικά gigabytes (10^9) εικόνων το χρόνο σε σχέση με το ακτινολογικό τμήμα που λόγω των συστημάτων υπολογιστικής και ψηφιακής ακτινογραφίας (CR-DR), υπολογιστικής τομογραφίας (CT), μαγνητικής τομογραφίας (MRI), κλπ μπορεί να παράγει μερικά terabytes (10^{12}) εικόνων

το χρόνο. Η αποθήκευση δεδομένων γίνεται τόσο πάνω στο δίκτυο (online), όσο και δίπλα σε αυτό (near-line), αφού υπάρχει η δυνατότητα μετακίνησης παλαιότερων εξετάσεων από την on-line αποθήκευση στην near-line αποθήκευση, είτε «off-line», για τη μείωση του κόστους.

Τυπικά ένα δίκτυο PACS περιλαμβάνει ένα κεντρικό εξυπηρετητή (server) συνδεδεμένο με ένα αριθμό τερματικών. Ο κεντρικός εξυπηρετητής διασυνδέεται μέσω δικτύου με εξουσιοδοτημένα τερματικά. Τα δίκτυα επιτρέπουν τη μεταφορά πληροφοριών μεταξύ δύο ή περισσοτέρων τερματικών, ενώ επιτρέπουν και στους υπολογιστές να μοιράζονται από κοινού περιφερειακές μονάδες, όπως εκτυπωτές, σαρωτές ή laser συσκευές λήψης. Επίσης, στηρίζουν υπηρεσίες ηλεκτρονικού ταχυδρομείου (e-mail), μεταφοράς ηλεκτρονικών φακέλων και αξιοποίησης απομακρυσμένων τερματικών.



Εικόνα 11.12 *Αριστερά: Τυπική αναπαράσταση μιας Αρχιτεκτονικής PACS. Δεξιά: Τοπολογία συσκευών σε ένα δικτύου DICOM [14].*

Ένα ολοκληρωμένο σύστημα PACS εκτός από την ικανότητα του να παρέχει πρόσβαση σε όλες τις απεικονιστικές εξετάσεις (εικόνες και σχετιζόμενες πληροφορίες) από τα ιατρικά συστήματα με τα οποία είναι συνδεδεμένο, πρέπει επίσης να βρίσκεται σε επικοινωνία και με τα υπάρχοντα συστήματα πληροφοριών του νοσοκομείου όπως είναι το Σύστημα Πληροφοριών Νοσοκομείου (Hospital Information System-HIS) και το Σύστημα Πληροφοριών Ακτινολογικού (Radiology Information System-RIS). Το RIS χρησιμοποιείται κυρίως για εντολές και προγραμματισμό εξετάσεων, για διατήρηση του αρχείου των ασθενών, για περιγραφές, ιατρικές αναφορές, δημιουργία λογαριασμών και τη δημιουργία της λίστας εξετάσεων στα συστήματα. Συνήθως το RIS είναι μέρος του HIS ή περιλαμβάνεται μέσα στο PACS και δεν είναι αυτόνομο, για να αποφεύγονται οι είσοδοι των ίδιων δεδομένων περισσότερο από μια φορά. Η χρήση ενός κοινού πρότυπου πρωτοκόλλου επικοινωνίας DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) επιτρέπει επίσης τη μεταφορά των σχετικών πληροφοριών που συνοδεύουν κάθε εικόνα. Ένα απλό αρχείο DICOM περιέχει ένα Header (πληροφορίες σχετικά με τα δημογραφικά του ασθενούς και λεπτομέρειες της εξέτασης) και Εικόνες συμπιεσμένες (bitmap) ή ασυμπίεστες (jpeg, gif κλπ.). Το DICOM διαχωρίζει τα δεδομένα σε 3 κύρια αντικείμενα (Ασθενείς, Μελέτες, Εικόνες) και κωδικοποιεί τα απεικονιστικά μηχανήματα ανάλογα με τη χρήση τους. Επίσης, επιτρέπει μόνο τις ακόλουθες πρότυπες (standard) υπηρεσίες:

- STORE: αποστολή εικόνων σε άλλο σταθμό εργασίας ή σε PACS
- QUERY/RETRIEVE: εύρεση και ανάκτηση εικόνων από PACS
- PRINT: αποστολή εικόνων σε εκτυπωτή DICOM
- MODALITY WORKLIST: δίνει τη δυνατότητα σε απεικονιστική μονάδα να λάβει (ηλεκτρονικά) στοιχεία των ασθενών.

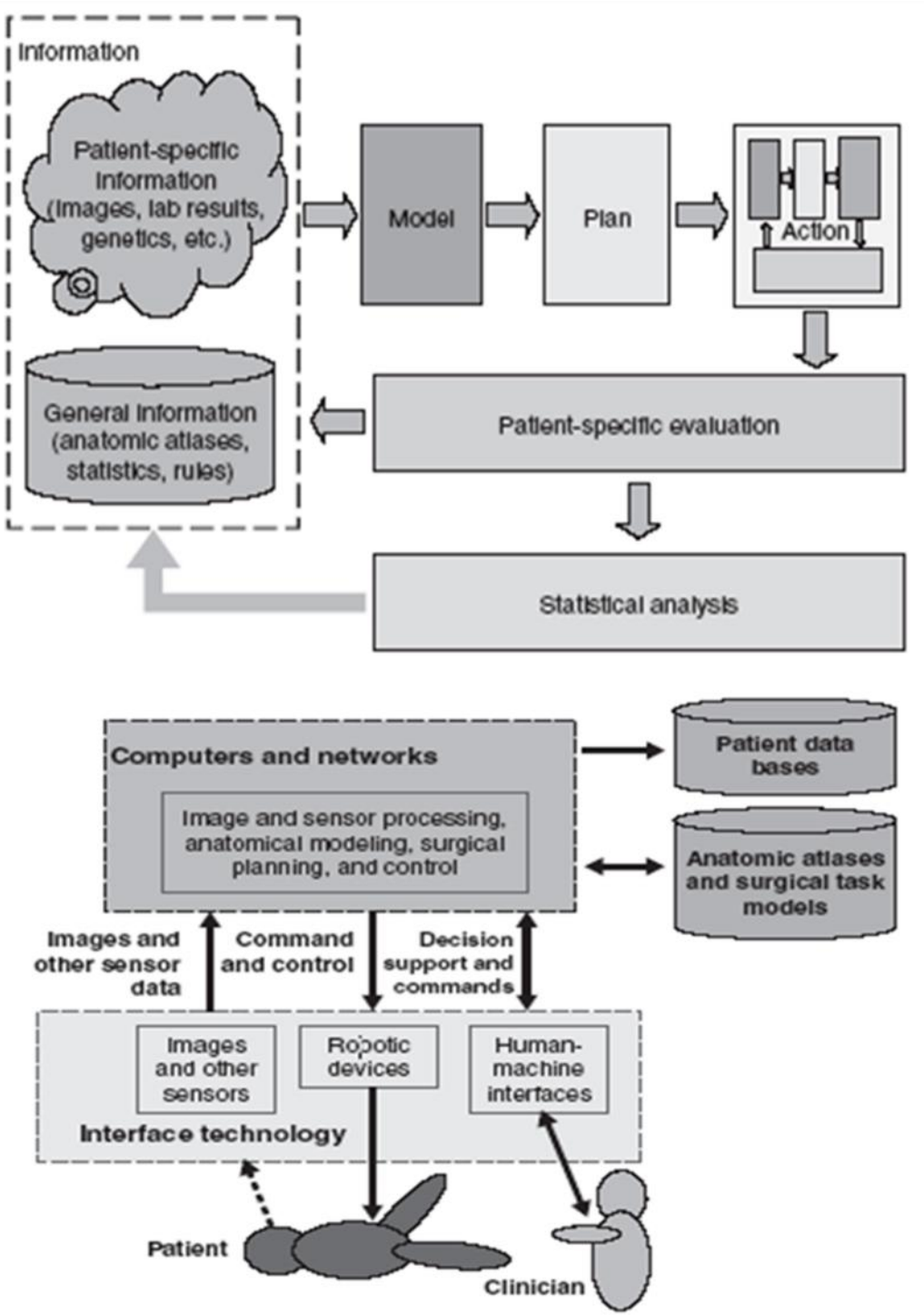
11.5. Χειρουργική Επεμβατική και Ιατρική Ρομποτική ολοκληρωμένες με Υπολογιστές (Computer-integrated interventional medicine, CIIM)

Κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 50 ετών, η τεχνολογία που χρησιμοποιείται στην επεμβατική ιατρική είναι όλο και περισσότερο βασισμένη σε υπολογιστή. Οι ιατρικές συσκευές απεικόνισης έχουν προχωρήσει από τις απλές μονάδες ακτινών Χ, στα περίπλοκα συστήματα που συνδυάζουν τους προηγμένους αισθητήρες και το υπολογιστικό λογισμικό για να παρέχουν πρωτοφανείς πληροφορίες για την ανατομία και τη φυσιολογία ενός ασθενή. Οι ιατρικοί τερματικοί σταθμοί είναι σε θέση να συνδυάσουν τις πληροφορίες από πολλές πηγές για να βοηθήσουν τους χειρουργούς και άλλους ιατρούς να προγραμματίσουν τις επεμβάσεις και να παρέχουν τα σε πραγματικό χρόνο στηρίγματα πληροφοριών στην πραγματοποίηση αυτών των σχεδίων. Οι ρομποτικές συσκευές και οι ενδοσκοπικές κάμερες επιτρέπουν στους παθολόγους να εκτελούν ελάχιστα επεμβατικές διαδικασίες που ειδάλλως θα ήταν αδύνατες. Ελεγχόμενα από υπολογιστή συστήματα χρησιμοποιούν κατευθυνόμενη ενέργεια για να καταστρέψουν τους όγκους και άλλα μορφώματα, μέσα στο σώμα ενός ασθενή χωρίς χειρουργική επέμβαση. Οι βασισμένες σε υπολογιστή φυσιολογικές συσκευές ελέγχου είναι πανταχού παρούσες στα χειρουργεία και τις μονάδες εντατικής.

Ο στόχος μας δεν είναι η αυτοματοποίηση των ιατρικών επεμβάσεων, αλλά το να εκμεταλλευτούμε τη βασισμένη σε υπολογιστή τεχνολογία, ώστε να βοηθήσει τους νοσοκομειακούς γιατρούς στη θεραπεία των ασθενών. Κατά συνέπεια, αναφερόμαστε συχνά σε αυτά τα συστήματα με τους όρους χειρουργικοί ή επεμβατικοί βοηθοί, ειδικά όταν οι επεμβατικές αποφάσεις είναι ιδιαίτερα διαδραστικές, όπως συμβαίνει συχνά με τις χειρουργικές επεμβάσεις. Είναι συχνά καταλληλότερο να θεωρηθεί ένα CIIM σύστημα ως surgical or interventional computer-aided design / computer-aided manufacturing (CAD/CAM). Δεδομένου ότι αυτά τα συστήματα γίνονται όλο και πιο περίπλοκα, η διάκριση μεταξύ τους γίνεται και πιό δύσκολη.

Η αρχιτεκτονική των συστημάτων περιλαμβάνει υπολογιστικές συνιστώσες που εκτελούν μια ευρεία ποικιλία λειτουργιών, όπως επεξεργασίας εικόνας, χειρουργικού προγραμματισμού, ελέγχου και παρόμοιων στόχων, βάσεις δεδομένων συγκεκριμένων πληροφοριών των ασθενών, καθώς επίσης και, γενικές βάσεις γνώσεων για την ανθρώπινη Ανατομία και Φυσιολογία, των διαδεδομένων σχεδίων επεξεργασίας και στοιχείων έκβασης κλπ. Συσκευές όπως απεικονιστικά συστήματα (imagers), ρομπότ και διαδραστικές επιφάνειες ανθρώπου-μηχανής, που συνδέουν την εικονική πραγματικότητα των απεικονίσεων στον υπολογιστή, στην κλινική πραγματικότητα του ασθενή, του χώρου επεμβάσεων και του γιατρού. Οι γεωμετρικές σχέσεις μεταξύ των μεριδίων της ανατομίας του ασθενή, των εικόνων, των ρομπότ, των αισθητήρων, και του εξοπλισμού είναι θεμελιώδεις στην Ολοκληρωμένη με Υπολογιστές επεμβατική Ιατρική. Υπάρχει μια εκτενής βιβλιογραφία στις τεχνικές για τους μετασχηματισμούς μεταξύ των ισότιμων συστημάτων αναφοράς και σχετικά με τις μεθόδους εγγραφής (registration). Η διαδικασία περιλαμβάνει την

εύρεση των αντίστοιχων συνόλων χαρακτηριστικών γνωρισμάτων F_A και F_B και έπειτα την εύρεση ενός μετασχηματισμού που ελαχιστοποιεί κάποια συνάρτηση απόστασης $d_{AB} = d_{AB} [F_B, T_{AB} (F_A)]$.



Εικόνα 11.13 *Αριστερά: Ο βασικός κύκλος πληροφοριών της επεμβατικής ιατρικής. Δεξιά: Ο βασικός κύκλος πληροφοριών της επεμβατική ιατρικής [7].*

Το τρισδιάστατο ρομπότ συντονίζει τις προσεγγίσεις. Τα τυπικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα μπορούν να περιλάβουν αξιόπιστα τεχνητά αντικείμενα αναφοράς (καρφίτσες, εμφυτευμένες σφαίρες, ράβδους, κλπ.) ή ανατομικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα, όπως ορόσημα, ή περιγραμματικές καμπύλες, ή επιφάνειες. Μια πολύ κοινή περίπτωση περιλαμβάνει την εγγραφή ενός συνόλου σημείων, που ανήκουν σε μια ανατομική επιφάνεια, με μια απεικόνιση στον υπολογιστή εκείνης της επιφάνειας, και τη χρήση κατάλληλων επαναληπτικών αλγορίθμων πλησιέστερου σημείου. Παραδείγματος χάριν, οι τρισδιάστατες συντεταγμένες

ρομπότ μπορούν να βρεθούν για ένα σύνολο σημείων που είναι γνωστό ότι ευρίσκονται στην επιφάνεια μιας ανατομικής δομής που μπορεί επίσης να βρεθεί σε μια τετμημένη τρισδιάστατη εικόνα.

Ιχνηλάτες Πλοήγησης. Η μέτρηση σε πραγματικό χρόνο των διεγχειρητικών θέσεων και των προσανατολισμών, είναι πανταχού παρούσα στα CIIM, και διάφορες τεχνολογίες είναι διαθέσιμες για αυτόν το λόγο. Αυτές περιλαμβάνουν κωδικοποιημένους μηχανικούς συνδέσμους, εντοπιστές υπερήχου, ηλεκτρομαγνητικούς εντοπιστές, ενεργά οπτικά συστήματα τριγωνισμού, που εντοπίζουν εκπέμπουσες φωτοδιόδους, παθητικά οπτικά συστήματα τριγωνισμού, που εντοπίζουν αντανακλαστικούς δείκτες γενικότερα συστήματα «όρασης» υπολογιστών. Υπάρχουν εξαιρετικές βιβλιογραφικές αναδρομές και συγκρίσεις των διαφορετικών συστημάτων, αν και κάποιος πρέπει να γνωρίζει, ότι οι σχετικές τεχνικές ικανότητες των διαφορετικών προσεγγίσεων τεχνολογίας, μπορούν να αλλάξουν καθώς η τεχνολογία αναπτύσσεται.

Οπτικοί ιχνηλάτες. Τα οπτικά συστήματα είναι η ευρύτερα χρησιμοποιημένη επιλογή για τα χειρουργικά συστήματα πλοήγησης λόγω της σχετικά υψηλής ακρίβειας, της προβλέψιμης απόδοσης, και της μικρής ευαισθησίας τους στις περιβαλλοντικές παραλλαγές. Εντούτοις, έχουν διάφορους περιορισμούς και ο σοβαρότερος είναι η απαίτηση να διατηρείται οπτική επαφή μεταξύ της κάμερας και των δεικτών που παρακολουθούνται, γεγονός που μπορεί να περιπλέξει τη ροή εξοπλισμού και εργασίας γύρω από τον ασθενή. Ένα σχετικό μειονέκτημα είναι ότι οι δείκτες που παρακολουθούνται πρέπει γενικά να είναι σε τμήματα των χειρουργικών οργάνων έξω από τον ασθενή. Αυτή η προσέγγιση μπορεί να οδηγήσει σε ανακρίβειες στον προσδιορισμό της θέσης της αιχμής των χειρουργικών οργάνων και αποκλείουν τη χρήση ευκάμπτων οργάνων, όπως οι καθετήρες.

Οι ηλεκτρομαγνητικοί ιχνηλάτες εξετάστηκαν για πολλές πρώιμες χειρουργικές εφαρμογές πλοήγησης, αλλά οι ψευδενδείξεις που συνδέονται με την παρουσία μετάλλου στις χειρουργικές αίθουσες, τους απέκλεισαν. Πιο πρόσφατα, οι βελτιώσεις στην ηλεκτρομαγνητική τεχνολογία εντοπισμού, και κυρίως οι μειωμένες διαταραχές στις μετρήσεις, η ανάπτυξη πολύ μικρών αισθητήρων και το αυξανόμενο ενδιαφέρον για την πλοήγηση των συσκευών μέσα στον ασθενή έχουν οδηγήσει σε αναζωπύρωση του ενδιαφέροντος για αυτήν την τεχνολογία.

Εικόνα 11.14 *Αριστερά: Χαρακτηριστική οθόνη από ένα χειρουργικό σύστημα πλοήγησης της Medtronic. Δεξιά: Σύστημα καθοδήγησης LASER (Osaka/Tokyo) [7].*

Ρομποτικές συσκευές στην ιατρική. Ιστορικά, ο όρος ρομπότ έχει χρησιμοποιηθεί για πολυαξονικές μηχανές που είναι ικανές για αυτόνομη κίνηση. Στον ιατρικό τομέα, ο καθορισμός ενός ρομπότ έχει επεκταθεί για να περιλάβει ουσιαστικά οποιοδήποτε μηχανισμό παρέχει τη βοήθεια στο χειρουργό, ανεξάρτητα από το άν

μπορεί ή όχι να λειτουργήσει αυτόνομα. Στην πραγματικότητα, η ασφάλεια στον ιατρικό τομέα είναι τόσο σημαντική, ώστε να μην αναπτυχθούν ρομπότ με αυτόνομη κίνηση. Αυτά τα συστήματα στηρίζονται περισσότερο στο χειρουργό, παρά σε μηχανές, ώστε να παρέχουν επαρκή δύναμη, για να δημιουργήσουν την κίνηση. Τα συστήματα αυτά μπορούν να περιλάβουν και μηχανοκίνητα στοιχεία (π.χ., μηχανές, φρένα), που όμως χρησιμοποιούνται μόνο για να περιορίσουν την κίνηση. Αν και τέτοια συστήματα δεν πληρούν τον κλασικό καθορισμό ενός ρομπότ, θεωρούνται παθητικά ρομπότ στον ιατρικό τομέα. Ένα ρομπότ που αναπτύσσεται για τη μικροχειρουργική θα διαφέρει από ένα ρομπότ που αναπτύσσεται για την ορθοπεδική αναδημιουργία συνδέσμων. Αν και ο τομέας της ιατρικής ρομποτικής δεν είναι ακόμα ώριμος, η τρέχουσα εμπειρία υποδεικνύει ότι τα ιατρικά ρομπότ μπορούν να είναι πιο εξειδικευμένα από τα βιομηχανικά αντίστοιχά τους. Ένα ρομπότ που αναπτύσσεται για μια ιατρική διαδικασία δεν μπορεί να προσαρμόζεται εύκολα σε άλλες διαδικασίες, για λόγους που περιγράφονται κατωτέρω. Υπάρχουν μερικά παραδείγματα ιατρικών ρομπότ πολλαπλών λειτουργιών, όπως τα ορθοπεδικά συστήματα ρομπότ που βοηθούν τη χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίων και γονάτων, καθώς επίσης και την επισκευή συνδέσμων.

Ένα ιατρικό ρομπότ πρέπει να μεταφέρεται εύκολα μέσα και έξω από το χειρουργείο ή, εάν εγκαθίσταται μόνιμα, πρέπει να είναι σε θέση να κινηθεί σε σημείο που να μην ενοχλεί. Στην πραγματικότητα, ένα ιατρικό ρομπότ πρέπει να εγκατασταθεί στο ιατρικό κύτταρο εργασίας για κάθε χρήση. Αυτή η εγκατάσταση περιλαμβάνει τη μεταφορά του στο κατάλληλο χώρο, την σύνδεσή του με τις κατάλληλες πηγές ισχύος, και την δυνατότητα αποστείρωσής του.

Επειδή ο υπόλοιπος ιατρικός εξοπλισμός δε σχεδιάζεται με συμβατότητα με τη ρομποτική, το ρομπότ πρέπει να ταιριάξει όσο το δυνατόν καλύτερα. Είναι σημαντικό να ελαχιστοποιηθεί η απαίτηση χώρου γύρω από το χειρουργικό τραπέζι, δεδομένου ότι ένα μεγάλο μέρος αυτού του χώρου απαιτείται για τη ιατρική ομάδα και τον λοιπό εξοπλισμό.

Συστήματα ταξινομήσεων για την ιατρική ρομποτική. Έχουν προταθεί πολλά συστήματα ταξινομήσεων για την ιατρική ρομποτική. Κάποια από αυτά ορίζουν τα συστήματα ως ενεργά, ημι-ενεργά, ή παθητικά, εντούτοις, δεν υπάρχει κανένας παγκοσμίως αποδεκτός ορισμός αυτών των όρων. Μερικοί υποστηρίζουν ότι οποιοδήποτε ρομπότ που είναι ικανό για κίνηση με μηχανικά μέσα, δεν μπορεί ποτέ να θεωρηθεί παθητικό. Τέλος, άλλοι εστιάζουν στον τρόπο με τον οποίο χρησιμοποιείται το ρομπότ. Μερικοί υποστηρίζουν ότι οποιοδήποτε ρομπότ που είναι ικανό για κίνηση με μηχανικά μέσα, δεν μπορεί ποτέ να θεωρηθεί παθητικό. Τέλος, άλλοι εστιάζουν στον τρόπο με τον οποίο χρησιμοποιείται το ρομπότ. Η δεύτερη προσέγγιση, είναι περισσότερο ένας λειτουργικός καθορισμός παρά ένας μηχανικός καθορισμός. Ένα ενεργό ρομπότ εκτελεί αυτόματα μια διεργασία, όπως η κατεργασία του οστού. Ένα ημι-ενεργό ρομπότ εκτελεί την επέμβαση κάτω από τον άμεσο έλεγχο του χειρουργού. Ένα παθητικό ρομπότ δεν εκτελεί ενεργά οποιοδήποτε μέρος της επέμβασης (π.χ., τοποθετεί απλώς έναν οδηγό εργαλείων).

Υπάρχει κάποια συζήτηση εάν μια κατηγορία ρομπότ μπορεί να είναι καλύτερη από μια άλλη κατηγορία, αναφορικά με την εξέταση παραγόντων όπως η ασφάλεια, η αποδοχή από την πλευρά των χρηστών, ή η έγκριση από ρυθμιστικές αρχές. Στην τελευταία περίπτωση, είναι πιθανό ότι όσο λιγότερο ενεργό είναι ένα ρομπότ, τόσο πιό εύκολα θα εγκρίνεται από τις ρυθμιστικές αρχές. Όσον αφορά στην ασφάλεια, αν και ένα ενεργητικό ρομπότ μπορεί να αποφύγει μερικούς από τους έμφυτους κινδύνους, σε σχέση με ένα πιο ενεργό ρομπότ, υπάρχουν ακόμα πολλά ανοιχτά ζητήματα ασφάλειας για όλες τις περιπτώσεις.

Ας θεωρήσουμε για παράδειγμα την προετοιμασία του οστού για μια αρθροπλαστική γονάτου. Η επεξεργασία της προετοιμασίας μπορεί να γίνει:

- Αυτόματα από ένα ενεργό ρομπότ.
- Από το χειρουργό και ένα ημι-ενεργό ρομπότ.
- Μόνον από το χειρουργό, που χρησιμοποιεί έναν οδηγό εργαλείων που τοποθετείται από ένα παθητικό ρομπότ.

Το κρίσιμο σε κάθε περίπτωση είναι η επεξεργασία να εκτελείται στη σωστή θέση και στον σωστό προσανατολισμό. Επομένως, σε κάθε ένα από αυτά τα ρομπότ πρέπει να υπάρχει ένα σύστημα ασφάλειας για να εξασφαλίσει ότι οι αποτυχίες αισθητήρων δεν θα το αναγκάζουν να τοποθετήσουν ανακριβώς το τέμνον εργαλείο ή τον οδηγό εργαλείων.

Το θέμα της αποδοχής από τους χρήστες δεν έχει απαντηθεί ακόμα, επειδή αυτήν την περίοδο η δυσκολία του να έχεις ένα από τα ιατρικά ρομπότ είναι ένα πολύ μεγαλύτερο εμπόδιο από το εάν θα είναι ενεργό, ημι-ενεργό, ή παθητικό.

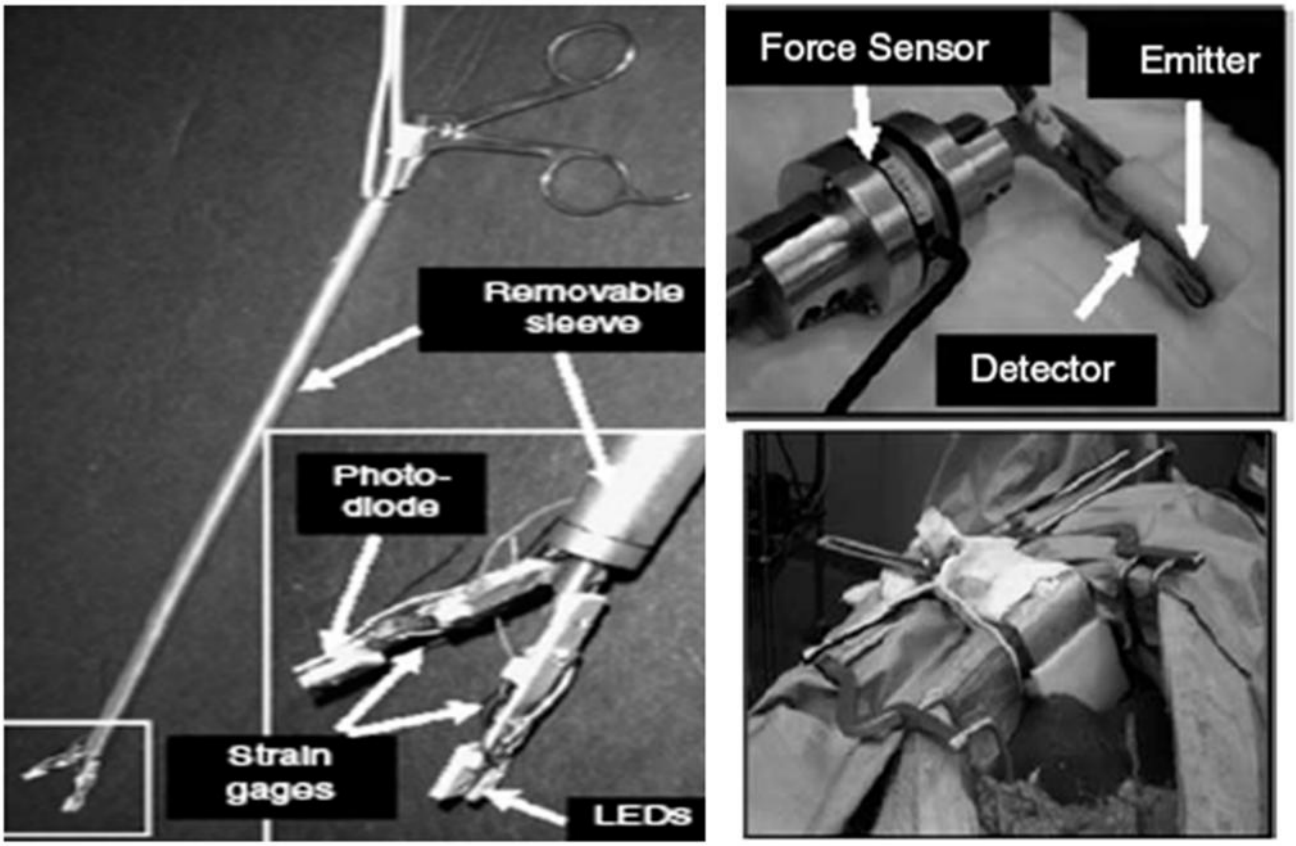
Διεγχειρητικές διεπαφές ανθρώπου-μηχανής. Τα πλήρως, ολοκληρωμένα με υπολογιστές συστήματα επεμβατικής Ιατρικής CIIM προορίζονται να συνεργαστούν με τους γιατρούς, και όχι να τους αντικαταστήσουν στη χειρουργική αίθουσα. Συνεπώς, η τεχνολογία και οι μέθοδοι για τη διεπαφή και την επικοινωνία ανθρώπου-μηχανής είναι κρίσιμες συνιστώσες σε αυτά τα συστήματα.

Αυτή η επικοινωνία είναι διπλής κατεύθυνσης, και τα επιτυχή συστήματα πρέπει να υιοθετήσουν τεχνικές τόσο για την παροχή πληροφοριών, όσο και για την αποδοχή πληροφοριών και καθοδήγησης από τον κλινικό γιατρό. Η οπτική παρουσίαση είναι η πιο κοινή μέθοδος για την παροχή πληροφοριών στο γιατρό. Οι οθόνες υπολογιστών που συσχετίζουν τις θέσεις των χειρουργικών οργάνων, με ιατρικές εικόνες του ασθενούς είναι πάντα παρούσες στα χειρουργικά συστήματα πλοήγησης. Η εργονομία τέτοιων συστημάτων έχει μερικούς σοβαρούς περιορισμούς. Μόλις αρχίσει μια εγχείρηση, η προσοχή του γιατρού στρέφεται απαραιτήτως στην ανατομία του ασθενή, και είναι άβολο για το γιατρό για να κοιτάξει μακριά από τον ασθενή. Για τον λόγο αυτό, διάφορες ομάδες έχουν αναπτύξει συστήματα και συσκευές για την επάλληλη παρουσίαση των οπτικών πληροφοριών, κατευθείαν στην οπτική ευθεία χειρουργού – ασθενούς. Τα πρώτα τέτοια συστήματα σχεδιάστηκαν για να διοχετεύσουν τις καταχωρημένες γραφικές πληροφορίες σε ένα χειρουργικό μικροσκόπιο. Διάφορες ομάδες έχουν αναπτύξει παραλλαγές, για τη χρήση σε άλλα περιβάλλοντα. Αυτά τα συστήματα μπορούν να χρησιμοποιήσουν:

- Ενεργά στοιχεία όπως οι δείκτες LASER για να βοηθήσουν τον χειρουργό να επιτύχει μια επιθυμητή ευθυγράμμιση.
- Ακουστική ανατροφοδότηση, υπό μορφή παραγόμενης από υπολογιστή ομιλίας.
- Απλά ακουστικά σήματα.
- Συστήματα ανατροφοδότησης αφής.
- Οπτική/ακουστική αναπαράσταση των δυνάμεων αλληλεπίδρασης εργαλείου-ιστού.

Παρέχοντας τις πληροφορίες ή την κατεύθυνση εντολής σε ένα σύστημα CIIM. Υπάρχουν πολλοί τρόποι για έναν χειρουργό να παρέχει τις πληροφορίες ή την εντολή κατεύθυνσης σε ένα σύστημα CIIM. Οι πιο κοινοί είναι εκείνοι, που χρησιμοποιούνται με οποιοδήποτε τερματικό σταθμό υπολογιστών, όπως π.χ. δακτυλογραφημένο κείμενο, συσκευές στόχευσης παρόμοιες με το ποντίκι κλπ. Διεγχειρητικά, αυτές οι συσκευές έχουν πολλούς περιορισμούς, ειδικά επειδή είναι δύσκολο να αποστειρωθούν και απασχολούν τα χέρια του γιατρού. Μια περιορισμένης εμβέλειας λύση είναι λεκτικές οδηγίες στους τεχνικούς που χειρίζονται τον εξοπλισμό. Μια άλλη είναι η στήριξη στα συστήματα αναγνώρισης φωνής από τον υπολογιστή. Μια άλλη μέθοδος είναι η χρήση αποστειρωμένων οθονών αφής ή η αξιοποίηση των κινήσεων των οργάνων, που παρακολουθούνται από τα χειρουργικά συστήματα πλοήγησης. Μερικές ομάδες έχουν ερευνήσει την οπτική παρακολούθηση των κινήσεων της κεφαλής ή των οφθαλμών του γιατρού. Η κίνηση των χειρουργικών ρομπότ ελέγχεται συχνά μέσω της χρήσης συμβατικών τηλε-ρομποτικών κύριων συσκευών, που ουσιαστικά είναι ρομπότ που χειραγωγούνται από το γιατρό, ή με τις συνεργατικές μεθόδους ελέγχου, στις οποίες η κίνηση του ρομπότ συμμορφώνεται στις δυνάμεις που ασκούνται σε αυτό από τον χειρουργό. Άλλες μέθοδοι, που χρησιμοποιούνται συχνά στα ερευνητικά συστήματα, που σχεδιάζονται για την ευφυέστερη βοήθεια σε έναν χειρουργό, περιλαμβάνουν την οπτική παρακολούθηση των χειρουργικών οργάνων και των ανατομικών στόχων.

Όργανα με αισθητήρες. Διάφορες ερευνητικές ομάδες έχουν αναπτύξει χειρουργικά όργανα ικανά να μετρούν τις δυνάμεις αλληλεπίδρασης εργαλείου-ιστού και να παρέχουν αυτά τα αποτελέσματα στους χειρουργικούς τερματικούς σταθμούς. Συχνά, αυτές οι προσπάθειες έχουν στηριχθεί στις διεπαφές γραφικών ώστε να προβάλλουν στοιχεία σχετικά με τη δύναμη είτε το όργανο το χειρίζεται ο γιατρός ή ένα ρομπότ. Έχουν υπάρξει επίσης προσπάθειες να ενσωματωθούν πληροφορίες της ανιχνευόμενης δύναμης στον έλεγχο των ρομποτικών συσκευών. Διάφοροι ερευνητές έχουν εστιάσει σε «εξειδικευμένα δάχτυλα» ή σε οθόνες για διαδικασίες ψηλάφησης που απαιτούν λεπτά συστήματα ανατροφοδοτούν αφής, π.χ. για την ανίχνευση των κρυμμένων αιμοφόρων αγγείων κάτω από τον κανονικό ιστό. Ακόμα μια χρήση για τα όργανα με αισθητήρες είναι στις εμβιομηχανικές μελέτες των μηχανικών ιδιοτήτων ανθρώπινων οργάνων και ιστών, για να βελτιωθούν οι χειρουργικοί προσομοιωτές.



Εικόνα 11.15 *Αριστερά: Λαπαροσκοπικά συστήματα με «δάχτυλα–αισθητήρες» δύναμης και οξυγόνωσης. Δεξιά: Εντατήρας ήπατος με ενσωματωμένο αισθητήρα δύναμης και οπτικούς αισθητήρες οξυγόνωσης (Johns Hopkins) [7].*

Τέλος, αρκετές λεπτομέρειες εφαρμογής υπάρχουν επίσης στο Κεφάλαιο 6.

11.6. Άλλες σημαντικές εφαρμογές των Ηλεκτρονικών Αρχείων για Χειρουργεία-ΤΕΠ-ΜΕΘ

Τα ηλεκτρονικά αρχεία εμπλέκονται σε πολλές πλευρές της σύγχρονης Τεχνολογίας Χειρουργείου, ΜΕΘ και ΤΕΠ, αλλά και στην κατ' οίκον νοσηλεία, στην οργάνωση της παροχής τους, στο κόστος τους και στις αναμενόμενες τεχνολογικές εξελίξεις, τις οποίες θα παρουσιάσουμε ακροθιγώς, λόγω των περιορισμών έκτασης και βάθους, που επιβάλλει η φύση και η αποστολή του εν λόγω συγγράμματος. Ειδικότερα:

Πληροφοριακά Συστήματα Ανάκτησης Ιατρικής Πληροφορίας. Η Ιατρική Πληροφορία βρίσκεται κατανεμημένη σε ιατρικά λεξικά, συγγράμματα αναφοράς, σε ειδικές ορολογίες, σε γνωστικούς θησαυρούς κλπ. Η γνώση διαρθρώνεται σε κάθε επιστήμη με βάση ταξινομήσεις και καταλόγους σε μορφή οργάνωσης αυτής της γνώσης με κωδικοποιήσεις. Η σύγχρονη ψηφιακή τεχνολογία, δημιούργησε Βάσεις Δεδομένων (data-bases), δηλαδή συλλογές απλών παρατηρήσεων οι οποίες ταξινομούνται με ένα δομημένο τρόπο. Ένα αυτοματοποιημένο (ηλεκτρονικό) σύστημα αρχειοθέτησης θεωρείται πρωτογενώς ως μια βάση δεδομένων, δηλαδή ως το μέρος όπου αποθηκεύονται όλα τα στοιχεία των ασθενών. Η Βάση Γνώσης (knowledge-base) είναι μια συλλογή εμπειριών ευρετικών διαδικασιών και συνδυαστικών μοντέλων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για επίλυση προβλημάτων. Υπάρχουν πολλά παραδείγματα Ιατρικών Κωδικοποιήσεων, Ορολογιών, Προτύπων κλπ. (βλ. Πίνακας 1).

Standard Organizations	**Common Standards** **Clinical Terminologies & Vocabularies**
WHO	ICD-9/10 (other: SNOMED, LOINC, ABC, CCC etc.)
ISBT (International Society of Blood Transfusion)	ISBT 128 Standard Technical Specification 4.1.0
ΠΑΝSI	ASTM E2369-05 Continuity of Care Record

ISO	ISO 13606-1:2008 (EHR communication) ISO-22870 (Point-of-Care Testing)
CEN	prEN-13940 European Standard for Continuity of Care
HL7 (Health-Level 7)	CDA (Clinical Document Architecture)
ACR/NEMA300 (1985)	DICOM (NEMA Standard PS3 & ISO 12052:2006)
IEEE	Numerous mainly hardware-related Standards
ITU	Numerous Telecommunication-related Standards

Πίνακας 11.1 *Οργανισμοί τυποποίησης και ενδεικτικά Πρότυπα, Κωδικοποιήσεις Ορολογίες κλπ. [15].*

Ομοειδείς Διαγνωστικές Ομάδες (DRGs) και Κλειστά Ενοποιημένα Νοσήλεια (ΚΕΝ). Τα Κλειστά Ενοποιημένα Νοσήλια (ΚΕΝ) είναι ένα ελληνικό σύστημα κατηγοριοποίησης, παραλλαγή των Diagnosis-Related Groups (DRGs), για την κοστολόγηση περιστατικών με βάση και τη Διεθνή Κατηγοριοποίηση Ασθενειών (International Classification of Diseases ICD-10) που ισχύει από το 2012. Το σύστημα των DRGs ισχύει από το 1982 στις Ηνωμένες Πολιτείες και βασίζεται στη λογική ότι οι ασθενείς σε κάθε κατηγορία παρουσιάζουν παρόμοιο κλινικό προφίλ και χρησιμοποιούν παρόμοιους πόρους της Κλινικής κατά την παραμονή τους (οικονομικούς πόρους, απασχόληση προσωπικού, κτλ). Αποτελεί τρόπο με τον οποίο το δημόσιο ταμείο αποζημιώνει την Κλινική κατατάσσοντας το περιστατικό σε συγκεκριμένο κωδικό χρέωσης με βάση τη διάγνωση εισαγωγής και την επέμβαση ή ιατρική πράξη. Το προτεινόμενο κόστος ανά ΚΕΝ συμπεριλαμβάνει νοσήλια, φάρμακα, υλικά, και υγειονομικό υλικό, και αναγράφει την προβλεπόμενη μέση διάρκεια νοσηλείας. Στη διαβάθμιση του κόστους λαμβάνεται υπόψη η συνύπαρξη άλλων παθήσεων – επιπλοκών (comorbidities) και η σοβαρότητά τους.

Συστήματα Καταγραφής Κατανάλωσης Πόρων και Προσδιορισμού Κόστους Ιατρικών και Διαχειριστικών Διαδικασιών στο σύγχρονο Νοσοκομείο. Η ομάδα μας έχει αναπτύξει ένα σύστημα αποκλειστικά σχεδιασμένο για την καταγραφή της κατανάλωσης πόρων σε ένα σύγχρονο νοσοκομείο [16]. Για τον υπολογισμό των εξόδων κάθε τμήμα του νοσοκομείου αντιμετωπίζεται ως ξεχωριστή οντότητα στα αναλώσιμα, τα αντιδραστήρια, τα φάρμακα, το ιατρονοσηλευτικό και τα μηχανήματα που χρησιμοποιούνται όχι όμως και στα πάγια λειτουργικά έξοδα (Overheads). Τα στοιχεία για τα λειτουργικά έξοδα συγκεντρώνονται για το σύνολο του νοσοκομείου και στη συνέχεια βάσει των τετραγωνικών μέτρων που αντιστοιχούν σε κάθε τμήμα υπολογίζεται το κόστος σε αυτή την κατηγορία εξόδων. Στα λειτουργικά έξοδα ανήκουν τα ποσά εξόφλησης λογαριασμών της Δ.Ε.Η., του Ο.Τ.Ε., της Ε.Υ.Δ.ΑΠ., αλλά και η πληρωμή του διοικητικού – λοιπού προσωπικού και διαφόρων εξωτερικών συνεργείων που συνεργάζονται με το νοσοκομείο.

Για τη δημιουργία αυτού του υπολογιστικού συστήματος χρησιμοποιήθηκαν δύο βασικά εργαλεία. Το πρώτο είναι η βάση δεδομένων και το δεύτερο είναι η επιφάνεια επικοινωνίας της βάσης με τον χρήστη (interface). Σαν βάση δεδομένων επιλέχθηκε η Access, ενώ σαν interface η Visual Basic 6.0. Τα προγράμματα αυτά επιλέχθηκαν τόσο για την συμβατότητα μεταξύ τους αφού αποτελούν προϊόντα ίδιας εταιρίας, της Microsoft, αλλά και για την ευρεία χρήση της Access σε αντίθεση με άλλες βάσεις δεδομένων. Το χαμηλό επίπεδο πρόσβασης (LOW PASS) δίνεται σε χρήστες που δεν μπορούν να επέμβουν στη βάση δεδομένων, δηλαδή δεν μπορούν να εισαγάγουν ή να διαγράψουν στοιχεία· πρόκειται για απλή περιήγηση του προγράμματος. Το μεσαίο επίπεδο (INTER. PASS) δίνεται στους καθημερινούς χρήστες του προγράμματος που έχουν τη δυνατότητα να διαχειρίζονται τη βάση με το να εισάγουν και να διαγράφουν πληροφορίες του τμήματος τους. Το υψηλό επίπεδο (HIGH PASS) επιτρέπει τη διαχείριση της βάσης του συγκεκριμένου τμήματος αλλά και την πρόσθεση νέων χρηστών στο πρόγραμμα. Το επίπεδο του διαχειριστή του προγράμματος (ADMIN. PASS) δίνεται στο άτομο που είναι υπεύθυνο για την συντήρηση του προγράμματος και της βάσης δεδομένων.

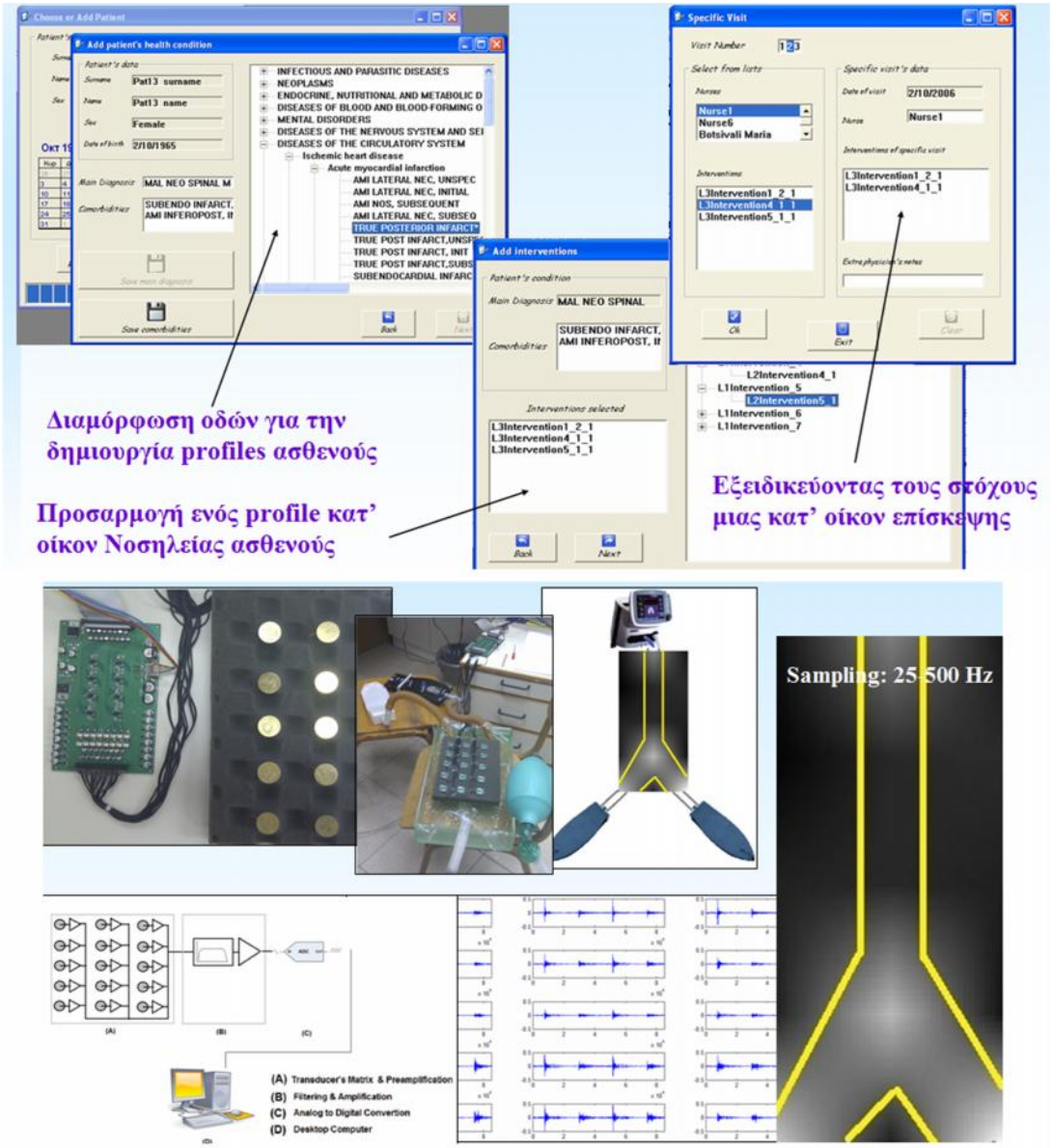
Επειδή κάποια από τα δεδομένα που αντλούνται από τη βάση είναι στοιχεία από ταξινομήσεις, που δημιουργήθηκαν από διάφορούς οργανισμούς, εισάγονται στη βάση με το χαρακτηριστικό όνομα global για να διαχωρίζονται από τις πληροφορίες που εισάγει ο χρήστης. Οι πίνακες global είναι αυτοί οι πίνακες οι οποίοι περιέχουν τις επίσημες κωδικοποιήσεις και από το περιεχόμενό τους ο χρήστης αντλεί δεδομένα. Η δυνατότητα χρησιμοποίησης του περιεχομένου των global πινάκων γίνεται κυρίως με την προβολή τους είτε με μορφή Roll Menu είτε με την μορφή πίνακα (Grid). Η δομή των global πινάκων δεν είναι τυχαία αλλά υπάρχει ο αύξων αριθμός καταχώρησης στη βάση, επίσημη κωδικοποίηση και η ονομασία. Τα πρότυπα κωδικοποίησης είναι αυτά που προτείνει το Υπουργείο Υγείας και είναι τα εξής:

- Ε.Ο.Φ. (Ελληνικό Οργανισμό Φαρμάκων) για την ταξινόμηση των φαρμάκων.

- ICD (International Classification of Diseases) για την ταξινόμηση των ασθενειών.
- ECRI (Emergency Care Research Institute) για την ταξινόμηση των μηχανημάτων.
- EDMA (European Diagnostic Manufacturers Association) για την ταξινόμηση των αντιδραστηρίων.

Το σύστημα που αναπτύχθηκε αποτελεί μια απλή αλλά ακριβέστατη εφαρμογή για τον υπολογισμό του Κόστους, σε όλες τις δομές Παροχής Υπηρεσιών Υγείας (νοσοκομεία, ιατρεία, κατ' οίκον νοσηλεία κλπ.) στον ιδιωτικό και στο δημόσιο τομέα [16],[17].

Διατάξεις Βιοϊατρικής Τεχνολογίας και Λογισμικού για την υποστήριξη της κατ΄ οίκον Νοσηλείας. Ένα σημαντικό μέρος της φροντίδας της σχετικής με τις καρδιοαναπνευστικές αλλά και άλλες παθήσεις, παρέχεται ολοένα και συχνότερα κατ' οίκον, συνήθως αλλά όχι αποκλειστικά, μετά από την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο. Είναι εξαιρετικά σημαντική, η ανάπτυξη εξοπλισμού και λογισμικού για τη διασφάλιση της συνέχειας της ιατρικής φροντίδας ανάμεσα στους φορείς Πρωτοβάθμιας Υγείας, στα νοσοκομεία και στην κατ' οίκον νοσηλεία. Το σύστημα που αναπτύξαμε, υποστηρίζει τη συνέχεια της κατ' οίκον φροντίδας, μέσω της ανάπτυξης κατάλληλου ιατροτεχνολογικού εξοπλισμού και ειδικού λογισμικού διαχείρισης και λήψης ιατρικής απόφασης.



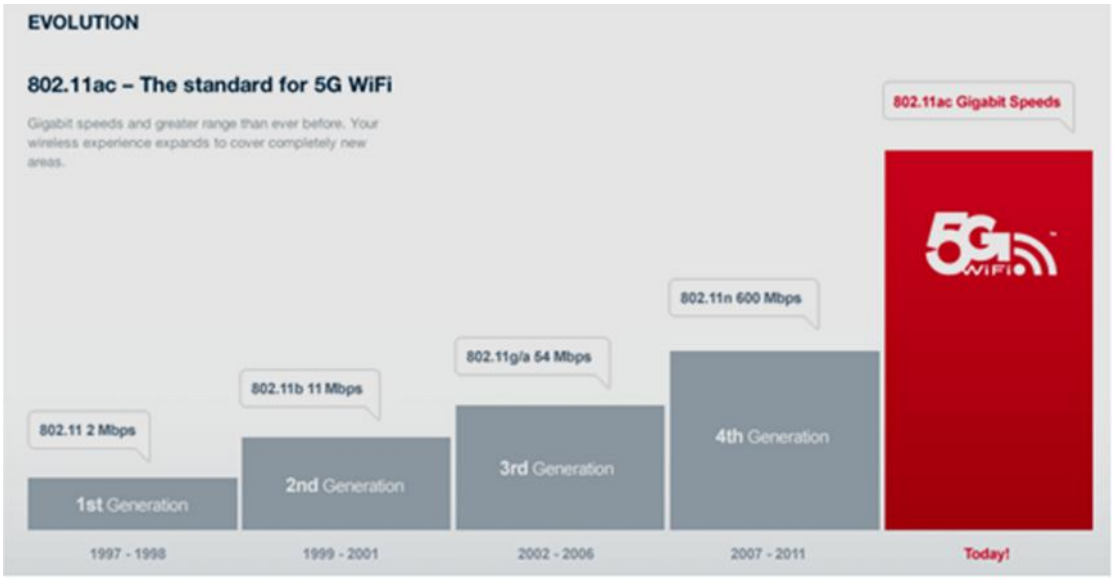
Εικόνα 11.16 *Άνω: Η συνέχεια Ιατρικής Φροντίδας μέσω πλάνων Νοσηλείας κατ' οίκον. Κάτω: Εξοπλισμός και Λογισμικό οπτικοποίησης Αναπνευστικών Καρωτιδικών & Πνευμονικών Ήχων.*

Το σύστημα που περιγράφουμε περιλαμβάνει, συγκεκριμένα, μέχρι τώρα:

- Πλήρες εγχειρίδιο τεχνικής υποστήριξης της συνέχειας της Ιατρικής Φροντίδας (Continuity of Medical Care).
- Λογισμικό για τη δημιουργία ενός αρχείου συνεχιζόμενης φροντίδας που συνδυάζει τα Πρότυπα: ANSI-E2369 (CCR), ISO 13606-1 και prEN.
- Ένα ολοκληρωμένο και λειτουργικό πρωτότυπο φορητού εξοπλισμού, συνοδευόμενο από ειδικό λογισμικό για την επιτήρηση:
  - Βιοσημάτων (ECG, NIBP & SPO_2).
  - Της Θωρακικής Σύνθετης Αντίστασης.
  - Των Αναπνευστικών, Καρωτιδικών και Πνευμονικών Ήχων.
  - Των in vitro Διαγνωστικών Δοκιμασιών στο σημείο φροντίδας (PoCT).
  - Κατ' οίκον υποστηριζόμενη Αναπνοή και Αερισμό.
- Λογισμικό υποστήριξης λήψης ιατρικής απόφασης σχετικά με Ταχυκαρδία και Κοιλιακό Ινιδισμό.
- Λογισμικό βελτιστοποίησης του κατ' οίκον μηχανικού αερισμού ασθενών, βασισμένου σε κανόνες ασαφούς λογικής (Fuzzy-rules).
- Τον σχεδιασμό σημασιολογικά εμπλουτισμένων διαδικτυακών υπηρεσιών που εξασφαλίζουν την συνέχεια της ιατρικής φροντίδας μέσω:
  - Πλάνων κατ' οίκον νοσηλείας.
  - Φαρμακοεπαγρύπνησης κατ' οίκον.
  - Εργαλεία υποστήριξης και τεκμηρίωσης παραπομπής σε απεικονιστικές εξετάσεις.
- Λογισμικό εικονικής μακρόθεν οπτικοακουστικής επιτήρησης του κατ' οίκον ασθενούς.

Το σύστημα που αναπτύξαμε [18]-[20] και άλλα που αναπτύσσονται ή είναι ήδη εμπορικά διαθέσιμα προοιωνίζονται τις αλλαγές που έρχονται στην κατ' οίκον παροχή υπηρεσιών υγείας.

Mobile Health: Δημιουργώντας την 5G Mobile-Health. Με το πέρασμα των ετών παρατηρείται σταδιακή αύξηση των ταχυτήτων για τα κινητά δίκτυα επικοινωνιών των επόμενων γενεών. Η πρόβλεψη για τα πέμπτης γενιάς δίκτυα, δείχνει μία εξαιρετικά αυξανόμενη ταχύτητα. Είναι σημαντικό να συγκριθούν τα 4G και 5G δίκτυα, διότι ο όγκος της κίνησης στο δίκτυο αυξάνεται εκρηκτικά και η αύξηση των χρηστών των ασύρματων δικτύων, θα δημιουργεί περισσότερες διακοπές στη ζώνη συχνοτήτων. Το 5G θα χρησιμοποιεί τη ζώνη συχνοτήτων των 5 GHz, που έχει λιγότερο «συνωστισμό», για λιγότερες παρεμβολές.



Εικόνα 11.17 *Σύγκριση των κινητών δικτύων επικοινωνιών [21].*

Οι χρήστες θα χρησιμοποιούν περισσότερες εφαρμογές, που θα δημιουργούν παράσιτα στο εύρος ζώνης συχνοτήτων, υπηρεσίες συγχρονισμού ραδιοδιεπαφής, βίντεο HD, διαδικτυακές συσκέψεις, εφαρμογές

κοινωνικής δικτύωσης, online ροή ραδιοφώνου κ.λ.π. Αυτά καταναλώνουν περισσότερη χωρητικότητα από ποτέ άλλοτε. Οι απαιτήσεις, που έχει θέσει η Ευρωπαϊκή Επιτροπή για τα δίκτυα 5G [21] είναι εξαιρετικά υψηλές και συγκεκριμένα:

- Πολλές φορές μεγαλύτερος όγκος δεδομένων ανά περιοχή, καθώς οι διαχειριστές των δικτύων θα κληθούν να εξυπηρετούν πολύ περισσότερους χρήστες ταυτόχρονα.
- 10 έως και 100 φορές μεγαλύτερος αριθμός διασυνδεδεμένων συσκευών, όπως αυτοκίνητα, ψυγεία, οικιακές ηλεκτρικές συσκευές, ακόμα και το σύστημα ύδρευσης, εξοπλισμένα με αισθητήρες, που καταγράφουν την τρέχουσα κατάσταση της λειτουργίας τους. Στα δίκτυα 5G θα κυκλοφορεί πολύ μεγαλύτερος όγκος δεδομένων, συγκριτικά με τα σημερινά (2,6GB κίνηση σήμερα από βίντεο, σύμφωνα με το τρέχον Mobility Report της Ericsson). Η Ε.Ε. έχει θέσει την απαίτηση για 10 έως και 100 φορές μεγαλύτερη κίνηση στις ραδιοσυχνότητες.
- Προδιαγραφές έχουν τεθεί και για την αυτονομία των δικτυωμένων συσκευών: 10 φορές μεγαλύτερη αυτονομία για μια ενεργειακά μη απαιτητική επικοινωνία από συσκευή σε συσκευή (δηλαδή, νέες συσκευές με πολύ μεγαλύτερη αυτονομία, και δυνατότητα επικοινωνίας με μικρή κατανάλωση ενέργειας, σε αντίθεση με τις τρέχουσες τεχνολογίες σήμερα, που στραγγίζουν την μπαταρία για να επικοινωνήσουν).
- Οι εφαρμογές, που έρχονται εκτιμάται ότι, θα απαιτούν πολύ μικρότερη καθυστέρηση (latency), δηλαδή ο χρόνος αναμονής για απόκριση στη σύνδεση πρέπει να μειωθεί πέντε φορές, σύμφωνα με την επιτροπή, για να τρέχουν απρόσκοπτα εφαρμογές, όπως τα παιχνίδια ή η αναπαραγωγή βίντεο σε πραγματικό χρόνο.

Κανείς δεν ξέρει ακριβώς πως θα είναι το 5G Mobile-Health. Οι αναδυόμενες τεχνικές δυνατότητες σε συνδυασμό με το “Internet of Things” είναι πολύ πιθανόν να δημιουργήσουν την επόμενη δεκαετία, μια εντελώς καινούργια εικόνα στη σύγχρονη μορφή επιτήρησης της Υγείας και τις αναγκαίες Ιατρικές παρεμβάσεις για τους ασθενείς του μέλλοντος.

Βιβλιογραφία/Αναφορές

1. B. Spyropoulos, G. Papagounos, “A theoretical approach to Artificial Intelligence Systems in Medicine”, *Artificial Intelligence in Medicine*, 7, (1995), 455-465.
2. B. Spyropoulos, “Artificial Intelligence Systems in Medicine: Limits and Perspectives”, Evening Workshop, October 26th 1996 *AMIA Annual Fall Symposium*, Washington DC, p.27, W1.
3. B. Spyropoulos, P. Parvantonis, “A Hyper - and Hypolipoproteinemias Diagnosis Supporting System based on two-dimensional Electrophoresis Image Interpretation”, *Proceedings of the 3rd European Conference on Engineering and Medicine*, Florence, April 30th-May 3rd, 1995, p. 393.
4. B. Spyropoulos, P. Parvantonis, “A Universal System for the Diagnostic Evaluation of Biomedical Signals”, 1996 *AMIA Annual Fall Symposium*, October 26-30, 1996, Washington DC, p. 824.
5. B. Spyropoulos, P. Parvantonis, A. Mikronis, M. Maragkos, G. Argyrakis, “A Universal Bio-Signal and Pattern Acquisition, Processing and Decision Supporting System, IEEE, Engineering in Medicine and Biology Society”, *18th Ann. Intern. Conference*, October 31-November 3, 1996, Amsterdam, p 132, 7.1.2.-1.
6. B. Spyropoulos, J. Anagnostopoulos, P. Parvantonis, A. Micronis, D. Papanagiotou, M. Maragkos, “Present status on developing and interrelating Decision Support and Health-Care Information Systems”, *14th International Congress of the European Federation for Medical Informatics (MIE 97), Thessaloniki*, Greece, May 24-29 1997.
7. Edward H. Shortliffe (Editor), James J. Cimino (Editor), *Biomedical Informatics: Computer Applications in Health Care and Biomedicine* (Health Informatics), 4th ed. Springer 2014.
8. Robert A. Greenes (Editor), *Clinical Decision Support: The Road Ahead*, *Academic Press*, 2007.
9. B. Spyropoulos, G. Papagounos, “A theoretical approach to Artificial Intelligence Systems in Medicine”, *Artificial Intelligence in Medicine*, 7, (1995), 455-465.

10. G. Papagounos, B. Spyropoulos, “The Multifarious Function of Medical Records: Ethical Issues”, *Methods of Information in Medicine* 1999; 38: 317–20.98.
11. The Bika LIMS open source workflow fits all lab disciplines conforming to the ISO 17025 standard. https://health.bikalabs.com/
12. Πληροφοριακό Σύστημα Εργαστηρίων-Ανάλυση Δεδομένων Εργαστηρίου: http://www.lims.gr
13. Ε. Καλδούδη, “Σύστημα διαχείρισης Ιατρικών εικόνων (PACS)”, *13ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας*, Θεσσαλονίκη 6 – 9 Νοεμβρίου 2003.
14. Χ. Χριστοδούλου, *Διπλωματική Εργασία ΠΜΣ στην Οργάνωση Νοσοκομείου*, Ανοιχτό Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία, Ιούνιος 2013.
15. B. Spyropoulos, “Combining Medical-Managerial Information and Communications Technology Standards to promote Interoperability in Health-Care: A Status Report”, *Joint ITU-WHO Workshop on e-Health Standards and Interoperability*, Geneva, Switzerland, 26-27 April 2012.
16. M. Botsivaly, B. Spyropoulos, A. Tzavaras, P. Sarantakis, M. Mosxidis, M. Marinis, K. Koutsourakis, “A Software-Tool allowing for Departmental Hospital Operational Cost Estimation, Paper Nr. 1697”, *Proceedings of the EMBEC-05 Conf. Prague*, 20-25 Nov. 2005,
17. M. Botsivaly, B. Spyropoulos, M. Marinis, P. Sarantakis, G. Nikoloudakis, I. Balabanis, N. Karagiannis, I. Limnou, M. Moschidis, A.Tzavaras, K. Koutsourakis, “Software Development for the Estimation of the Mean DRGs related Treatment Cost”, *Stud Health Technol Inform* 124, 2006, 307-312.
18. B. Spyropoulos, M. Botsivaly, A.Tzavaras, “Bringing together Medical-Managerial and ICT Standards to ensure Interoperability in contemporary Home-Care”, *Proceedings of the AMIA Annual Symposium 2012*, November 3-7, 2012, Chicago, IL.
19. B. Spyropoulos, “A low-cost and risk-free Optical System for Female Breast Inspection and Documentation at Home completing current early-detection plans”, *AMIA Annual Symposium 2013*, November 16-20, 2013, Washington DC.
20. V. Mamakou, B. Spyropoulos, “A patient medical imaging referral support system based on medical-managerial & patient-safety criteria”, pp. 47-57 Vol. 9-4/2014. http://e-jst.teiath.gr/triantaepta_teuxos.htm
21. The 5G Infrastructure Public Private Partnership:The next generation of communication networks & services https://5g-ppp.eu/wp-content/uploads/2015/02/5G-Vision-Brochure-v1.pdf

Κριτήρια αξιολόγησης

Κριτήριο αξιολόγησης 1

Αναφέρετε 3 διαφορετικούς τύπους Διαγνωστικών Συλλογισμών στη Λήψη Ιατρικής Απόφασης.

Απάντηση/Λύση

- Αιτιοκρατική προσέγγιση.
- Στατιστική προσέγγιση.
- Περιπτωσιολογική προσέγγιση.

Κριτήριο αξιολόγησης 2

Ποιός είναι ο στρατηγικός στόχος της ολοκληρωμένης διαχείρισης των πληροφοριών των Ηλεκτρονικών Αρχείων των ασθενών;

Απάντηση/Λύση

Ο στόχος είναι να δημιουργηθεί ένας κύκλος ροής πληροφοριών, με το οποίο τα στοιχεία από τα Κατανεμημένα Ηλεκτρονικά Αρχεία Υγείας θα μεταφέρονται αυτόματα στα Εθνικά Αποθετήρια και στις Ερευνητικές Βάσεις Δεδομένων.

Κριτήριο αξιολόγησης 3

Να αναφερθούν 3 σημαντικές εφαρμογές των Ηλεκτρονικών Αρχείων.

Απάντηση/Λύση

- Πληροφοριακά συστήματα ανάκτησης ιατρικής πληροφορίας.
- Ανάπτυξη λογισμικού για την υποστήριξη της κατ’ οίκον νοσηλείας.
- Ο προσδιορισμού του κόστους ιατρικών και διαχειριστικών διαδικασιών.

Κεφάλαιο 12: Διαχείριση Ποιότητας, Ιατρικές Κωδικοποιήσεις και Πρωτόκολλα, Τεχνικά Πρότυπα και Διανοητική Ιδιοκτησία και Βιοϊατρική Τεχνολογία

Σύνοψη

Στο παρόν κεφάλαιο θα καλυφθούν τα ακόλουθα θέματα:

- *Συστήματα Διαχείρισης της Ποιότητας, ISO 9001:2008.*
- *Διαχείριση Ποιότητας: Πιστοποίηση και Διαπίστευση στο Ελληνικό Νοσοκομείο.*
- *Λογισμικό υποστήριξης της Πιστοποίησης μιας Υπηρεσίας IVD-POCT σύμφωνα με τα Πρότυπα ISO-15189 και ISO-22870.*
- *Συστήματα Ανάκτησης Ιατρικής Πληροφορίας-Ιατρικές Κωδικοποιήσεις-Πρωτόκολλα.*
- *Διανοητική Ιδιοκτησία: Ιστορική Ανασκόπηση.*
- *Καινοτομία και Βιομηχανική Ιδιοκτησία.*

12.1. Συστήματα Διαχείρισης της Ποιότητας, ISO 9001:2008

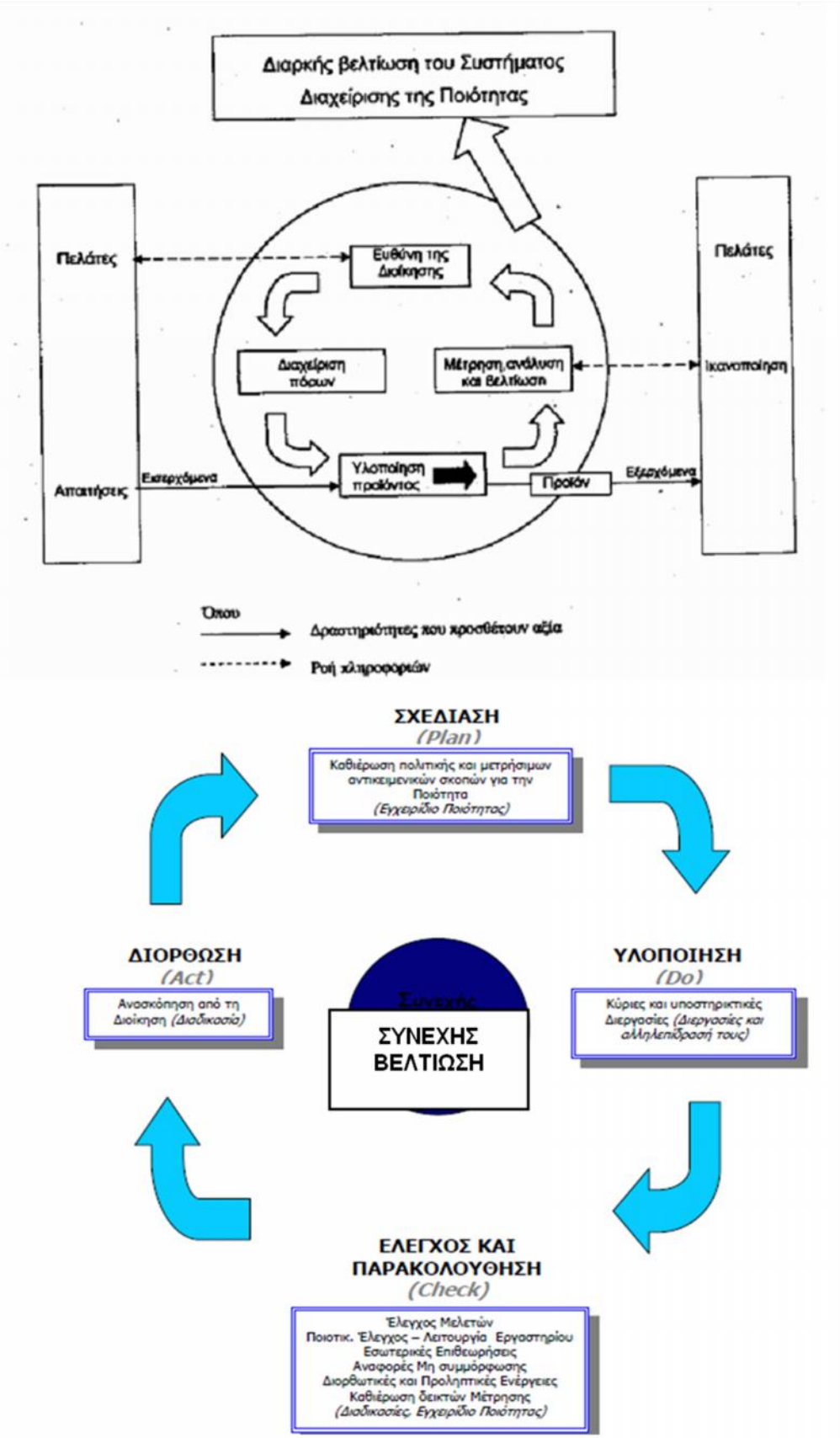
Το ISO 9001 είναι ένα διεθνώς αναγνωρισμένο πρότυπο για τη διαχείριση της ποιότητας και αφορά σε όλες τις κατηγορίες των εταιρειών και άλλων Νομικών Προσώπων, ανεξάρτητα από το είδος, το μέγεθος και το παρεχόμενο προϊόν ή υπηρεσία. Ενα Σύστημα Διαχείρισης Ποιότητας (ΣΔΠ) μπορεί να χρησιμοποιηθεί από το Νομικό Πρόσωπο που το εφαρμόζει ή από τρίτους (π.χ. προμηθευτές) ως εργαλείο για τον έλεγχο της ικανοποίησης των απαιτήσεων του πελάτη, της νομοθεσίας ή της ίδιας της εταιρείας του. Το ISO 9001 παρέχει τη μεθοδολογία για το συστηματικό έλεγχο των λειτουργιών μίας εταιρείας, ώστε να εξασφαλίζεται η ικανοποίηση των αναγκών και των απαιτήσεων του πελάτη.

Το 1979 το Βρετανικό Ινστιτούτο Τυποποίησης (British Standards Institution – BSi) εκδίδει το πρότυπο BS 5750, Quality systems, που αποτελεί το πρώτο εμπορικό πρότυπο για συστήματα Διοίκησης Ποιότητας. Το 1979 εγκρίνεται επίσης η δημιουργία της τεχνικής επιτροπής TC 176 του ISO για την ανάπτυξη διεθνών προτύπων που θα προσδιορίζουν τους κανόνες για συστήματα Διοίκησης Ποιότητας.

Αποτέλεσμα των ενεργειών της επιτροπής ISO/TC 176 είναι η έκδοση το 1987 από το Διεθνή Οργανισμό Τυποποίησης ISO των πρώτων προτύπων της σειράς ISO 9000:1987. Τα πρότυπα αυτά υιοθέτησαν σε μεγάλο βαθμό τα περιεχόμενα και τη δομή του προτύπου BS 5750:1979. Κατά την έκδοση τους αναφέρθηκε με έμφαση ότι αποτελούσαν το επιστέγασμα των πλέον σύγχρονων πρακτικών και αρχών για τη δημιουργία συστημάτων που θα διασφαλίζουν την ποιότητα. Η τελική έκδοση τους, προϊόν συνεργασίας και συμφωνίας των πλέον αρμόδιων φορέων παγκοσμίως, απετέλεσε τη βάση για τη νέα εποχή στη διοίκηση της ποιότητας.

Τα πρότυπα της σειράς ISO 9000:1987 επικυρώθηκαν από την Επιτροπή Ευρωπαϊκών Προτύπων CEN ως ευρωπαϊκά πρότυπα με την ονομασία EN 29000:1987 και υιοθετήθηκαν από τον Αμερικανικό Οργανισμό για τον Έλεγχο της Ποιότητας ASQE με την ονομασία ANSI/ASQC Q90 και αντίστοιχα στον Καναδά από τον Καναδικό Σύνδεσμο Τυποποίησης CSA με την ονομασία CSA:9000. Το 1994 δημιουργήθηκε η πρώτη αναθεώρηση ISO 9000:1994 και το 2000 η δεύτερη αναθεώρηση ISO 9000:2000.

Τα πρότυπα της σειράς ISO 9000:2000, θεωρούν ότι η παραγωγή ενός προϊόντος ή μιας υπηρεσίας είναι αποτέλεσμα ενός συστήματος διεργασιών. Συνεπώς, η επιχείρηση ή ο οργανισμός πρέπει να προσδιορίσει αυτές τις διεργασίες και να τις διευθύνει, έτσι ώστε η ικανοποίηση των απαιτήσεων της ποιότητας να γίνεται προγραμματισμένα και ελεγχόμενα (και όχι κατά τύχη σαν παραπροϊόν της εκπλήρωσης των καθηκόντων των εργαζομένων της). Τα αποτελέσματα που παράγονται από αυτές τις διεργασίες (προϊόντα ή υπηρεσίες) πρέπει να ελέγχονται προγραμματισμένα και να λαμβάνονται μέτρα για τη βελτίωση των διεργασιών, σε ένα συνεχή κύκλο βελτίωσης της ποιότητας, που ονομάζεται κύκλος του Deming (Εικόνα 12.1).



Εικόνα 12.1 *Αριστερά: Υπόδειγμα του Συστήματος Διαχείρισης της Ποιότητας σύμφωνα με το πρότυπο ISO 9001:2000, Δεξιά: Ο κύκλος του Deming [1].*

12.2. Διαχείριση Ποιότητας: Πιστοποίηση και Διαπίστευση στο Ελληνικό Νοσοκομείο

Είναι προφανής η ανάγκη άμεσης Πιστοποίησης ή/και Διαπίστευσης Μονάδων, Τμημάτων και Κλινικών του ΕΣΥ, ή τουλάχιστον, η εκκίνηση μιας διαδικασίας προετοιμασίας τους για την εγκατάσταση ενός συστήματος ποιότητας, μέσω της ενημέρωσης, της καταγραφής διαδικασιών, εξοπλισμού, οδηγιών κλπ. Η διαδικασία αυτή είναι σύνθετη, χρονοβόρα και απαιτεί σημαντικά οικονομικά μέσα, τα οποία δεν υπάρχουν σήμερα στο ΕΣΥ.

Για το λόγο αυτό προτείνουμε και εργαζόμαστε συστηματικά [2]-[19] για τη δημιουργία ενός Διαδικτυακού Συστήματος Υποστήριξης Πιστοποίησης και Διαπίστευσης Μονάδων, Τμημάτων και Κλινικών του ΕΣΥ, το οποίο:

- Θα προσφέρει έναν «οδικό χάρτη» για την προετοιμασία κάθε Μονάδας, Τμήματος ή Κλινικής του ΕΣΥ για τη Πιστοποίηση.
- Θα χρησιμοποιείται για την παρουσίαση της αναγκαίας τεκμηρίωσης κατά τη διάρκεια της επιθεώρησης για την πιστοποίησης.
- Θα προσφέρει, στη συνέχεια, υποστήριξη για τη διαχείριση και διατήρηση του εγκατεστημένου συστήματος ποιότητας.

Η υποστήριξη αυτή προσφέρεται διαδικτυακά, μέσω ενός «Ικριώματος» ειδικών για κάθε Τμήμα Γνώσεων και Οδηγιών, που θα προετοιμαστούν από μια κεντρική Ομάδα Έργου, σε συνεργασία με ειδικούς από τα νοσοκομεία. Αυτός ο «σκελετός» θα είναι δυνατόν να συμπληρώνεται και να προσαρμόζεται κατάλληλα στην πραγματικότητα κάθε συγκεκριμένου Τμήματος, που θα μπαίνει στη διαδικασία πιστοποίησης, από το ειδικό προσωπικό που ήδη εργάζεται στο Τμήμα αυτό.

Ειδικά Εργαλεία Λογισμικού που αναπτύσσονται υποστηρίζουν κάθε Τμήμα ή Ίδρυμα πριν, κατά και μετά την διαδικασία Πιστοποίησης (ή Διαπίστευσης, όπου αυτό έχει εφαρμογή). Επίσης, θα αναπτυχθούν ειδικά Εργαλεία Λογισμικού, τα οποία θα υποστηρίζουν κάθε διαδικασία ίδρυσης, κατάργησης ή συγχώνευσης Υπηρεσιών, Τμημάτων ή Ιδρυμάτων στο μέλλον.

Η τυπική δομή των βασικών διαδικασιών ενός Συστήματος Ποιότητας (π.χ. για ένα Εργαστήριο in vitro Διαγνωστικής) είναι η ακόλουθη:

- Ευθύνη Διοίκησης.
- Υπευθυνότητες, Δικαιοδοσίες και Επικοινωνία.
- Διαχείριση Ανθρώπινων Πόρων και συνεχής Εκπαίδευση.
- Έλεγχος Εργαστηριακών Διεργασιών.
- Έλεγχος Ποιότητας.
- Διαχείριση Εξοπλισμού.
- Διαχείριση Αναλωσίμων.
- Αγορές Αναλωσίμων και Εξοπλισμού.
- Δομή και Διαχείριση Συστήματος Ποιότητας.
- Έλεγχος μη Συμμορφούμενων Υλικών, Δειγμάτων Αποτελεσμάτων και Κοινοποίησή τους.
- Συνεχής Βελτίωση και Σρτόχοι Ποιότητας.
- Εσωτερική Αξιολόγηση και περιοδικές Επιθεωρήσεις.
- Εγχειρίδιο Ποιότητας.

Η προς ανάπτυξη εφαρμογή θα είναι διαδικτυακή, τόσο λόγω της δυναμικής φύσης του αντικειμένου (αλλαγές προτύπου και νομοθεσίας, εμπλουτισμός πληροφοριών, ανταλλαγή ιδεών-εμπειριών κλπ), όσο και για να διασφαλίζεται η άμεση και εύκολη πρόσβαση σε κάθε Μονάδα του ΕΣΥ, από τον «Ευαγγελισμό» μέχρι το τελευταίο αγροτικό ιατρείο ενός Κέντρου Υγείας.

Η πρόσβαση θα πρέπει να είναι περιορισμένη με χρήση κωδικών ασφαλείας. Δικαίωμα πρόσβασης θα έχουν, κατόπιν αίτησης και εγγραφής, εξουσιοδοτημένα από κάθε φορέα (ΥΠΕ, νοσοκομείο, Τμήμα κλπ.) άτομα, σχετικά με το αντικείμενο. Θα υπάρχουν διαφορετικά επίπεδα πρόσβασης και δικαιωμάτων ανάλογα με την επαγγελματική ενασχόληση του κάθε χρήστη.

Το σύστημα θα περιέχει και θα παρέχει μία εκπαιδευτική ενότητα «Εισαγωγή στο ISO», στην οποία θα παρατίθενται, βασικά μέρη των προτύπων κλπ. κατόπιν διακανονισμού με τους οργανισμούς που έχουν τα αντίστοιχα Πνευματικά Δικαιώματα. Στην ενότητα αυτή θα υπάρχει επίσης όλη η σχετική Ελληνική και Ευρωπαϊκή Νομοθεσία, οι συναφείς Διεθνείς Κανονισμοί, Νομοθετήματα κλπ. που αφορούν τα αντίστοιχα

Νοσοκομειακά Τμήματα, ώστε να είναι εύκολος ο εντοπισμός των υποχρεώσεων του κάθε Τμήματος. Η ενότητα αυτή θα αποτελεί τμήμα της εφαρμογής, θα ενημερώνεται σε συνεργασία με το Υπουργείο Υγείας και θα επιχειρηθεί να συνδέεται με τον Ιστότοπο του ΥΚΚΑ.

Οι τυπικές απαιτήσεις του προτύπου, η σπουδαιότητα των διεργασιών και η αξιολόγηση της απόδοση τους, επεξηγούνται με απλούς και κατανοητούς όρους, ενδεχομένως δε και με τη χρήση ενδεικτικών πραγματικών παραδειγμάτων. Η ενότητα αυτή θα διευκολύνει τον υπεύθυνο πιστοποίησης του Νοσοκομειακού Τμήματος:

- Να κατανοήσει τις ελάχιστες τυπικές απαιτήσεις του σχετικού προτύπου.
- Να αντιληφθεί καλύτερα τη σημασία των διεργασιών της καθημερινής ρουτίνας.
- Να κατανοήσει το πώς θα μπορέσει να αξιολογήσει την απόδοση αυτών των διεργασιών, ούτως ώστε να έχει σαφείς και μετρήσιμους στόχους ποιότητας.

Το σύστημα θα περιέχει μία ενότητα, με αναλυτικές οδηγίες σχετικά με τις διαδικασίες, που θα πρέπει να καταγραφούν, τον τρόπο διασύνδεσής τους, καθώς και τον τρόπο μέτρησης της απόδοσής τους. Τα παραπάνω θα πρέπει να υπάρχουν αναλυτικά για κάθε Νοσοκομειακό Τμήμα, διαμορφώνοντας ένα εικονικό νοσοκομείο ως υπόδειγμα και σημείο αφετηρίας για τη διαμόρφωση του αντίστοιχου πραγματικού, που θα περιλαμβάνει τα βασικά Τμήματα, όπως:

- Εξωτερικά Ιατρεία
- Τμήμα Εκτάκτων Περιστατικών
- In vitro Διαγνωστικά Εργαστήρια
- Ιατρική Απεικόνιση
- Αιμοδοσία
- Χειρουργεία – Αποστείρωση
- Άλλες Θεραπευτικές Τεχνολογίες
- Μονάδες Εντατικής Θεραπείας
- Πτέρυγες Νοσηλείας
- Κατ’ οίκον Νοσηλεία –Τηλεϊατρική
- Κτιριακή Υποδομή (Τεχνική Υπηρεσία)
- Διοικητικές Υπηρεσίες

Η επικοινωνία ανάμεσα σε υπό πιστοποίηση Ιδρύματα με την ομάδα έργου θα επιχειρήσουμε να γίνεται μέσω ενός διαδικτυακού forum. Ο τεχνικός διάλογος θα διεξάγεται μεταξύ της ομάδας έργου και των εμπλεκομένων στα νοσοκομεία / Τμήματα, τόσο αυτών που έχουν ήδη πιστοποιηθεί, όσο και αυτών που είναι υπό πιστοποίηση, ή προσβλέπουν άμεσα σε αυτήν. Αυτή η διαδικασία θα εξασφαλίσει τη συνεχή αυτο-εκπαίδευση των ανθρώπων και του συνολικού συστήματος, μέσω της ανταλλαγής εμπειριών και ιδεών, ώστε αυτό να παραμένει επίκαιρο.

Η ανάπτυξη αυτής της ενότητας είναι ένας σημαντικός άξονας της δραστηριότητας του Εργαστηρίου Βιοϊατρικής Τεχνολογίας (ΕΒΙΤ). Η έλλειψη χρηματοδότησης και υποστήριξης από οπουδήποτε, μας αναγκάζει να στηριζόμαστε μόνο στην όποια βοήθεια από τους προπτυχιακούς και μεταπτυχιακούς φοιτητές μας και δυσχεραίνει την εξέλιξη του έργου.

Στη συνέχεια θα παρουσιάσουμε ένα μικρό δείγμα αυτής της προσπάθειας που εστιάζεται στην Πιστοποίησης μιας Υπηρεσίας Παρακλίνιων in Vitro Διαγνωστικών Εξετάσεων σύμφωνα με τα πρότυπα ISO-15189 και ISO-22870, ιδιαίτερα σημαντικής για τα χειρουργεία, τις ΜΕΘ και τα ΤΕΠ.

12.3. Λογισμικό υποστήριξης της Πιστοποίησης μιας Υπηρεσίας IVD-POCT σύμφωνα με τα Πρότυπα ISO-15189 και ISO-22870

Ως in vitro διαγνωστική δοκιμασία στο σημείο φροντίδας (Point of care Testing, POCT) ορίζεται οποιαδήποτε αναλυτική δοκιμασία εκτελείται για έναν ασθενή από έναν επαγγελματία υγείας, έξω από ένα συμβατικό εργαστηριακό περιβάλλον. Στα πλαίσια του σχεδιασμού είναι απαραίτητη η εξέταση της σκοπιμότητας, για να εντοπισθούν τα κλινικά και οικονομικά οφέλη, τα οποία αναμένονται σχετικά με την καλύτερη αξιοποίηση του ανθρώπινου δυναμικού και την οικονομία των υλικών πόρων. Η κλινική διαχείριση μιας υπηρεσίας POCT απαιτεί σαφήνεια στις διαδικασίες, κατάλληλη εκπαίδευση και τη χρήση συστημάτων πληροφορικής, για τη βελτιστοποίηση της ροής των ασθενών και της ποιότητας των αναλυτικών αποτελεσμάτων.

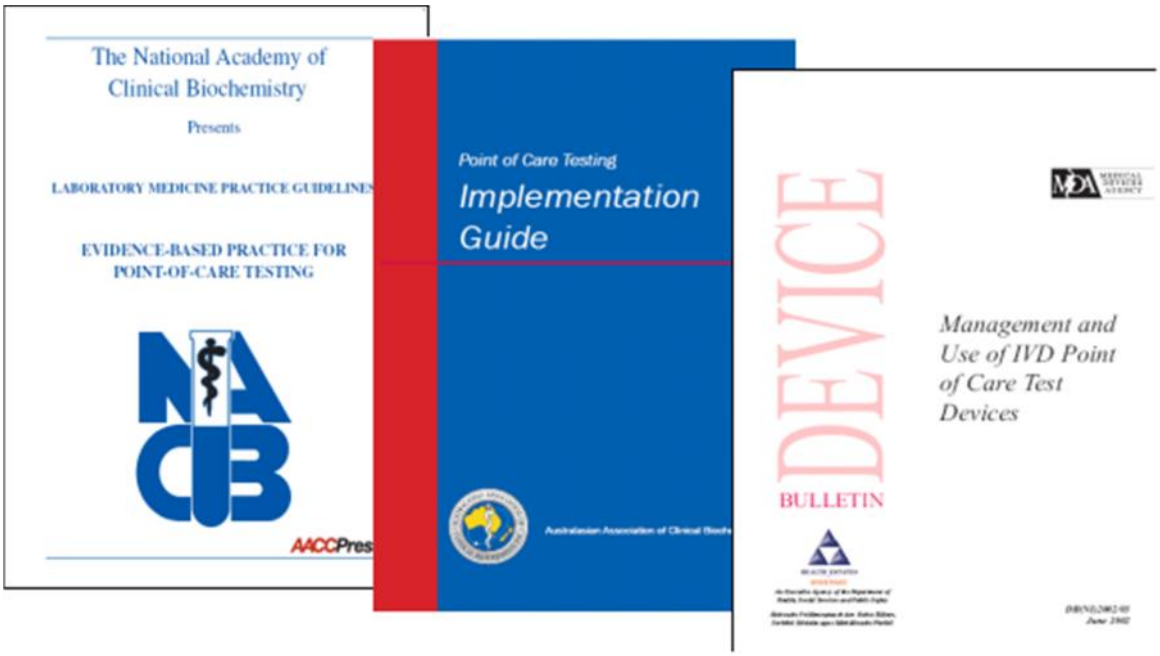
Στις περισσότερες χώρες ακολουθείται το ISO 22870 με αναφορά στο ISO 15189 που αφορά γενικά στα in vitro Διαγνωστικά Εργαστήρια. Η πιστοποίηση μιας υπηρεσίας POCT είναι ένα ανοιχτό ζήτημα για τη χώρα μας και έχουν γίνει μέχρι τώρα ελάχιστες διαπίστευσεις για υπηρεσίες POCT σύμφωνα με τα ISO 15189 και ISO 22870. Η επιθεώρηση μπορεί μελλοντικά να την περιλάβει στην πιστοποίηση που θα γίνει, στο νοσοκομείο, στο Τμήμα (π.χ. ΜΕΘ) ή στη Μονάδα (π.χ. Κέντρο Υγείας) που ευρίσκεται, επισημαίνοντας και την ιδιαίτερη σύνδεση της με το Κεντρικό Εργαστήριο.

Στην ελληνική πραγματικότητα, αυτό θα μπορούσε λογικά να γίνεται και αντίστροφα και η υπηρεσία POCT να πιστοποιείται μέσω π.χ. του Βιοχημικού Εργαστηρίου, δεδομένου ότι οι πιστοποιήσεις Κλινικών και Μονάδων είναι ακόμα πολύ περιορισμένες. Τα συνήθη πλεονεκτήματα μιας υπηρεσίας POCT περιλαμβάνουν:

- Βελτιωμένους χρόνους εξετάσεων.
- Καλύτερη επιτήρηση ορισμένων περιστατικών.
- Απαιτούνται μικρότεροι όγκοι δειγμάτων και αντιδραστηρίων.
- Ευκολότερη πρόσβαση στην υπηρεσία π.χ. για τους ηλικιωμένους.
- Συμμετοχή των ίδιων των ασθενών στη φροντίδα της υγείας τους.
- Οικονομικά οφέλη, μολονότι η POCT είναι γενικά ακριβότερη από τις παραδοσιακές εργαστηριακός εξετάσεις, όμως η εφαρμογή της μπορεί να μειώσει τον αριθμό επισκέψεων σε μια Υγειονομική μονάδα.

Τα πιθανά μειονεκτήματα μιας υπηρεσίας POCT περιλαμβάνουν:

- Διπλασιασμός ή και πολαπλασιασμός του εξοπλισμού.
- Εμπλοκή προσωπικού με μη αναλυτικό υπόβαθρο.
- Υπερβολική χρήση της διαθεσιμότητας μιας σειράς εξετάσεων.
- Περιπλοκότητα και ασυμβατότητα στην αρχειοθέτηση των αποτελεσμάτων (LIS).
- Χωρίς την οικονομία κλίμακας του Κεντρικού Εργαστηρίου, η υπηρεσία POCT μπορεί να γίνει πολύ ακριβή.



Εικόνα 12.2 *Μερικές από τις πλέον αξιόπιστες κατευθυντήριες γραμμές για τη διαχείριση μιας υπηρεσίας POCT. Από αριστερά: "Evidence based practice for POCT", NACB, AACC Press, "POCT Implementation Guide", Australian Assoc. of Clinical Biochemistry and "Management and Use of IVD-POCT Devices, Medical Devices Agency, DB (N1) 2002/03.*

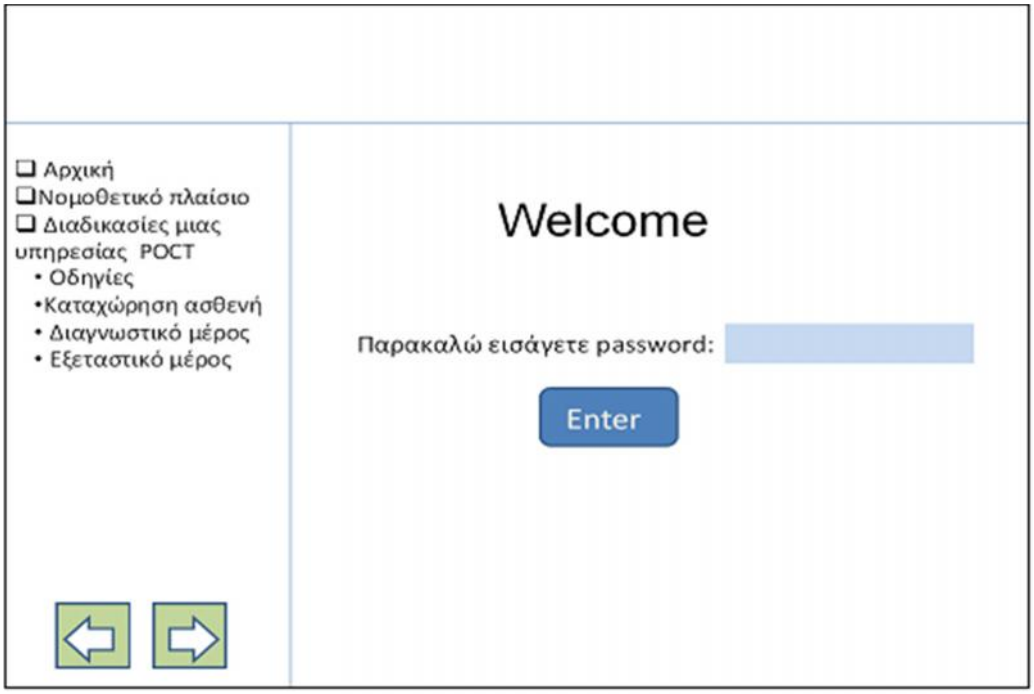
Σε μια υπηρεσία POCT συμμετέχει πλήθος συνεργατών, και απαιτείται σχολαστική τήρηση των οδηγιών των κατασκευαστών των επιμέρους συστημάτων και σαφής καθορισμός αρμοδιοτήτων και

υπευθυνοτήτων. Παρά τις βελτιώσεις στην τεχνολογία, η επιτυχία μιας υπηρεσίας POCT εξαρτάται από την αποτελεσματική οργάνωση και διαχείριση του προσωπικού και τη συστηματική και συνεχή του εκπαίδευση.

Απαιτείται η ύπαρξη γραπτών τυποποιημένων λειτουργικών διαδικασιών (Standard Operating Procedures, SOP), συμφώνων με ένα αναγνωρισμένο Πρότυπο Ποιότητας (π.χ. ISO 22870). Η Διασφάλιση Ποιότητας (Quality Assurance, QA) ως ουσιαστικό συστατικό μιας υπηρεσίας POCT περιλαμβάνει την ταυτοποίηση του ασθενή, την κατάλληλη επιλογή δοκιμασίας, τη λήψη ικανοποιητικού δείγματος, την εξέταση και την τεκμηρίωση όλων των διαδικασιών.

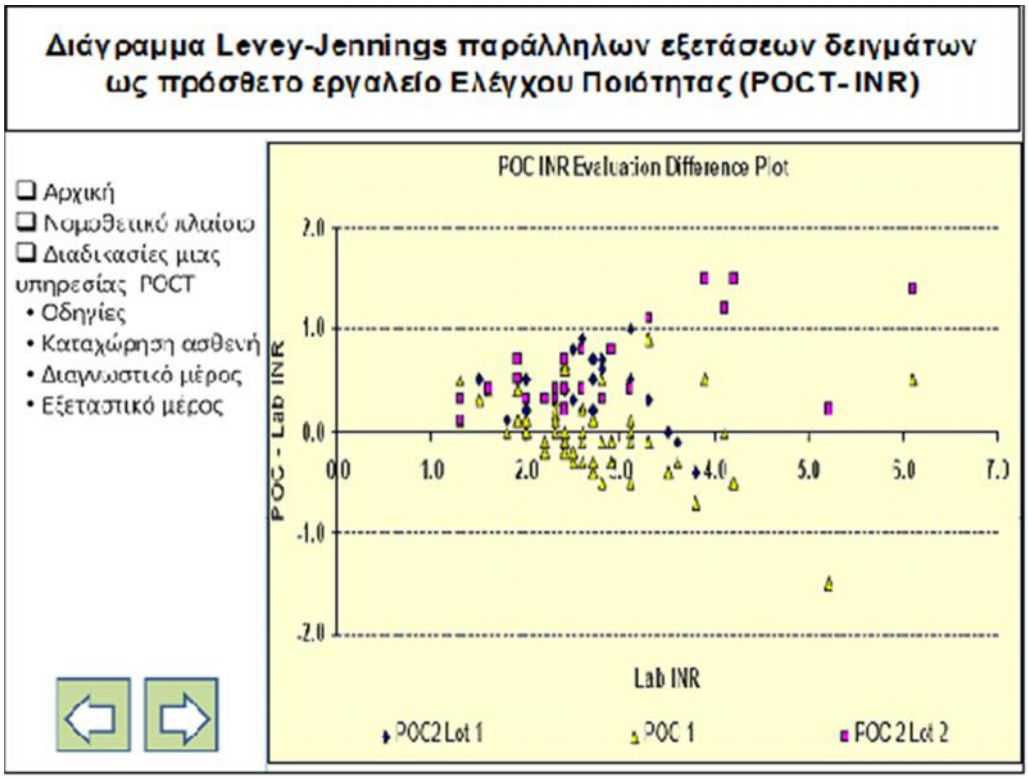
Διακρίνουμε και εδώ εσωτερικό και εξωτερικό έλεγχο ποιότητας και η όλη διαδικασία πρέπει να πραγματοποιείται σε συνεργασία με το Κεντρικό Εργαστήριο, ενώ ένα σύνολο παράλληλων εξετάσεων δειγμάτων, μπορεί να αποτελέσει ένα πρόσθετο εργαλείο ελέγχου ποιότητας.

Τέλος, η προγραμματισμένη προληπτική συντήρηση είναι ουσιαστική για την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση των συσκευών POCT, και πρέπει να ακολουθεί τις οδηγίες του κατασκευαστή σχετικά με τις διαδικασίες, την κατάρτιση του προσωπικού και την τήρηση ημερολογίου συντήρησης και επισκευών.

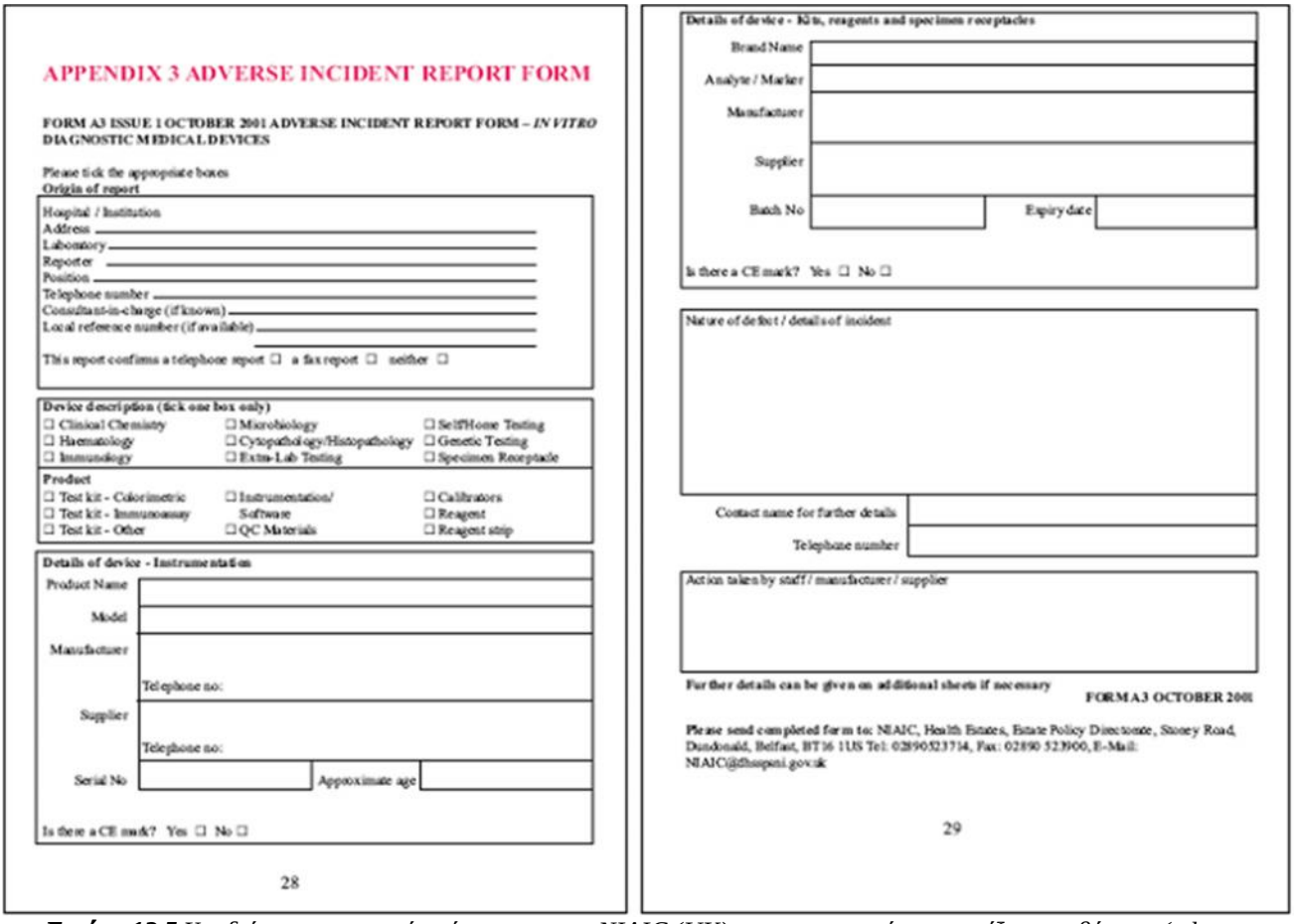


Εικόνα 12.3 *Οθόνη καταχώρησης δημογραφικών στοιχείων ασθενούς μιας εικονικής υπηρεσίας POCT βασισμένης σε λογισμικό που αναπτύξαμε [5], [8].*

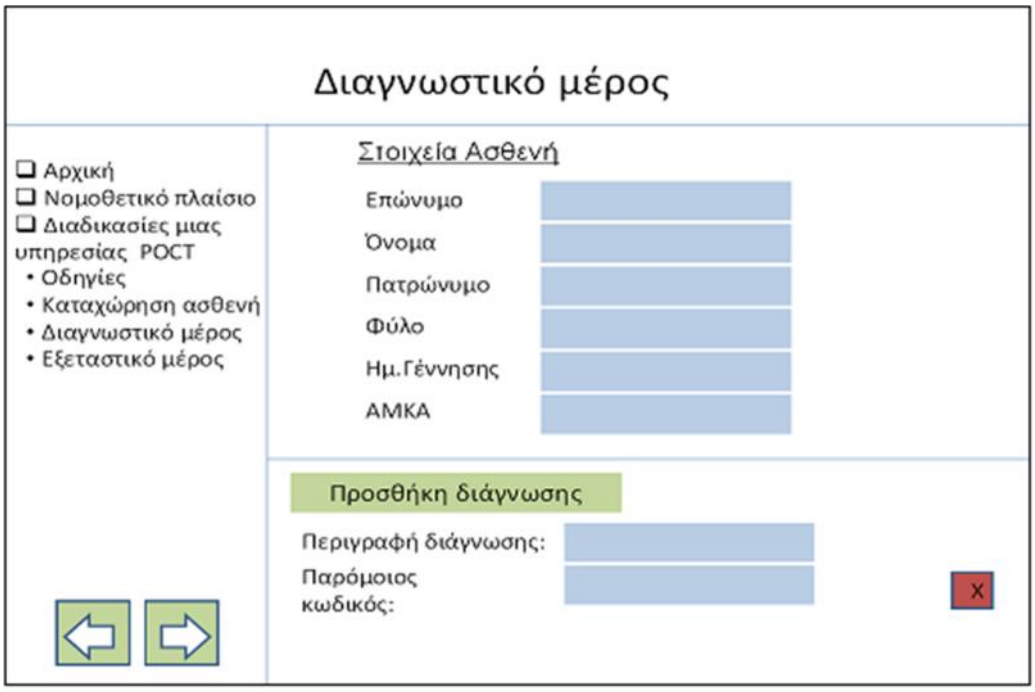
Συνίσταται, οποιαδήποτε περιοχή παρέχει μια υπηρεσία POCT, να ενταχθεί μεσοπρόθεσμα σε μια διαδικασία πιστοποίησης. Είναι ουσιαστικό να τηρούνται ακριβή αρχεία και στατιστικές για τις συσκευές POCT (π.χ. διαγράμματα Levey-Jennings). Επίσης, πρέπει να καταγράφονται και να εξετάζονται μαζί με το Κεντρικό Εργαστήριο τα ανώμαλα και οριακά αποτελέσματα. Τέλος, είναι χρήσιμο να κοινοποιούνται στις αρμόδιες αρχές (όπου αυτές υπάρχουν) τα τυχόν μη αναμενόμενα αντίξοα συμβάματα σε έντυπα ή ηλεκτρονικές φόρμες παρόμοιες με αυτές της Εικόνας 12.5.



Εικόνα 12.4 *Οθόνη παρουσίασης αποτελεσμάτων Ελέγχου Ποιότητας υπηρεσίας POCT και Κεντρικού Κλινικού Εργαστηρίου του λογισμικού που αναπτύξαμε [8].*



Εικόνα 12.5 *Υποδείγματα αναφοράς σύμφωνα με το NIAIC (UK) για μη αναμενόμενα αντίξοα συμβάματα (adverse incidents, adverse events).*



Εικόνα 12.6 *Διασφάλιση της συνέχειας της φροντίδας του ασθενούς μέσω της κωδικοποίησης της Διάγνωσής του (WHO ICD-10) με το λογισμικού που αναπτύξαμε [8].*

Υπάρχουν πολλές πτυχές στη σχέση της τεχνολογίας POCT και της τεχνολογίας πληροφοριών, ιδιαίτερα η διασύνδεση των συσκευών με τα εξωτερικά συστήματα δεδομένων, όπως οι διαχειριστικοί τερματικοί σταθμοί, τα ηλεκτρονικά αρχεία υγείας (EHR), και τα εργαστηριακά συστήματα πληροφοριών (LIS).

Ένα σημαντικό ανοιχτό σημείο είναι η ένταξη των υπηρεσιών POCT στα πρότυπα διασφάλισης της συνέχεια της φροντίδας Υγείας, σύμφωνα π.χ. με το πρότυπο ANSI E2369 (CCR), το ISO 13606-1, και το prEN 13940, με την υιοθέτηση όλων των κρίσιμων χαρακτηριστικών γνωρισμάτων, και των καινοτόμων λειτουργικών λύσεων, που αναδύονται από απαιτήσεις αυτών των προτύπων. Μια σχετική προσέγγιση παρουσιάζεται στην Εικόνα 12.6.

12.4. Συστήματα Ανάκτησης Ιατρικής Πληροφορίας-Ιατρικές Κωδικοποιήσεις-Πρωτόκολλα

Στην Υγεία η πληρότητα και η διαθεσιμότητα της πληροφορίας είναι ζωτικής σημασίας. Ημιτελής πληροφορία μπορεί να οδηγήσει σε κακή διάγνωση και θεραπεία, σε σπατάλη χρημάτων και πόρων και σε καταστάσεις οι οποίες απειλούν τη ζωή του ασθενούς. Το μέγεθος της βιοϊατρικής πληροφορίας που παράγεται καθημερινά στο σύγχρονο κόσμο είναι τεράστιο και δύσκολο ακόμα και να εκφραστεί με τρόπο απλό.

Οι πηγές της βιοϊατρικής πληροφορίας είναι πολλές, όπως οι φορείς υγείας, η εκπαίδευση, οι ερευνητικοί φορείς, οι θεσμικοί φορείς, κλπ. Οι κύριες πηγές ανάκτησης ιατρικής πληροφορίας και γνώσης είναι η ιατρική βιβλιογραφία (τεκμηριωμένη γνώση) και οι διάφοροι εμπειρογνώμονες σε μια συγκεκριμένη περιοχή (κλινική εμπειρία). Τα κύρια χαρακτηριστικά και των δύο είναι η αφηγηματική μορφή και η ιδιαίτερη δυσκολία αξιοποίησής τους, γιατί δεν εκφράζονται σε μορφή προσιτή ηλεκτρονικά και ερμηνεύσιμη από υπολογιστή.

Ο αναγκαίος στόχος σήμερα είναι η μετάβαση σε μία νέα κατάσταση, όπου η πληροφορία θα είναι δομημένη και θα επιτρέπει τη χρήση προηγμένων τεχνολογιών διαχείρισης γνώσης (knowledge management), με τη συγχώνευση και συγκέντρωση της ιατρικής πληροφορίας σε μεγάλες και διασυνδεδεμένες βάσεις δεδομένων. Έτσι, θα υπάρχει εύκολη, άμεση και επιτυχής αναζήτηση ιατρικών πληροφοριών, τόσο από εξουσιοδοτημένα άτομα (ιατρούς, υγειονομικούς φορείς κτλ) όσο και από απλούς πολίτες.

Από τα μέσα της δεκαετίας του ‘80, ένας αυξανόμενος αριθμός από βάσεις γνώσης έχει αναπτυχθεί στις επιστήμες Υγείας. Αυτές οι βάσεις επιχειρούν να συνδυάσουν τα στοιχεία βιβλιογραφίας (από άρθρα σε

περιοδικά και εγχειρίδια) και τα πραγματικά κλινικά στοιχεία, από τους εμπειρογνώμονες ιατρούς, που προκύπτουν από καλά τεκμηριωμένες περιπτώσεις ασθενών. Στη συνέχεια δίδονται ορισμένοι ορισμοί σχετικοί με την μορφή συγκρότησης της ιατρικής γνώσης:

Λεξικό: Βιβλίο αναφοράς που περιέχει αλφαβητικό κατάλογο λέξεων, με αντίστοιχη πληροφορία για κάθε λέξη, που περιέχει ερμηνεία (μετάφραση), προφορά και ετυμολογία.

Ορολογία: Ένα σύστημα που περιέχει τους όρους που χρησιμοποιούνται σε μια τέχνη ή σε μια επιστήμη, π.χ. ιατρική ορολογία.

Γνωστικός θησαυρός: Ένα βιβλίο επιλεγμένων λέξεων ή εννοιών παρόμοιο με ένα εξειδικευμένο λεξικό ενός συγκεκριμένου επιστημονικού χώρου, όπως η Ιατρική.

Ταξινόμηση: Η συστηματοποιημένη ομαδοποίηση των οργανισμών σε κατηγορίες στη βάση των εξελικτικών ή δομικών σχέσεων που έχουν μεταξύ τους. Στη Βιολογία οι οργανισμοί έχουν ταξινομηθεί σε βασίλεια, υποβασίλεια, κατηγορίες, σειρές, οικογένειες, είδη, υποείδη, ποικιλίες και μορφές, που εκφράζουν και τη φυσική ιστορία τους.

Κατάλογος: Ένα σύνολο από τίτλους, που συνήθως περιέχει περιγραφική πληροφορία ή σχήματα.

Κωδικοποίηση: Η αναγωγή ενός συνόλου πληροφοριών σε κώδικα (συνοπτική τυποποίηση). Οι κώδικες είναι συνήθως αριθμητικοί ή γραμματο-αριθμητικοί.

Βάση δεδομένων (data base): Μια συλλογή απλών παρατηρήσεων οι οποίες ταξινομούνται με ένα δομημένο τρόπο. Ένα αυτοματοποιημένο (ηλεκτρονικό) σύστημα αρχειοθέτησης θεωρείται πρωτογενώς ως μια βάση δεδομένων, δηλαδή ως το μέρος όπου αποθηκεύονται όλα τα στοιχεία των ασθενών.

Βάση γνώσης (Knowledge base): Μια συλλογή εμπειριών ευρετικών διαδικασιών και συνδυαστικών μοντέλων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για επίλυση προβλημάτων.

1853	W. Farr (1807-1883) Τυποποίηση της ορολογίας αιτιών θανάτου
1893	J. Bertilon (1851-1922) Νέα ταξινόμηση αιτιών θανάτoul
1946	WHO (Διεθνής Οργανισμός Υγείας) Διεθνής στατιστική ταξινόμηση ασθενειών, τραυμάτων και αιτιών θανάτου
1975	Ένατη διορθωμένη έκδοση (ICD-9)
1979	Κλινική τροποποίηση (ICD-9-CM, HCIMO)
1992	Διεθνής στατιστική ταξινόμηση των ασθενειών και συσχετιζόμενων προβλημάτων υγείας (ICD-10)
2015	Βαθμιαία υποχρεωτική εισαγωγή της Ταξινόμησης ICD-11 σε μια σειρά χωρών.

Πίνακας 12.1 *Ιστορική αναδρομή της Διεθνούς Ταξινόμησης Ασθενειών (WHO-ICD-n).*

I	Λοιμώδη και παρασιτικά νοσήματα	XII	Ασθένειες του δέρματος και του υποδόριου ιστού
II	Νεοπλασίες	XIII	Ασθένειες του μυο-σκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού
III	Ασθένειες του αίματος και των αιμοποιητικών οργάνων, διαταραχές ανο-σοποιητικών μηχανισμών	XIV	Ασθένειες του ουροποιητικού συστήματος
IV	Ενδοκρινικά, διατροφικά και μεταβολικά νοσήματα	XV	Εγκυμοσύνη, τοκετός και επιλόχειες επιπλοκές
V	Διαταραχές νόησης και συμπεριφοράς	XVI	Ανωμαλίες προερχόμενες από την προγενετική περίοδο
VI	Ασθένειες του νευρικού συστήματος	XVII	Συγγενείς παραμορφώσεις και χρωμοσωμικές ανωμαλίες
VII	Οφθαλμολογικές ασθένειες	XVIII	Συμπτώματα, σημεία και παθολογικά κλινικά ή εργαστηριακά ευρήματα μη ταξινομημένα.
VIII	Ασθένειες των ώτων και της μαστοειδούς διαδικασίας	XIX	Τραύματα, δηλητηριάσεις και συνέπειες άλλων εξωτερικών παραγόντων
IX	Ασθένειες του κυκλοφορικούσυστήματος	XX	Εξωτερικές αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας
X	Ασθένειες του αναπνευστικού συστήματος	XXI	Παράγοντες που επηρεάζουν την υγειονομική κατάσταση και τις υγειονομικές υπηρεσίες
XI	Ασθένειες του πεπτικού συστήματος		

Πίνακας 12.2 *Κατηγορίες του Συστήματος Ταξινόμησης της WHO ICD-10.*

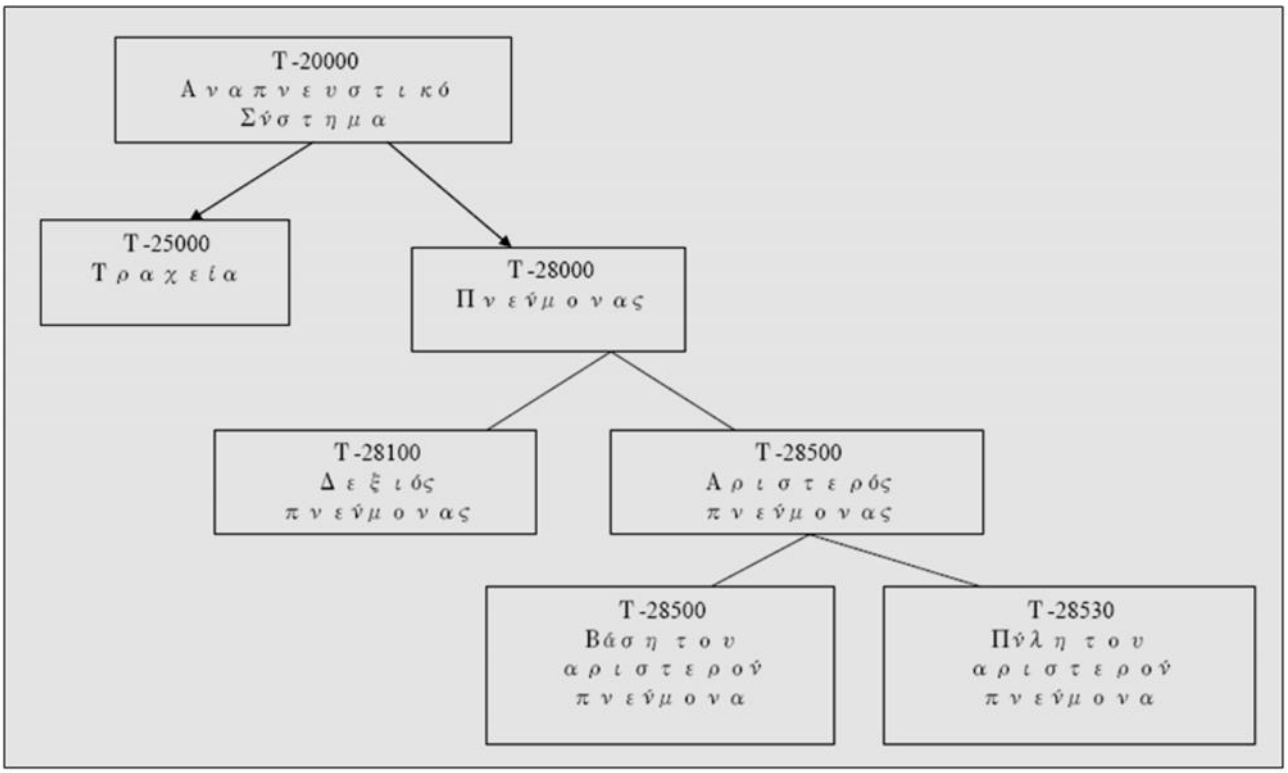
Μεγάλο μέρος των εφαρμογών στο χώρο της Υγείας σχετίζονται με επιδημιολογικές μελέτες ή τις τάσεις ορισμένων ασθενειών στον πληθυσμό. Υπάρχουν κωδικοί για την ταξινόμηση των ασθενειών (π.χ. ενιαίος κώδικας διαγνώσεων ICD-10) και κωδικοί για τις κλινικές και εργαστηριακές πράξεις, όπως και για άλλες οντότητες του υγειονομικού χώρου.

35-39	Επεμβάσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα
35	Επεμβάσεις στις καρδιακές βαλβίδες και καρδιακό διάφραγμα. Περιέχει: στερνοτομή και θωρακοτομή ως χειρουργικές προσεγγίσεις, καθώς επίσης και το καρδιοπνευμονικό bypass (39.61).
	35.0 Βαλβιδοτομή κλειστής καρδιάς μη συμβατή με: εξωδερματική βαλβιδοπλαστική (μπαλόνι) (35.96)
	35.00 Βαλβιδοτομή κλειστής καρδιάς σε μη προσδιορισμένη βαλβίδα
	35.01 Βαλβιδοτομή κλειστής καρδιάς στην αορτική βαλβίδα
	35.02 Βαλβιδοτομή κλειστής καρδιάς στη μιτροειδή βαλβίδα
35.1	Βαλβιδοπλαστική ανοικτής καρδιάς χωρίς αντικατάσταση
35.2	Αντικατάσταση καρδιακής βαλβίδας

Πίνακας 12.3 *Παράδειγμα ταξινόμησης ιατρικών πράξεων στο σύστημα ICD-10.*

Ένα άλλο σημαντικό και ευρύτερο σύστημα ταξινόμησης είναι το SNOMED (Systemized Nomenclature of Human and Veterinary MEDicine International). Σε αυτό χρησιμοποιούνται ομάδες κωδικών, ως ακολούθως:

- **T για τοπογραφία:** Περιγράφει τα μέρη του ανθρώπινου σώματος, όργανα και περιοχές (12.385 όροι).
- **M για μορφολογία:** Αναφέρεται σε εκ γενετής ή προκληθείσες ανατομικές και κυτταρικές αλλοιώσεις. (4.991 όροι).
- **L για ζώντες οργανισμούς:** Ταξινόμηση ζώων και φυτών που είναι βασικά παθογόνοι φορείς ασθενειών (25.265 όροι).
- **C για χημικά, φαρμακευτικά και βιολογικά προϊόντα:** Παρουσιάζονται οι διάφορες κατηγορίες φαρμάκων και θεραπειών, καθώς επίσης και το σύνολο των χημικών ή φυτικών ουσιών που έχουν ιατρικές εφαρμογές (14.075 όροι).
- **A για φυσικούς παράγοντες, δυνάμεις και δραστηριότητες:** Περιέχει έναν κατάλογο από δραστηριότητες, εργαλεία και συσκευές που σχετίζονται με ασθένειες και τραύματα (1353 όροι).
- **J για την επαγγελματική απασχόληση:** Κωδικοποίηση των επαγγελμάτων σύμφωνα με την ταξινόμηση που έχει καθιερωθεί από το Διεθνές Γραφείο Εργασίας (ILO) (1.886 όροι).
- **S για το κοινωνικό περιβάλλον:** Λίστα από κοινωνικές συνθήκες που παρουσιάζουν σημαντικό ιατρικό ενδιαφέρον (433 όροι).
- **D για τους ασθενείς:** Περιγράφει τις ασθένειες και τους συνδυασμούς σημείων και συμπτωμάτων. Επιπλέον, δίνει τις αντιστοιχίες με τους διαγνωστικούς όρους που περιέχονται στο ICD-9-CM (28.622 όροι).
- **P για το σύνολο των υγειονομικών διαδικασιών:** Περιγράφει τις διοικητικές, διαγνωστικές και θεραπευτικές δραστηριότητες που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη και θεραπεία των ασθενειών (περίπου 25.000 όροι).
- **G για την εκτέλεση διασυνδέσεων και τροποποιήσεων:** Καθορίζει έναν κατάλογο όρων που χρησιμοποιούνται για το χαρακτηρισμό ή τη διασύνδεση όρων που ανήκουν σε διαφορετικές κατηγορίες.



Εικόνα 12.7 *. Ιεραρχική σχηματική δομή του διεθνούς συστήματος ταξινόμησης SNOMED.*

Με μια απλή διατύπωση της μορφής:

$$T + M + F + E = D$$

και χρησιμοποιώντας τους κατάλληλους όρους από κάθε κατηγορία, μπορεί να τυποποιηθεί η παρακάτω έκφραση: Σε μια συγκεκριμένη τοπογραφική περιοχή (T) υπάρχει μια ειδική μορφολογική αλλοίωση (M), συσχετιζόμενη με μια ορισμένη δυσλειτουργία (F), που οφείλεται σε ένα συγκεκριμένο αιτιολογικό παράγοντα (E). Το σύνολο όλων αυτών των στοιχείων προσδιορίζει μια ασθένεια ή σύνδρομο D.

Η υλοποίηση τέτοιων διαδικασιών επιτρέπει τη δημιουργία προτύπων μέσω των οποίων μπορεί να ελεγχθεί η ποιότητα των ιατρικών πράξεων του κάθε ιατρού ξεχωριστά ή συνολικά μιας ιατρικής μονάδας (κλινική ή εργαστήριο). Έτσι, με τέτοια πρότυπα και χρησιμοποιώντας δείγματα επαρκούς μεγέθους μπορεί να ελεγχθεί στατιστικά αν:

- Η διάρκεια νοσηλείας για ένα συγκεκριμένο νόσημα σε μια συγκεκριμένη κλινική ήταν πάνω ή κάτω από το κατά μέσο όρο (normal) προβλεπόμενο.
- Ένας ιατρός παρήγγειλε, κατά μέσο όρο, περισσότερες από τις προβλεπόμενες εργαστηριακές εξετάσεις για τη διάγνωση ενός νοσήματος.

Η κωδικοποίηση SNOMED έχει πάνω από 65000 όρους και θεωρείται δύσχρηστη για άμεση χρήση από άνθρωπο. Έχει αξία μόνο σε αυτοματοποιημένα συστήματα κωδικοποίησης ιατρικών κειμένων.

Μιά άλλη ιατρική κωδικοποίηση είναι η Κωδικοποίηση LOINC (Laboratory Observation Identifier Names and Codes). Η κωδικοποίηση LOINC είναι μία βάση δεδομένων με πάνω από 6.000 τύπους κωδικοποιημένων εργαστηριακών ευρημάτων, που αναπτύχθηκε στις ΗΠΑ. Έχει ευρεία χρήση αλλά δεν θεωρείται ιδιαιτέρως πρακτική, καθώς έχει πάρα πολλούς όρους.

Class	**LOINC #**	**Short Name**	**Related Names**
ALLERGY	15570-5	Honey Bee IgE RAST Ql	i1; immune globulin e; immunoglobulin e; honey bee; honeybee; honey bee;arbitrary concentration; point in time; random; serum; sr; ql; ordinal;

			ql;qualitative; qual; screen; antibodies; autoantibody; antibody; autoantibodies; antby; aby; anti; allergy testing
CHAL	40069-7	Calcium 1.5H p chal SerPl-mCnc	cal; ca; 1.5h p chal; mass concentration; level; point in time; random; serpl;serplas; serp; serum; sr; plasma; pl; plsm; quantitative; qnt; quant; quan; pst;90 minutes; 1 1/2 hours; 90m; 1.5hr; 1 1/2 hr; chemistry.challenge testing; chemistry.challenge testing

Πίνακας 12.4 *Δύο παραδείγματα Κωδικοποίησης του συστήματος LOINC.*

Ένα άλλο πρότυπο ταξινόμησης είναι το ICPC (International Classification in Primary Care). Το πρότυπο ICPC (Διεθνής Ταξινόμηση Προβλημάτων Υγείας Πρωτοβάθμιας Περίθαλψης) αναφέρεται σε ιατρικές και νοσηλευτικές πράξεις της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας (ΠΦΥ), κωδικοποιεί επιτυχώς το 90% των επισκέψεων στην ΠΦΥ, ενώ κωδικοποιεί και κοινωνικού χαρακτήρα προβλήματα. Σήμερα βρισκόμαστε στη δεύτερη έκδοση του προτύπου (ICPC-2), η οποία έχει αποδοθεί και στα Ελληνικά. Τα δύο βασικότερα πλεονεκτήματα του προτύπου είναι ότι είναι πολύγλωσσο και ότι είναι αναγνωρισμένο από την επιστημονική βιβλιογραφία και τη βιβλιογραφία της δημόσιας υγείας.

Κωδικός ICPC	**Ορισμός Κωδικού**
A03	Πυρετός
R05	Βήχας
R21	Συμπτώματα / ενοχλήσεις λαιμού
R07	Πταρμός / ρινική συμφόρηση

Πίνακας 12.5 *Ενδεικτικά παραδείγματα κωδικοποίησης κατά ICPC-2.*

Το πρότυπο ATC (Anatomic Therapeutical Classification System) της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (WHO) είναι η επικρατέστερη διεθνής κωδικοποίηση που αφορά στα φάρμακα και τις δραστικές ουσίες. Είναι πολύ πρακτική για το ιατρό γιατί:

- Επιτρέπει την επιλογή συγγενών φαρμάκων.
- Προσδιορίζει και τις προτεινόμενες DDD (Defined Daily Doses) για κάθε δραστική ουσία.

Τα βασικά χαρακτηριστικά των Συστημάτων Κωδικοποίησης πρέπει να είναι τα ακόλουθα:

- **Πληρότητα:** Μια πλήρης περιγραφή των αντικειμένων του ιατρικού χώρου είναι πολύ δύσκολο να επιτευχθεί.
- **Απουσία αμφιλογίας**: Οι όροι του συστήματος ταξινόμησης πρέπει να αναφέρονται μόνο σε μια έννοια. Εάν ένας όρος είναι αμφιλεγόμενος, τότε τουλάχιστον δύο διαφορετικοί τύποι δεδομένων καταγράφονται κάτω από τον ίδιο όρο, γεγονός που επηρεάζει την ειδικότητα των διερευνήσεων.
- **Απουσία πλεονασμών:** Κάθε έννοια πρέπει να εκφράζεται μονοσήμαντα. Εάν δύο όροι αναφέρονται στην ίδια έννοια, τότε μειώνεται η ευαισθησία των διερευνήσεων που επιτελούνται στα πλαίσια της βάσης δεδομένων.
- **Συνωνυμίες:** Είναι πολύ σημαντικό να έχει το σύστημα ταξινόμησης τη δυνατότητα διαχείρισης των συνωνυμιών. Η ύπαρξη συνωνυμιών πρέπει να διαχωρίζεται από τον πλεονασμό, ο οποίος πρέπει να αποφεύγεται. Τα συνώνυμα επιτρέπονται ως ενδιάμεσοι όροι που αναφέρονται σε ένα μοναδικό όρο (εσωτερική κωδικοποίηση), ο οποίος χρησιμοποιείται για την κωδικοποίηση και εύρεση της χρήσιμης πληροφορίας.
- **Σαφείς συσχετίσεις:** Όταν οι τύποι των συσχετίσεων μεταξύ των όρων δεν είναι σαφείς, τότε η ποιότητα των διερευνήσεων υποβαθμίζεται. Οι πιο συχνές συσχετίσεις έχουν τις εξής μορφές: είναι ένα, είναι μέρος του, σχετίζεται με, ισοδύναμο του, είναι εντός. Εάν θέλουμε να

διερευνήσουμε μια βάση δεδομένων για να βρούμε τις πνευμονικές ασθένειες ενός ατόμου, θα συνδέσουμε όλους τους σχετικούς όρους με την έννοια «πνευμονική ασθένεια» χρησιμοποιώντας τη σχέση που έχει τη μορφή είναι ένα.

					(DDD)	(U)
A04	**A04**	**ANTIEMETICS AND ANTINAUSEANTS**				
A04A	A04A	ANTIEMETICS AND ANTINAUSEANTS				
A04AA	*A04AA*	*Serotonin ($5HT_3$) antagonists*				
	A04AA01		01	Ondansetron	16	mg
	A04AA01				16	mg
	A04AA01				16	mg
	A04AA02		02	Granisetron	2	mg
	A04AA02				3	mg
	A04AA03		03	Tropisetron	5	mg
	A04AA03				5	mg
	A04AA04		04	Dolasetron	0.2	g
	A04AA04				0.1	g
	A04AA05		05	Palonosetron	0.25	mg
A04AD	*A04AD*	*Other antiemetics*				
	A04AD01		01	Scopolamine		
	A04AD02		02	Cerium oxalate		
	A04AD04		04	Chlorobutanol		
	A04AD05		05	Metopimazine	15	mg
	A04AD05				15	mg
	A04AD10		10	Dronabinol		
	A04AD11		11	Nabilone		
	A04AD12		12	Aprepitant	95	mg
	A04AD51		51	Scopolamine, combinations		
	A04AD54		54	Chlorobutanol, combinations		

Εικόνα 12.8 *. Παράδειγμα ταξινόμησης κατά ATC.*

Η ανάπτυξη των διαφόρων τύπων Ιατρικών Κωδικοποιήσεων οδήγησε στη δυνατότητα δημιουργίας του «Σημασιολογικού Ιστού», που στοχεύει στον εμπλουτισμό του Ιστού με ιατρικά μονοσήμαντη σημασιολογική πληροφορία. Αυτή στοχεύει στην δημιουργία Ιατρικών Πρωτοκόλλων και κατευθυντήριων γραμμών, «κατανοητών» από τα υπολογιστικά συστήματα που τα «φιλοξενούν» και επιτρέπουν την αυτοματοποιημένη επεξεργασία τους. Χρειάζεται λοιπόν:

- Τα δεδομένα να είναι κατανοητά σε επίπεδο μηχανής ώστε να διευκολύνεται η επεξεργασία και αναζήτησή τους.
- Να υπάρχει κοινή ορολογία, οργάνωση και μη αμφιλεγόμενη σημασία στα δεδομένα που διακινούνται στον Ιστό, στο βαθμό που αυτό είναι εφικτό.
- Να υπάρχει η ευελιξία σύνθεσης της σημασιολογικής πληροφορίας και δημιουργία νέας.

Ο σημασιολογικός εμπλουτισμός του Ιστού, απαιτεί την προσθήκη σημασιολογικού σχολιασμού / markup στις ιστοσελίδες, που επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας Οντολογίες. Οι Οντολογίες παρέχουν το λεξιλόγιο των όρων που χρησιμοποιούνται στο σχολιασμό.

Νέοι όροι μπορούν να σχηματιστούν από το συνδυασμό υπαρχόντων και η σημασιολογία, δηλαδή το νόημα αυτών των όρων, πρέπει να είναι τυπικά και μονοσήμαντα ορισμένη. Μία βασική απαίτηση είναι η ύπαρξη μίας standard web ontology language (SWOL), πάνω στην οποία γίνονται συνεχώς σοβαρές προσπάθειες. Ειδικότερα:

Τα **Μεταδεδομένα**, δηλαδή τα δεδομένα για τα δεδομένα:

- Κάνουν σαφή την πληροφορία που είναι αόριστη
- Επιτρέπουν την αναζήτηση, επεξεργασία και ενοποίηση της πληροφορίας
- Μετα-δεδομένα περιγραφών: περιγράφουν το περιεχόμενο και τη σημασία των πηγών (προϋποθέτουν την ύπαρξη κοινής γλώσσας ή γλώσσας αναφοράς)

Οι **Οντολογίες** επιτρέπουν:

- Διαμοιραζόμενα και κοινά λεξιλόγια
- Χρήση σε μηχανές εύρεσης και «πράκτορες» (Agents).
- Διαμοιραζόμενη και κοινή κατανόηση ενός πεδίου ενδιαφέροντος.
- Την ανταλλαγή και αναζήτηση.

Η **Συμπερασματολογία** είναι το «εργαλείο» για:

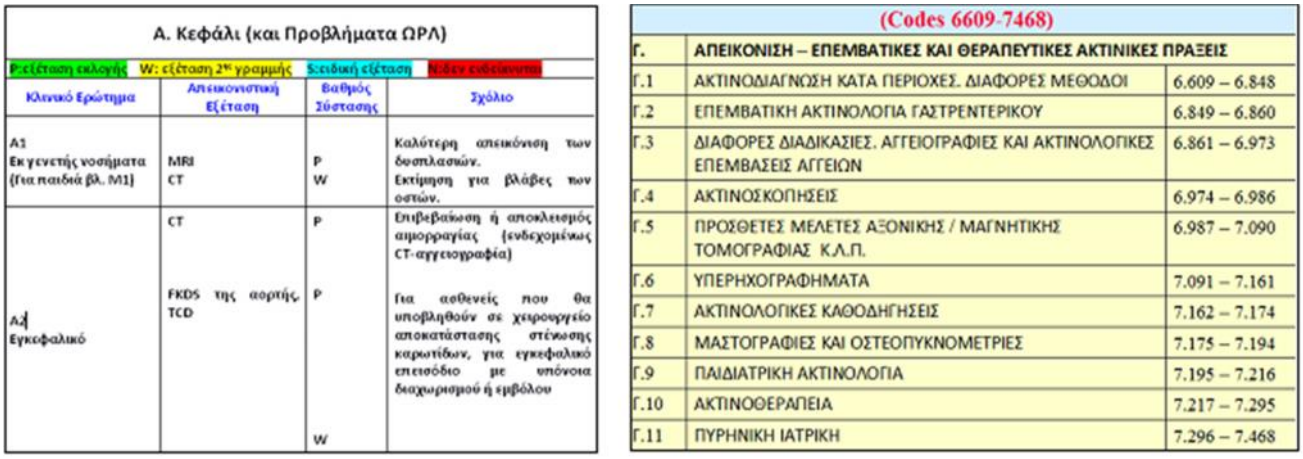
- Την εξαγωγή καινούργιας γνώσης και μεταδεδομένων από την υπάρχουσα γνώση.

Εν κατακλείδι, σήμερα καθορίζονται οι γλώσσες που θα πλαισιώσουν το σημασιολογικό ιστό και δημιουργείται η αρχιτεκτονική και τα εργαλεία που θα χρησιμοποιηθούν στο σημασιολογικό ιστό, καθώς και η χρήση των εργαλείων και των γλωσσών για να σχολιάσουν το υλικό στις διάφορες εφαρμογές.

Η σύγχρονη ιατρική πρακτική απαιτεί την χρήση ενός συμπλόκου Ιατρικών Κωδικοποιήσεων, Πρωτοκόλλων, Κατευθυντηρίων Οδηγιών κλπ. σε συνδυασμό με αντίστοιχα διαχειριστικά, τεχνικά και τηλεπικοινωνιακά πρότυπα για την επιτυχή άσκησή της, όπως ενδικτικά φαίνεται στους Πίνακες που ακολουθούν:

Standard Organizations	**Common Standards Clinical Terminologies & Vocabularies**
WHO	ICD-9/10 (other: SNOMED, LOINC, ABC, CCC etc.)
ANSI	ASTM E2369-05 Continuity of Care Record
ISO	ISO 13606-1:2008 (EHR communication) ISO-22870 (Point-of-Care Testing)
CEN	prEN-13940 European Standard for Continuity of Care
HL7 (Health-Level 7)	CDA (Clinical Document Architecture)
ACR/NEMA300 1985	DICOM (NEMA Standard PS3 & ISO 12052:2006)
IEEE	Numerous mainly hardware-related Standards
ITU	Numerous Telecommunication-related Standards

Πίνακας 12.6 *Πίνακας μερικών σημαντικών διεθνών προτύπων (Standards) που χρησιμοποιούνται στην άσκηση της σύγχρονης ιατρικής πρακτικής [14], [15].*



Α. Κεφάλι (και Προβλήματα ΩΡΛ)

P: εξέταση εκλογής W: εξέταση 2ης γραμμής S: ειδική εξέταση Κ: δεν ενδείκνυται

Κλινικό Ερώτημα	Απεικονιστική Εξέταση	Βαθμός Σύστασης	Σχόλιο
Α1 Εκ γενετής νοσήματα (Για παιδιά βλ. Μ1)	MRI CT	P W	Καλύτερη απεικόνιση των δυσπλασιών. Εκτίμηση για βλάβες των οστών.
Α2 Εγκεφαλικό	CT	P	Επιβεβαίωση ή αποκλεισμός αιμορραγίας (ενδεχομένως CT-αγγειογραφία)
	FKDS της αορτής, TCD	P	Για ασθενείς που θα υποβληθούν σε χειρουργείο αποκατάστασης στένωσης καρωτίδων, για εγκεφαλικό επεισόδιο με υπόνοια διαχωρισμού ή εμβόλου
		W	

(Codes 6609-7468)		
Γ.	ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ – ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΑΚΤΙΝΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ	
Γ.1	ΑΚΤΙΝΟΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΤΑ ΠΕΡΙΟΧΕΣ. ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ	6.609 – 6.848
Γ.2	ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ	6.849 – 6.860
Γ.3	ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ. ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΕΣ ΚΑΙ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΑΓΓΕΙΩΝ	6.861 – 6.973
Γ.4	ΑΚΤΙΝΟΣΚΟΠΗΣΕΙΣ	6.974 – 6.986
Γ.5	ΠΡΟΣΘΕΤΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΞΟΝΙΚΗΣ / ΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ Κ.Λ.Π.	6.987 – 7.090
Γ.6	ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑΤΑ	7.091 – 7.161
Γ.7	ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΘΟΔΗΓΗΣΕΙΣ	7.162 – 7.174
Γ.8	ΜΑΣΤΟΓΡΑΦΙΕΣ ΚΑΙ ΟΣΤΕΟΠΥΚΝΟΜΕΤΡΙΕΣ	7.175 – 7.194
Γ.9	ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑ	7.195 – 7.216
Γ.10	ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	7.217 – 7.295
Γ.11	ΠΥΡΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ	7.296 – 7.468

Εικόνα 12.9 *Εργαλεία υποστήριξης και τεκμηρίωσης παραπομπής σε απεικονιστικές εξετάσεις [16].*

N28M	Σκλήρυνση κατά πλάκας και παρεγκεφαλιδική αταξία με συνυπάρχουσες παθήσεις - επιπλοκές	1.907 €	9
N68X	Σκλήρυνση κατά πλάκας και παρεγκεφαλιδική αταξία χωρίς συνυπάρχουσες παθήσεις - επιπλοκές	565 €	2
N29M	**Παροδικό εγκεφαλικό ισχαιμικό επεισόδιο και προεγκεφαλιδική απόφραξη με καταστροφικές ή σοβαρές συνυπάρχουσες παθήσεις – επιπλοκές**	**1.230 €**	**6**
N29X	Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο και προεγκεφαλιδική απόφραξη χωρίς καταστροφικές ή σοβαρές συνυπάρχουσες παθήσεις – επιπλοκές	545 €	3
N30A	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και άλλες αγγειακές εγκεφαλικές δυσλειτουργίες, ασθενούς που κατέληξε ή διακοσμήθηκε σε <5ημέρες	420 €	2
N30Μα	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και άλλες αγγειακές εγκεφαλικές δυσλειτουργίες με καταστροφικές συνυπάρχουσες παθήσεις - επιπλοκές	3.408 €	17
N30Μβ	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και άλλες αγγειακές εγκεφαλικές δυσλειτουργίες με σοβαρές συνυπάρχουσες παθήσεις - επιπλοκές	1.860 €	9

Εικόνα 12.10. *Εργαλείο λογισμικού για την διαχείριση των Κλειστών Ενοποιημένων Νοσηλείων (ΚΕΝ) της ελληνικής παραλλαγής των DRGs για τον προσδιορισμό του στατιστικού κόστους νοσηλείας [16].*

12.5. Διανοητική Ιδιοκτησία: Ιστορική Ανασκόπηση

Η πρόοδος της ανθρωπότητας παρουσιάζεται ιδιαίτερα έντονη στον τομέα του πολιτισμού και της τεχνικής. Οι αυξανόμενες ανάγκες ωθούν τον άνθρωπο να διαθέτει την εφευρετικότητα και τη φαντασία του ώστε να παράγει από τη φύση νέα αγαθά. Με τα έργα που φτιάχνει από γενιά σε γενιά κυριαρχεί πάνω στη φύση. Έτσι, με την εκμετάλλευση των δυνάμεων της φύσης, με την κατασκευή των μηχανών και την επινόηση νέων μεθόδων αναπτύσσεται η παραγωγικότητα και η ικανοποίηση των αναγκών του ανθρώπου γίνεται πληρέστερη.

Ενώ όμως η πρόοδος της τεχνολογίας προχωρεί με γοργά βήματα, η πρόοδος του δικαίου και η νομοθετική κάλυψη των κοινωνικών φαινομένων ακολουθεί με βραδύ ρυθμό. Η ιδέα της προστασίας των έργων του ανθρώπινου πνεύματος ήταν για καιρό ξένη. Μόνο με την πάροδο του χρόνου η μεγενθυνόμενη ανάγκη προστασίας του δημιουργού του πνευματικού έργου οδήγησε στη διαμόρφωση δικαιώματος έννομης προστασίας. Παράλληλα γίνονταν βαθμηδόν κατανοητή η έννοια του έργου του πνεύματος ο και ο άνθρωπος συνειδητοποιούσε τα αποτελέσματα της δημιουργίας.

Στην οικονομική ζωή της αρχαιότητας η εφευρετική δραστηριότητα ήταν υποτυπώδης, συνεπώς δεν υπήρχε ανάγκη έννομης προστασίας. Η οργανωμένη δουλεία έδινε αρκετά φθηνά χέρια και δεν υπήρχε ανάγκη αναζήτησης νέων φυσικών δυνάμεων και νέων τεχνικών δημιουργιών προς εξοικονόμηση ανθρώπινης εργασίας. Η κάποια τεχνική περιοριζόταν στην εκμετάλλευση των ευχερώς αντιληπτών και ευχερώς κυριαρχούμενων φυσικών δυνάμεων, όπως ο αέρας, το νερό και η βαρύτητα. Η εξέλιξη της τεχνικής πραγματοποιήθηκε βαθμηδόν.

Η εφεύρεση του τροχού από τους Αιγυπτίους και του βαρούλκου από τον Αρχιμήδη, δεν είχαν ιδιαίτερη οικονομική αξία, γιατί δεν οδήγησαν στη διαμόρφωση βιομηχανιών. Η επαγγελματική δραστηριότητα παρουσιάζονταν μόνο ως επιχείρηση χειροτεχνίας. Παράλληλα, υπήρχαν κυρίως κρατικά μονοπώλια για ορισμένα εμπορεύματα, όπως π.χ. το αλάτι, αλλά όχι μονοπωλιακά δικαιώματα για εκμετάλλευση των εφευρέσεων. Επίσης, δεν υπήρχε προστασία των καλαίσθητων διακοσμήσεων των προϊόντων και των ειδών οικιακής χρήσης.

Στην αρχαιότητα είχαν διαδοθεί κυρίως τα διακριτικά γνωρίσματα προϊόντος που αποτελούνταν από το όνομα του παραγωγού καθώς και από εικόνες (Bildzeichen). Τέτοια ήσαν π.χ. το όνομα του αγγειοπλάστη ή του ζωγράφου που διέκριναν τα ελληνικά αγγεία ή το όνομα του επιχειρηματία και του τεχνίτη, που κατεργαζόταν προϊόντα από χρυσό, άργυρο και σίδηρο. Η λειτουργία, μάλιστα, των διακριτικών αυτών γνωρισμάτων ήταν όμοια με τη σημερινή. Φανέρωναν την προέλευση των προϊόντων από μια πηγή, από μια επιχείρηση.

Η ανάγκη προστασίας από απομιμήσεις και παραποιήσεις άρχισε να ικανοποιείται, κατά κάποιο τρόπο, πολύ αργότερα από την προστασία του ονόματος που καθιέρωσε το Ρωμαϊκό Δίκαιο. Ειδικότερα, η lex Cornelia de fabris πρόβλεπε ποινική προστασία του ονόματος. Το αστικό δίκαιο πρόβλεπε μέτρα εναντίον όποιου χρησιμοποιούσε ξένο όνομα, για αποκατάσταση της ζημίας.

Χαρακτηριστικό της οικονομικής ζωής στο Μεσαίωνα ήταν η ένταξη των επιχειρηματιών στις συντεχνίες. Έτσι, δεν υπήρχε οικονομική ελευθερία και ανταγωνισμός. Έμποροι και χειροτέχνες έπρεπε να ασκούν τη δραστηριότητά τους μόνο στα πλαίσια της συντεχνίας. Τη δραστηριότητά τους την ασκούσαν σύμφωνα με τους κανόνες πσυ περιέχονταν στον κανονισμό της συντεχνίας. Η συντεχνία προσδιόριζε τους όρους λειτουργίας της επιχείρησης κατά τρόπο ασφυκτικό. Αυτή καθόριζε το είδος των προϊόντων και ακόμη την ποιότητά τους και τον τρόπο παραγωγής.

Η οικονομική αυτή τάξη, με κατεξοχήν στατικό χαρακτήρα δεν ευνοούσε την εκδήλωση του εφευρετικού πνεύματος. Ο εφευρέτης μπορούσε να αξιοποιήσει την εφεύρεσή του μόνο στα πλαίσια της συντεχνίας και η ανταμοιβή του ήταν πενιχρή. Οι εφευρέσεις θεωρούνταν ως κοινό κτήμα της συντεχνίας. Έτσι, οι συντεχνίες παρεμπόδιζαν την εξέλιξη της τεχνολογίας. Και, βέβαια, όχι μόνο εξαιτίας του συντηρητισμού τους, αλλά και γιατί κυριαρχούσε η αντίληψη ότι οι νεωτερισμοί οδηγούσαν στην ανεργία.

Ως κοινό κτήμα της συντεχνίας θεωρούνταν επίσης τα αισθητικά διαμορφωμένα προϊόντα. Τέτοια αισθητική διαμόρφωση λάμβαναν π.χ. τα σχέδια χρυσοΰφαντων και μεταξωτών ενδυμάτων και χαλιών. Μόνο κατά το τέλος του Μεσαίωνα επικράτησε σε ορισμένες συντεχνίες η άποψη, να παρασχεθεί στο δημιουργό ενός νέου σχεδίου (Muster) κάποια προστασία, χρονικά πάντως περιορισμένη. Η συντεχνία στάθηκε εμπόδιο και στην ανάπτυξη των διακριτικών γνωρισμάτων.

Κάποια ανάπτυξη βρήκαν τα διακριτικά γνωρίσματα προϊόντων, που εξελίχθηκαν από τα γερμανικά οικόσημα και τα εμβλήματα της Αυλής. Αρχικά εμφανίσθηκαν τα σήματα ιδιοκτησίας. Επρόκειτο για τα διακριτικά γνωρίσματα που τοποθετούνταν σε συσκευές, σπίτια, αυλές, ακόμη και ζώα, προκειμένου να δηλώνεται το πρόσωπο στο οποίο ανήκαν τα διακρινόμενα αντικείμενα.

Στη συνέχεια εμφανίσθηκαν τα σήματα προέλευσης. Ιδιαίτερα τα εργαστήρια όπλων διέκριναν τα ξίφη που κατασκεύαζαν με το διακριτικό γνώρισμα, συνήθως, το όνομα του αρχιτεχνίτη. Κατά το Μεσαίωνα βρήκαν επαρκή διάδοση τα σήματα που διέκριναν π.χ. τα υφάσματα, τα προϊόντα από χρυσό, άργυρο ή σίδηρο, τα αγγεία, το ψωμί, το βούτυρο, το τυρί κλπ.

Τα σήματα διακρίνονταν σε ατομικά, σήματα πόλεων (Stadtzeichen) και σήματα συντεχνίας. Τα ατομικά σήματα επιτελούσαν λειτουργία ελέγχου (Kontrollfunktion) με την έννοια ότι η επίθεση σήματος στα κυκλοφορούντα προϊόντα υποδήλωνε ότι ο φορέας του σήματος άσκησε έλεγχο όσον αφορά την ποιότητά τους. Τα σήματα της πόλης και της συντεχνίας επιτελούσαν ένα είδος εγγυητικής λειτουργίας. Η τοποθέτησή τους στα προϊόντα σήμαινε ότι η πόλη ή η συντεχνία είχε υποβάλει τα προϊόντα στον κατάλληλο έλεγχο ποιότητας.

Παράλληλα με τα σήματα του παραγωγού είχαν κάνει την εμφάνισή τους και τα εμπορικά σήματα. Με τα σήματα αυτά ο έμπορος υποδήλωνε την προέλευση των προϊόντων από αυτόν, πράγμα που του ήταν απαραίτητο κυρίως σε περίπτωση κλοπής, αρπαγής, πειρατείας κλπ. των προϊόντων. Παρά τη διάδοση των σημάτων, η ιδέα μιας αποτελεσματικής τους προστασίας δεν υλοποιήθηκε. Οι διατάξεις που περιέχονταν στους κανονισμούς των συντεχνιών πολύ λίγο εξυπηρετούνταν και προστατεύονταν τα συμφέροντα των επαγγελματιών. Έλλειπε ένα ολοκληρωμένο σύστημα προστασίας.

Με την πάροδο του χρόνου άρχισε η εποχή των μεγάλων εφευρέσεων και ανακαλύψεων. Άρχισε παντού η ανάπτυξη του εφευρετικού πνεύματος, της ιδιωτικής πρωτοβουλίας και του ατομικισμού. Η πρώιμη ανάπτυξη του καπιταλισμού οδήγησε στην ανάπτυξη βιομηχανιών. Η τεχνική, ύστερα από χίλια χρόνια βραδείας ανάπτυξης, μπήκε σε φάση θυελλώδους ανάπτυξης. Έτσι, έγινε ιδιαίτερα πιεστική η ανάγκη για αναγνώριση και προστασία των δικαιωμάτων της βιομηχανικής ιδιοκτησίας και κυρίως η ανάγκη υποστήριξης του εφευρετικού πνεύματος και προστασίας των δημιουργημάτων του.

Η ανάγκη αυτή ικανοποιήθηκε αρχικά μέσα από το θεσμό των προνομίων και αργότερα μέσα από το θεσμό των μονοπωλίων, και τέλος την καθιέρωση και καλλιέργεια της θεωρίας της πνευματικής ιδιοκτησίας. Σε αντίθεση με τη στατική οικονομική αντίληψη της συντεχνίας, ο μερκαντιλισμός των ηγεμόνων και των επιμέρους πόλεων επιχείρησε την οικονομική ανάπτυξη με την προώθηση του επιχειρηματικού πνεύματος. Αυτό επιχειρήθηκε να επιτευχθεί με την παραχώρηση επαγγελματικών προνομίων σε πρόσωπα που ασκούσαν νέα επαγγέλματα ή που παρήγαν νέα προϊόντα. Το προνόμιο συνίστατο κατά κανόνα στην περιορισμένη μονοπωλιακή άσκηση της επιχείρησης.

Παράλληλα με τα επαγγελματικά προνόμια, που απέβλεπαν στη στήριξη της ιδιωτικής πρωτοβουλίας, οι τοπικοί άρχοντες ύστερα από αίτηση του εφευρέτη, παραχωρούσαν εφευρετικά προνόμια

(Erfinderprivilegien). Τέτοια προνόμια, που παραχωρούνταν κυρίως στη Γερμανία, Γαλλία, Ιταλία, Αυστρία και Αγγλία, ήσαν π.χ. εκείνα που αφορούσαν τεχνικές σχετικές με το νερό, όπως η μέθοδος της ανύψωσης του νερού ή η μέθοδος εκμετάλλευσης της δύναμης του νερού, την τέχνη των χυτηρίων, τέχνες σχετικές με την κατασκευή όπλων κλπ.

Τα προνόμια αυτά απέβλεπαν στην ανταμοιβή του εφευρέτη για τον κόπο του και τα έξοδα στα οποία υποβλήθηκε και έτσι προωθούσαν την εφευρετική δραστηριότητα. Έτσι θεραπεύονταν και τα συμφέροντα της ολότητας. Με την παραχώρηση του προνομίου ο εφευρέτης απελευθερωνόταν από τον καταναγκασμό της συντεχνίας και μπορούσε να εκμεταλλεύεται την εφεύρεσή του, έξω από αυτή. Συγχρόνως επαπειλούνταν ποινικές κυρώσεις εναντίον των υπηκόων που απομιμούνταν την εφεύρεση και διατάσσονταν οι Αρχές να παρέχουν προστασία στον εφευρέτη.

Το συμφέρον της ολότητας απέναντι στην προνομιακή μεταχείριση του εφευρέτη προστατεύονταν κυρίως:

- Με τον χρονικό περιορισμό του προνομίου.
- Με την υποχρέωση του εφευρέτη να χορηγεί σε τρίτους έναντι ανταλλάγματος άδειες εκμετάλλευσης.

Η παραπάνω εξέλιξη, ωστόσο, δεν οδήγησε άμεσα στην αναγνώριση υπέρ του εφευρέτη έννομης αξίωσης για παραχώρηση προνομίου, αλλά η παραχώρηση αφήνονταν στη μεγαλοψυχία του τοπικού άρχοντα. Δεδομένου, όμως, ότι το πιστοποιητικό που χορηγούσε ο τοπικός άρχοντας είχε ισχύ μέσα στη δική του περιφέρεια, ο εφευρέτης φρόντιζε να πάρει και αυτοκρατορικό προνόμιο που ίσχυε για όλο το κράτος.

Εξάλλου, από τα προνόμια αυτά διαμορφώθηκε κατά τη διαδρομή του χρόνου μια σταθερή πρακτική από την οποία αναπήδησαν οι βασικές αρχές του σημερινού δικαίου της ευρεσιτεχνίας και η οποία οδήγησε σταδιακά σχηματισμό της πεποίθησης ότι υπήρχε δικαίωμα προστασίας της εφεύρεσης. Το 1474 στη Βενετία το δικαίωμα του εφευρέτη βρήκε και την πρώτη του νομοθετική αναγνώριση. Ο εφευρέτης που δήλωνε την εφεύρεσή του απολάμβανε δεκαετούς προστασίας κατά των απομιμήσεων.

Η παραχώρηση επαγγελματικών προνομίων, όμως, οδήγησε, κυρίως στην Αγγλία, σε καταχρήσεις. Τούτο γιατί η Αυλή την αντιμετώπιζε σαν πλουτοπαραγωγική πηγή με αποτέλεσμα προϊόντα πρώτης ανάγκης για τον λαό να γίνονται πολύ ακριβά. Αλλά και οι υπόλοιποι επαγγελματίες ένιωθαν παραγκωνισμένοι από τα προνόμια. Για να καταπολεμηθεί αυτή η κατάχρηση ψηφίσθηκε στην Αγγλία το 1624 ο Αντιμονοπωλιακός Νόμος, στον οποίο τέθηκαν και οι αρχές για τη χορήγηση διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας. Η σχετική ρύθμιση υπήρξε ο πρόδρομος της ευρωπαϊκής νομοθεσίας για τη χορήγηση διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας.

Δεδομένου, όμως, ότι στη βάση της αντιμονοπωλιακής νομοθεσίας υπήρχε η ελευθερία της επαγγελματικής δραστηριότητας, η εισαγωγή των διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας χρειάζονταν, ιδιαίτερη αιτιολογία που θα εναρμονίζονταν με το συμφέρον της ολότητας. Ως τέτοια βρέθηκε το όφελος του έθνους από τις εφευρέσεις. Έτσι, όμως, ήταν ξένη στην αντίληψη αυτή η αναγνώριση δικαιώματος του εφευρέτη πάνω στο δημιούργημά του. Γι’ αυτό, το Αγγλικό Δίκαιο δεν αναγνώριζε αρχικά καμία αξίωση για τη χορήγηση διπλώματος ευρεσιτεχνίας, αλλά, τελικά, η πρακτική οδήγησε στο να χορηγείται δίπλωμα ευρεσιτεχνίας σε κάθε εφεύρεση.

Οι ιδέες του αντιμονοπωλιακού νόμου παρέμειναν μέχρι σήμερα η βάση του αγγλικού δικαίου για το δίπλωμα ευρεσιτεχνίας.Το δίκαιο αυτό τροποποιήθηκε πολλές φορές κατά τη διάρκεια του 19ου αιώνα. Το 1852 με το Patent Law Amendment Act προβλέφθηκε και η αξίωση για τη χορήγηση διπλώματος ευρεσιτεχνίας στον εφευρέτη και ιδρύθηκε η σχετική Υπηρεσία Διπλωμάτων Ευρεσιτεχνίας. Σήμερα ισχύει το Patent Act του 1977. Η εφεύρεση μπορεί να δηλωθεί από τον πραγματικό ή τον πρώτο εφευρέτη ή τον διάδοχό του.

Η αντίληψη για ελευθερία στην άσκηση της επαγγελματικής δραστηριότητας επηρέασε και την εξέλιξη των άλλων δικαιωμάτων βιομηχανικής ιδιοκτησίας. Έτσι, το 1787 πρωτοαναγνωρίστηκε αποκλειστικό δικαίωμα χρήσης των μορφών (Muster) στους σχεδιαστές υφασμάτων, στους εκτυπωτές και στους ιδιοκτήτες τους. Η προστασία τους αυτή διευρύνθηκε το 1839 και τελικά ολοκληρώθηκε με τον Registered Designs Act το 1949, που παρέχει προστασία για 15 χρόνια στα μοντέλα αισθητικής και στα Mustcr με την καταχώρησή τους στο Musterregister.

Η διδασκαλία του φυσικού δικαίου και της φιλοσοφίας του διαφωτισμού επηρέασε το δίκαιο της βιομηχανικής ιδιοκτησίας, στη Γαλλία και μεταγενέστερα στα άλλα ευρωπαϊκά κράτη. Στο κέντρο του ενδιαφέροντος βρισκόταν τώρα το άτομο, που με τη δημιουργική και εφευρετική του δύναμη επέφερε νεωτερισμούς στις φυσικές επιστήμες και στην τεχνική. Στους εφευρέτες, στους φιλοσόφους και στους νομικούς είχε δημιουργηθεί η πεποίθηση φυσικής ιδιοκτησίας στα προϊόντα του ανθρώπινου πνεύματος. Διαμορφώθηκε η πεποίθηση ότι ο πνευματικός δημιουργός έχει πάνω στο προϊόν της εργασίας του ένα

φυσικό δικαίωμα, που αναγνωρίζεται χωρίς άλλο, όπως η ιδιοκτησία στο πράγμα, και δεν είναι ανάγκη να παραχωρηθεί.

Η θεωρία της πνευματικής ιδιοκτησίας αναπτύχθηκε ιδιαίτερα στη διάρκεια της Γαλλική Επανάστασης. Αναγνωρίσθηκαν τα δικαιώματα του ανθρώπου, καταργήθηκαν οι συντεχνίες και τα προνόμια και αναπτύχθηκε η επαγγελματική ελευθερία. Το 1787, με σκοπό να τονισθεί το εφευρετικό πνεύμα και να βοηθηθούν οι ταλαντούχοι δημιουργοί, εκδόθηκε διάταγμα με το οποίο παρέχονταν στους εργοστασιάρχες αποκλειστικό δικαίωμα σε μεταξωτά και χρυσοϋφαντα υφάσματα. Η προστασία που διαρκούσε 6 και 15 χρόνια αντίστοιχα προϋπέθετε την κατάθεση του σχεδίου στο γραφείο ευρεσιτεχνίας και την καταχώρησή του.

Ο Νόμος της 7-1-1791 όριζε ότι «κάθε ανακάλυψη ή νέα εφεύρεση σε όλους τους τομείς της βιομηχανίας είναι ιδιοκτησία του εφευρέτη». Οι εφευρέτες χαρακτηρίζονταν ως ευεργέτες της ανθρωπότητας, αποκρούονταν όμως η άποψη για μια κρατική ανταμοιβή. Η χορήγηση διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας θεωρούνταν ως σύμβαση του εφευρέτη με την κοινωνία, και η προστασία που του παρείχαν διαρκούσε ορισμένο μόνο χρόνο, 15 έτη. Μετά την παρέλευση του χρόνου αυτού, την εφεύρεση επιτρέπονταν να την απολαμβάνει ελεύθερα το κοινό.

Το δίπλωμα ευρεσιτεχνίας χορηγούνταν σύμφωνα με το δηλωτικό σύστημα και αφού ελέγχονταν από τα δικαστήρια η εφευρετική ικανότητα της επινόησης. Το συμφέρον του κοινωνικού συνόλου θεραπεύονταν:

- Με την χρονικά περιορισμένη προστασία του διπλώματος.
- Με την υποχρέωση του φορέα του διπλώματος να χρησιμοποιήσει την εφεύρεση μέσα σε δύο χρόνια.
- Με την υποχρέωση του φορέα του διπλώματος να κάνει την εφεύρεση δημόσια γνωστή.

Ο νόμος της 25.5.1791 προέβλεπε τη διαδικασία απόκτησης του διπλώματος (Brevet) και τη σύσταση Υπηρεσίας Διπλωμάτων Ευρεσιτεχνίας. Ο νόμος του 1844 διατήρησε το δηλωτικό σύστημα με μικρές τροποποήσεις μέχρι το 1968. Τότε εισάγονται οι σύγχρονες προϋποθέσεις του νέου της εφεύρεσης και του εφευρετικού ύψους της, τα οποία και ελέγχονται. Η διάρκεια της προστασίας εκτείνεται στα 20 έτη. Ανάλογη πορεία είχαν και τα διακριτικά γνωρίσματα προσώπων και προϊόντων. Η επωνυμία βρήκε σύστημα προστασίας στο γαλλικό εμπορικό κώδικα του 1807. Μετά την κατάργηση των συντεχνιών, το 1857 εκδόθηκε ο νόμος για την προστασία του σήματος ως δικαιώματος ιδιοκτησίας, μετά την κατάθεσή του στα δικαστήρια.

Στις ΗΠΑ αναπτύχθηκαν νωρίς δικαιώματα βιομηχανικής ιδιοκτησίας. Η οικονομική δραστηριότητα επιτρεπόταν να περιορίζεται με τη δημιουργία μονοπωλίων μόνο για το κοινό συμφέρον. Λόγω των επιρροών στην Αμερική από τη Γαλλική Επανάσταση, ο εξαιρετικός χαρακτήρας των μονοπωλίων συνδέθηκε και με την προστασία της πνευματικής ιδιοκτησίας. Η ευρεσιτεχνία πρωτορυθμίστηκε με τους νόμους του 1790 και του 1793. Με τους νόμους αυτούς αναγνωρίζονταν στον εφευρέτη αποκλειστικό δικαίωμα ιδιοκτησίας. Στη συνέχεια, οι νόμοι αυτοί τροποποιήθηκαν κυρίως με το νόμο του 1836, που εισήγαγε τον προέλεγχο και ίδρυση Υπηρεσίας Διπλωμάτων Ευρεσιτεχνίας.

Ο πρώτος γερμανικός νόμος στην ενιαία Γερμανία για την προστασία των εφευρέσεων εκδόθηκε το 1877. Με το δηλωτικό σύστημα που υιοθετούσε, το δίπλωμα χορηγούνταν σε όποιον πρωτοδήλωνε την εφεύρεση και όχι στον πραγματικό εφευρέτη. Η προστασία του διπλώματος ευρεσιτεχνίας, που χορηγούνταν ύστερα από προέλεγχο, διαρκούσε 15 χρόνια. Το 1891 ψηφίσθηκε νέος νόμος, με τον οποίον διατηρούνταν το δηλωτικό σύστημα, εξαλείφονταν όμως ορισμένες ατέλειες του πρώτου νόμου, αναφορικά με την οργάνωση της Υπηρεσίας Διπλωμάτων Ευρεσιτεχνίας (Patentamt) και τη διαδικασία απονομής. Το 1891 θεσπίζεται και το Υπόδειγμα Χρησιμότητας (Gebrauchsmustergesetz), που χορηγούσε στις μικρές εφευρέσεις 6ετή προστασία, χωρίς προηγούμενο έλεγχο.

Εκτός από τα Διπλώματα Ευρεσιτεχνίας, αναπτύχθηκαν παράλληλα και άλλοι τίτλοι Διανοητικής Ιδιοκτησίας, όπως:

- Η *Εμπορική Επωνυμία* είναι το όνομα με το οποίο το φυσικό ή νομικό πρόσωπο διεξάγει τις συναλλαγές του και με το οποίο υπογράφει.
- Τα διακριτικά γνωρίσματα της επιχείρησης περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:
- Ο *Διακριτικός Τίτλος* (Έμβλημα καταστήματος, Διακριτικά σημεία, το domain name ως Διακριτικό Γνώρισμα, οΤίτλος Εντύπου κλπ.).
- Η έννοια του *Σήματος* και η Νομική φύση του, πηγάζουν από το σκοπό και τις λειτουργίες του σήματος, να εξασφαλίζουν δηλαδή τη διακριτότητα ανάμεσα σε όμοια ή ομοειδή προϊόντα και υπηρεσίες. Διακρίνονται τα ακόλουθα είδη σημάτων:

- Βιομηχανικό και εμπορικό σήμα.
- Σήμα υπηρεσιών.
- Συλλογικό σήμα.
- Σήμα προνοίας.
- Αμυντικό σήμα.
- Επωνυμικό σήμα.
- Σήματα σειράς.
- Κύρια σήματα και σήματα είδους.
- Συνδεδεμένα σήματα.
- Σήμα συνδεδεμένων επιχειρήσεων.
- Σήματα ποιότητας.

Λόγω της στενότητας του χώρου, λόγω της φύσης και της αποστολής του παρόντος διδακτικού συγγράμματος, θα περιορισθούμε μόνον στην συνοπτική παρουσίαση της Βιομηχανικής Ιδιοκτησίας στη σύγχρονη Βιοϊατρική Τεχνολογία [17]-[19].

12.6. Καινοτομία και Βιομηχανική Ιδιοκτησία

Σημαντικές πλευρές του ζητήματος αποτελούν η σχέση της εφεύρεσης και το δικαίωμα στην ευρεσιτεχνία, οι διακρίσεις εφευρέσεων κατά περιεχόμενο, το δικαίωμα στην εφεύρεση και η σχέση με το δικαίωμα στην ευρεσιτεχνία.

Το Δίπλωμα Ευρεσιτεχνίας κατά έννοια και περιεχόμενο, διαμορφώθηκε τον $19^{ο}$ αιώνα και τότε παγιώθηκαν οι βασικοί κανόνες για την απόκτηση του Διπλώματος Ευρεσιτεχνίας (ΔΕ), που κατωχυρώνει την εφευρετική δραστηριότητα. Οι ουσιαστικές θετικές προϋποθέσεις απονομής του ΔΕ είναι:

- Το «νέο» της εφεύρεσης (Novelty).
- Το «ύψος» της εφευρετική δραστηριότητα (Inventive Step).
- Το βιομηχανικώς εκμεταλλεύσιμο της εφεύρεσης, που ισοδυναμεί με την μη παραβίαση των Θερμοδυναμικών Αξιωμάτων.

Υπάρχουν και άλλες δευτερεύουσες αλλά και ουσιαστικές προϋποθέσεις του διαχρονικό Δικαίου, αλλά και αρνητικές προϋποθέσεις.

Οι τυπικές προϋποθέσεις απονομής Διπλώματος Ευρεσιτεχνίας περιλαμβάνουν την υποβολή και τη

- Δημοσιότητα Αίτησης.
- Έλεγχος των προϋποθέσεων.
- Διαδικασία.
- Διεκδίκηση διεθνούς προτεραιότητας.

Οι δικαιούχοι του διπλώματος ευρεσιτεχνίας αναφέρονται ρητά στην Αίτηση, όπως και οι εφευρέτες, αν ειναι διαφορετικά πρόσωπα. Μετά το 2013 ισχύει πλέον σε όλο τον κόσμο (και στις ΗΠΑ για τα νέα ΔΕ), η αρχή του πρώτου δηλούντος. Η «συνεργατική» εφεύρεση από περισσοτέρους αποτελεί κοινή εφεύρεση, αλλιώς εφεύρεση από περισσοτέρους ανεξάρτητα αφορά «διπλή εφεύρεση» και το ΔΕ απονέμεται σε αυτόν που έκανε πρώτος την Αίτηση.

Εφευρέσεις εργαζομένων με σχέση εξαρτημένης εργασίας, αν η σύμβαση εργασίας τους αφορά σε ΄Ερευνα και Ανάπτυξη (Υπηρεσιακή εφεύρεση), ανήκει στον εργοδότη, κατοχυρώνονται όμως τα δικαιώματα του εφευρέτη. Αν η εργασία δεν έχει σχέση με την εφεύρεση (ελεύθερη εφεύρεση), τότε κύριος γίνεται ο εφευρέτης. Η νομική φύση και τα χαρακτηριστικά του δικαιώματος ευρεσιτεχνίας, οι εξουσίες του δικαιούχου, η κοινωνική δέσμευση του δικαιώματος και η ανάλωση των εξουσιών του δικαιούχου, αποτελούν σημαντικές πλευρές, που η αμφισβήτησή τους μπορεί να οδηγήσει σε μακρόχρονους δικαστικούς αγώνες.

12.6.1. Είδη Διπλωμάτων Ευρεσιτεχνίας

- Διάκριση με βάση το περιεχόμενο της εφεύρεσης.
  - Δίπλωμα προϊόντος.
  - Δίπλωμα μεθόδου.
- Ειδικές κατηγορίες διπλωμάτων.
  - Διπλώματα για εφευρέσεις που ενδιαφέρουν την εθνική άμυνα.
  - Δίπλωμα τροποποίησης.

- Δίπλωμα εξαρτημένο.

12.6.2. Η Οικονομική διάσταση του Διπλώματος Ευρεσιτεχνίας

Οικονομική εκμετάλλευση του διπλώματος

- Μεταβίβαση του διπλώματος ευρεσιτεχνίας.
  - Συμβατική μεταβίβαση.
  - Μεταβίβαση λόγω θανάτου.
- Αναγκαστική μεταβίβαση.
  - Αναγκαστική εκτέλεση.
  - Πτώχευση.
- Ενεχυρίαση, Επικαρπία και Διεκδίκηση ευρεσιτεχνίας.
- Άδειες εκμετάλλευσης του διπλώματος ευρεσιτεχνίας.
- Συμβατική άδεια.
  - Άδεια αποκλειστική και άδεια απλή.
  - Άδεια απεριόριστη και άδεια περιορισμένη.

Νομική φύση της σύμβασης

- Τύπος της σύμβασης.
- Υποχρεώσεις των μερών.
- Υποχρεώσεις του δικαιοπαρόχου.
- Υποχρεώσεις του αδειούχου.
  - Υποχρέωση καταβολής αντιπαροχής.
  - Υποχρέωση εκμετάλλευσης της ευρεσιτεχνίας.
  - Υποχρέωση παροχής πληροφοριών και λογοδοσίας.
  - Άλλες παρεπόμενες υποχρεώσεις.
- Μεταβίβαση συμβατικής άδειας. Παραχώρηση υποάδειας.
- Πέρας του δικαιώματος του αδειούχου.

Άδειες εκμετάλλευσης

- Υποχρεωτικές άδειες εκμετάλλευσης .
- Άδειες εκμετάλλευσης και δίκαιο περιορισμών του ανταγωνισμού.
- Διάρκεια και απώλεια του δικαιώματος του ευρεσιτέχνη.
- Ακυρότητα του διπλώματος ευρεσιτεχνίας.
  - Λόγοι ακυρότητας.
  - Διαδικασία.
  - Ενέργεια της δικαστικής απόφασης.
- Διεκδίκηση ευρεσιτεχνίας.
- Έκπτωση.

12.6.3. Η προστασία του δικαιώματος ευρεσιτεχνίας

Αστική προστασία του δικαιώματος ευρεσιτεχνίας

- Αγωγή άρσης και παράλειψης .
- Ασφαλιστικά μέτρα.
- Αγωγή αποζημίωσης .
  - Υπαιτιότητα.
  - Υπαρξη και υπολογισμός της ζημίας..
  - Αιτιώδης συνάφεια
  - Αρμοδιότητα.
  - Απόδειξη.
  - Ηθική βλάβη.
- Αξίωση αδικαιολογήτου πλουτισμού.
- Αναγνωριστική αγωγή.

Μέσα προστασίας

- Παρεπόμενη προστασία.
    - Αφαίρεση και καταστροφή των μέσων προσβολής.
    - Δημοσίευση διατακτικού καταδικαστικής απόφασης.
- Επικουρική προστασία.
    - Αγωγή παροχής πληροφοριών.
    - Αγωγή λογοδοσίας.
- Άμυνα του εναγομένου.
- Παραγραφή αστικών αξιώσεων.
- Ποινική προστασία.
- Προστασία δικαιώματος προσδοκίας.

12.6.4. Διεθνές Δίκαιο και Βιομηχανική Ιδιοκτησία

Αρχή της εδαφικότητας

- Η Σύμβαση του Μονάχου για το ευρωπαϊκό δίπλωμα ευρεσιτεχνίας.
- Η Σύμβαση του Λουξεμβούργου για το κοινοτικό δίπλωμα ευρεσιτεχνίας.
- Πρόταση Κανονισμού για το κοινοτικό δίπλωμα ευρεσιτεχνίας.
- Η PCT (Patent Co-operation Treaty).
- Ο Διακανονισμός του Στρασβούργου για τη Διεθνή Ταξινόμηση Διπλωμάτων Ευρεσιτεχνίας.
- Η Σύμβαση του Στρασβούργου.

Ειδικές κατηγορίες δικαιωμάτων Βιομηχανικής Ιδιοκτησίας

- Υποδείγματα χρησιμότητας.
- Βιομηχανικά σχέδια και υποδείγματα.
- Προγράμματα ηλεκτρονικών υπολογιστών.
- Τοπογραφίες προϊόντων ημιαγωγών.
- Πιστοποιητικά φυτικής δημιουργίας.

Βιβλιογραφία/Αναφορές

1. *Τυποποίηση και ποιότητα στη σύγχρονη κοινωνία*, ΜΕ-ΤΠΔΠ ΤΕΕ, 2008.
2. B. Spyropoulos, M. Botsivaly, E. Oikonomi, and P. Diakoumi-Spyropoulou, “Software supporting the accreditation of Point-of-Care Testing (PoCT) services according to ISO-15189 and ISO-22870 and the supervision of its Quality Indicators”, *Proc. of IFCC-WorldLab Berlin 2011, 21st International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine & 19th IFCC-EFCC European Congress of Clinical Chemistry*, Berlin, Germany, 15-19 May 2011, p.
3. B. Spyropoulos, K. Lefteriotis, E. Nassioka, A. Tsouni, E. Papalexis, A. Tzavaras, “A web-based System supporting the Certification of a Surgical Department in a general Hospital”, *IFMB Proceedings* (EMBEC September 14-18 2011, Budapest, Hungary), Springer 2011.
4. B. Spyropoulos, E. Oikonomi, A. Danelakis, K. Karaboulas, E. Kotsiliti, E. Maridaki, L. Papageorgiou, E. Papalexis, C. Sakellarios, D. Zogogianni and M. Botsivaly, “A web-based System supporting the Certification of the Outpatient and Emergency Departments and providing for post-discharge Continuity of medical Care Software”, *IFMB Proceedings* (EMBEC September 14-18 2011, Budapest, Hungary), Springer 2011.
5. B. Spyropoulos, E. Oikonomi, M. Botsivaly, “Software supporting the Certification of an IVD-Point-of-Care Testing service according to ISO-15189 and ISO-22870 and its linkage to an ASTM-E2369-05 Continuity of Care Record”, *Procceedings of the AMIA Annual Symposium 2011*, Washington, DC, October 22-26, 2011.
6. B. Spyropoulos. P. Diakoumi-Spyropoulou, “Software-tools facilitating a quantitative comparison among Blood-Services based upon Quality Indicators in Transfusion Medicine”, *Procceedings of the 20th IFCC-EFCC European Congress of Clinical Chemistry*, Milano19-23 May 2013.

7. B. Spyropoulos, “Software-tools facilitating a quantitative comparison among Blood-Services based upon Quality Indicators in Transfusion Medicine”. *Innovation in Medical Biology (JIB) Conference*, CNIT 6-8 November 2013, Paris, France.
8. B. Spyropoulos, M. Botsivaly, “Discharging the patient from Hospital to Home-Care: An application attempting to combine E 2369 (CCR), ISO 13606-1, and prEN 13940 Standards, MEDINFO 2010”, *13th International Congress on Medical Informatics*, 12 - 15 of September 2010, Cape Town, South Africa.
9. B. Spyropoulos, M. Marinis, V. Mamakou, M. Botsivaly, A. Tzavaras, “Software supporting Physicians Training in Patients DRG-Assignment Rules and ISO 13606-1 compliant Discharge Reporting”, *AMIA Annual Symposium 2010*, Washington, DC, Nov. 13-17, 2010.
10. B. Spyropoulos, “25 years Education and Training in occupational Radiation Protection and Hospital Safety in the Biomedical Engineering Department of TEI of Athens: Experiences and Perspectives: Departmental Standards, Quality, Experimentation and Patent-searching”, *International Conference on Occupational Radiation Protection*, IAEA Headquarters, 1–5 December 2014, Vienna, Austria.
11. “Evidence based practice for PoCT”, *NACB*, AACC Press, USA.
12. “PoCT Implementation Guide”, *Australian Assoc. of Clinical Biochemistry*.
13. “Management and Use of IVD-PoCT Devices”, Medical Devices Agency, *DB* (N1) 2002/03.
14. B. Spyropoulos, “Combining Medical-Managerial Information and Communications Technology Standards to promote Interoperability in Health-Care: A Status Report”, *Joint ITU-WHO Workshop on e-Health Standards and Interoperability*, Geneva, Switzerland, 26-27 April 2012.
15. B. Spyropoulos, “Combining ICT-Standards Essential-Patents and Medical-Managerial Guidelines towards sustainable Assisted Living and Home-care (3rd Best Paper Award)”, *Proc. ITU Kaleidoscope Conference*, 3-5 June 2014, Saint Petersburg, Russian Federation.
16. V. Mamakou, B. Spyropoulos, **“**A patient medical imaging referral support system based on medical-managerial & patient-safety criteria”, pp 47-57 Vol. 9-4/2014 http://e-jst.teiath.gr/triantaepta_teuxos.htm
17. Βασίλη Σπυρόπουλου, *Εισαγωγή στη Βιομηχανική Ιδιοκτησία*, Αθήνα 2004.
18. B. Spyropoulos, “An Introduction to Industrial Property Rights”, *4-hours Tutorial in the 35th IEEE-EMBS Conference*, 3-7 July 2013, Osaka, Japan.
19. B. Spyropoulos, “An Introduction to some important Industrial Property Rights aspects related to ICT (invited 3-hours Tutorial)”, *International Telecommunications Symposium* (ITS 2014), 17-20 August 2014, São Paulo, Brazil.

Κριτήρια αξιολόγησης

Κριτήριο αξιολόγησης 1

Αναφέρετε 3 βασικές Ιατρικές Κωδικοποιήσεις.

Απάντηση/Λύση

ICD-10, SNOMED και LOINC.

Κριτήριο αξιολόγησης 2

Αναφέρετε 3 βασικά Πρότυπα Επικοινωνίας στην Υγειονομική Περίθαλψη.

Απάντηση/Λύση

HL7/HL7-CDA, DICOM και openEHR.

Κριτήριο αξιολόγησης 3

Να αναφερθούν οι 3 ουσιαστικές θετικές προϋποθέσεις απονομής του Διπλώματος Ευρεσιτεχνίας.

Απάντηση/Λύση

- Το «νέο» της εφεύρεσης (Novelty).
- Το καινοτομικό “ύψος” της εφευρετικής δραστηριότητας (Inventive Step).
- Το Βιομηχανικώς εκμεταλλεύσιμο της εφεύρεσης, που ισοδυναμεί με την μη παραβίαση των 3 Θερμοδυναμικών Αξιωμάτων.