



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ
ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

**State of the Art στη διέγερση και χαρτογράφηση ηλεκτρικών
δυναμικών της καρδιάς**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ευσταθία Ι. Κοκκίνη

Επιβλέπων: Δ.Δ. Κουτσούρης

Αθήνα, Μάρτιος 2017



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ
ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

**State of the Art στη διέγερση και χαρτογράφηση ηλεκτρικών
δυναμικών της καρδιάς**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ευσταθία Ι. Κοκκίνη

Επιβλέπων: Δ.Δ Κουτσούρης

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή

.....
Δ. Κουτσούρης

.....
Κ. Νικήτα

.....
Π. Τσανάκας

Κοκκίνη Ευσταθία

Διπλωματούχος Ηλεκτρολόγος Μηχανικός και Μηχανικός Ηλεκτρονικών
Υπολογιστών

Copyright© Κοκκίνη Ευσταθία , 2017

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας διπλωματικής εργασίας εξ' ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς το συγγραφέα. Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν το συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η καρδιά αποτελεί ίσως το κυριότερο όργανο του ανθρώπινου οργανισμού έτσι η ηλεκτροφυσιολογία της αλλά και οι κανόνες από τους οποίους διέπεται η λειτουργία της είναι ένας τεράστιος τομέας έρευνας και συνεχούς ανάπτυξης. Προκειμένου να μειωθεί η θνησιμότητα από καρδιακές παθήσεις έχει γίνει επιτακτική ανάγκη η ανάπτυξη τεχνικών διέγερσης και χαρτογράφησης των ηλεκτρικών δυναμικών της καρδιάς και ο στόχος της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η παρουσίαση των πλέον σύγχρονων μεθόδων που αναπτύχθηκαν με τον στόχο αυτό. Βασισμένες σε πολυετείς έρευνες πάνω στην διάδοση του δυναμικού ανάμεσα στους καρδιακούς ιστούς οι νέες αυτές μέθοδοι περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων βελτιωμένα αισθητήρια όργανα, νέους τύπους ηλεκτροδίων, νέα ολοκληρωμένα υπολογιστικά συστήματα αλλά και μη επεμβατικές μεθόδους. Η τεχνολογική πρόοδος είναι τόσο μεγάλη και οι προοπτικές επιπλέον βελτίωσης είναι πάντα υπαρκτές αρκεί λοιπόν να βρεθεί η κατάλληλη οδός ώστε να γίνει κατάλληλη διάγνωση και να αυξηθεί το προσδόκιμο ζωής των ασθενών με καρδιακές παθήσεις.

Λέξεις Κλειδιά: Ηλεκτρικό δυναμικό, χαρτογράφηση καρδιακού δυναμικού, ηλεκτροανατομία, ηλεκτρική διέγερση, καρδιακές δυσλειτουργίες.

ABSTRACT

The heart is probably the main organ of the human body, so its electrophysiology and the rules that govern it are a huge area of research and continuous development. In order to reduce the mortality from heart disease, it has become imperative to develop techniques of stimulation and mapping of the electrical dynamics of the heart and the aim of this diplomatic work is to present the most modern methods developed with this objective. Based on years of research into the spread of potential between cardiac tissues, these new methods include improved sensory organs, new electrode types, new integrated computational systems, and non-invasive methods. Technological progress is so great, and the prospect for further improvement is always present so it is enough to find the right path to make a proper diagnosis and to increase the life expectancy of patients with heart disease.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή κ. Δημήτριο Κουτσούρη και τον κ. Πέτρο Τουμπανιάρη για την εμπιστοσύνη και την άψογη συνεργασία κατά την εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας, όπως επίσης όλους όσους συνέβαλλαν από τον ακαδημαϊκό χώρο στη θετική μου πορεία προς την απόκτηση του διπλώματός μου. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω την οικογένειά μου και να τους αφιερώσω την παρούσα εργασία ως ελάχιστο δείγμα αναγνώρισης για όλα όσα μου προσέφεραν.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1.	ΗΛΕΚΤΡΟΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ	9
1.1	ΔΟΜΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	9
1.2	ΣΥΣΤΗΜΑ ΑΓΩΓΗΣ	10
1.3	ΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ.....	12
1.4	ΣΧΕΣΗ ΗΛΕΚΤΡΙΚΩΝ - ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΣΥΜΒΑΝΤΩΝ ΣΤΗΝ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ	14
1.5	ΔΥΝΑΜΙΚΑ ΔΡΑΣΗΣ.....	17
2.	ΚΑΡΔΙΑΚΕΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ.....	25
3.	ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΧΑΡΤΟΓΡΑΦΗΣΗΣ	33
3.1	ΣΥΝΤΟΜΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ.....	33
3.2	ΒΑΣΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΑΤΑΞΕΩΝ ΧΑΡΤΟΓΡΑΦΗΣΗΣ.....	34
3.3	ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΕΚΤΟΜΗΣ ΠΑΣΧΟΝΤΟΣ ΙΣΤΟΥ	39
4.	ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΧΑΡΤΟΓΡΑΦΗΣΗΣ.....	45
4.1	ΜΕΘΟΔΟΣ ΜΕ ΠΟΛΥΗΛΕΚΤΡΟΔΙΑ ΚΑΛΛΑΘΙΟΥ	45
4.2	ΗΛΕΚΤΡΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΧΑΡΤΟΓΡΑΦΗΣΗ ΧΩΡΙΣ ΦΘΟΡΙ-ΖΟΥΣΕΣ ΟΥΣΙΕΣ	51
4.3	Χαρτογράφηση χωρίς επαφή.....	58
4.4	ΟΠΤΙΚΗ ΧΑΡΤΟΓΡΑΦΗΣΗ	61
4.5	DOUBLE POTENTIALS-ΕΝΤΟΠΙΣΜΟΣ ΜΗ ΕΠΙΤΥΧΗΜΕΝΗΣ ΕΚΤΟΜΗΣ	64
5.	ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ	67
5.1	ΜΕΘΟΔΟΣ ECGI.....	70
5.2	ΜΕΘΟΔΟΣ NICE.....	74
5.3	ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ NEES	75
5.4	Η ΜΕΘΟΔΟΣ CRM-EP.....	78
6.	ΑΠΟΜΑΚΡΥΣΜΕΝΗ ΡΟΜΠΟΤΙΚΗ ΠΛΟΗΓΗΣΗ.....	83
7.	3D PRINTING.....	87
8.	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	89
9.	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	91

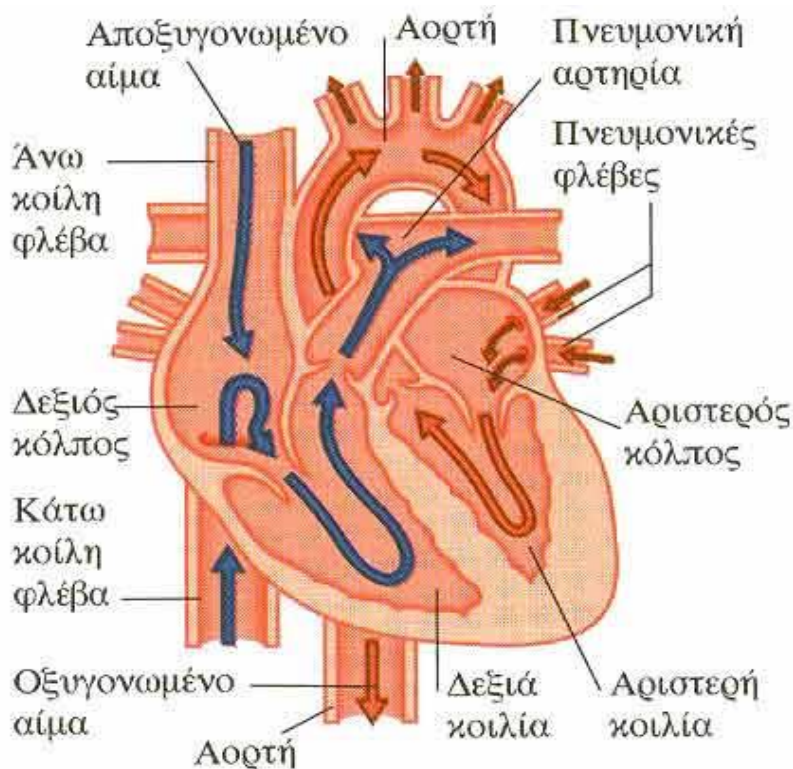
1. ΗΛΕΚΤΡΟΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ

1.1 ΔΟΜΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η καρδιά είναι το πρώτο όργανο που δημιουργείται στον ανθρώπινο οργανισμό, είναι τοποθετημένη στο αριστερό μέρος του θώρακα ανάμεσα στους δυο πνεύμονες και ουσιαστικά αποτελεί έναν μυϊκό ιστό στον οποίο οι μεμβράνες των επιμέρους κυττάρων συγχωνεύονται αποτελώντας ένα μεγάλο σύνολο. Το σύνολο αυτό ονομάζεται μυοκάρδιο, έχει τέσσερις κοιλότητες, περιβάλλεται από το περικάρδιο και το εσωτερικό καλύπτεται από το ενδοκάρδιο. Το μυοκάρδιο αποτελεί την αντλία του κυκλοφορικού συστήματος και είναι υπεύθυνο για την συνεχή κυκλοφορία του αίματος στο σώμα καθιστώντας δυνατή την μεταφορά οξυγόνου, θρεπτικών συστατικών (γλυκόζης, αμινοξέων), ορμονών (ινσουλίνης, αδρεναλίνης) αλλά και την απόρριψη βλαβερών συστατικών (διοξειδίου του άνθρακα, ουρίας) από και προς τους ιστούς. Οι διακριτές κοιλότητες από τις οποίες απαρτίζεται είναι ο δεξιός κόλπος, ο αριστερός κόλπος, η δεξιά κοιλία και η αριστερή κοιλία. Ανάμεσα σε κάθε κόλπο με την αντίστοιχη κοιλία αλλά και σε κάθε επιμέρους δομή με την αρτηρία με την οποία συνδέεται είναι τοποθετημένες οι βαλβίδες. Αυτές οι βαλβίδες είναι η τριλώχινα μεταξύ δεξιού κόλπου και δεξιάς κοιλίας, η πνευμονική μεταξύ δεξιάς κοιλίας και πνευμονικής αρτηρίας, η μιτροειδής ή διγλώχινα μεταξύ αριστερού κόλπου και αριστερής κοιλίας και η αορτική μεταξύ αριστερής κοιλίας και της αορτής.

Η καρδιά ουσιαστικά είναι ένας μυς ο οποίος μέσω περιοδικής συστολής και διαστολής των επιμέρους δομών της τροφοδοτεί τον οργανισμό με αίμα, για να μπορεί να ανταπεξέλθει σε αυτό σωστά οι επιμέρους δομές έχουν τα δικά τους χαρακτηριστικά και δρουν με μια συγκεκριμένη χρονική αλληλουχία. Κατά την φυσιολογική λειτουργία το αίμα εισχωρεί από τον οργανισμό στον δεξιό κόλπο διαμέσω της άνω και της κάτω κοίλης φλέβας καθώς αυτός διαστέλλεται, σε αυτή τη φάση το μεγαλύτερο ποσοστό του αίματος διοχετεύεται κατευθείαν στην δεξιά κοιλία πριν την συστολή του κόλπου και με μια συμπληρωματική συστολή το αίμα διοχετεύεται εξολοκλήρου στην κοιλία. Ο κόλπος δηλαδή λειτουργεί σαν στάδιο ενίσχυσης στην λειτουργία της κοιλίας πράγμα στο οποίο συμβάλλει η τριλώχινα βαλβίδα καθώς επιτρέπει στο αίμα να ρέει αυστηρά προς μια κατεύθυνση. Η λειτουργία της τριλώχινας όπως και όλων των βαλβίδων είναι παθητική, ανοίγει και κλείνει δηλαδή ανάλογα με την πίεση που της ασκείται από την ροή του αίματος. Από την δεξιά κοιλία το αίμα οδηγείται στην πνευμονική αρτηρία προκειμένου στους πνεύμονες να γίνει αντικατάσταση του διοξειδίου του άνθρακα με οξυγόνο μέσω της αναπνοής. Αφού ολοκληρωθεί η διαδικασία της οξυγόνωσης του αίματος, μια διαδικασία συστολής και διαστολής του αριστερού κόλπου αντίστοιχη με αυτήν του δεξιού επιτρέπει την άντληση του αίματος στην αορτή συνεπώς και σε ολόκληρο τον οργανισμό. Ανατομικά αν εξετάσουμε την καρδιά θα δούμε ότι οι επιμέρους δομές ανάλογα την λειτουργία τους έχουν και διαφορετική σύσταση. Πιο συγκεκριμένα οι κοιλίες έχουν παχύτερα και πιο μυώδη

τοιχώματα από τους κόλπους και το τοίχωμα της αριστερής κοιλίας είναι παχύτερο από το τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας λόγω της υψηλότερης δύναμης που απαιτείται για την άντληση του αίματος μέσα από το δίκτυο των φλεβών στον οργανισμό. Η διαδικασία που περιεγράφηκε απεικονίζεται και στην εικόνα 1.1. [1]

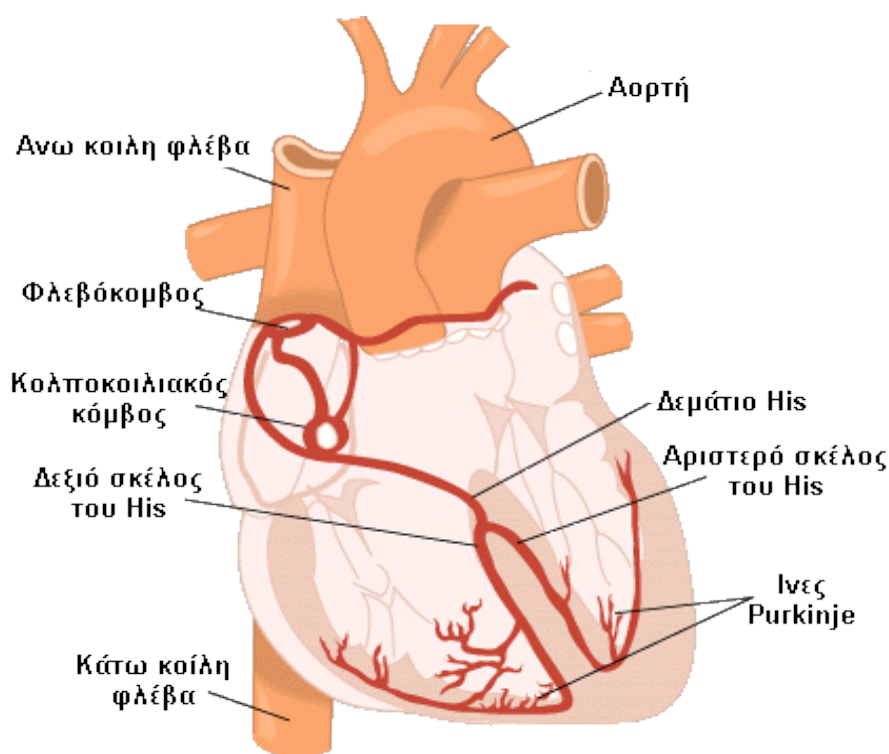


Εικόνα 1.1: Ανατομία της Καρδιάς

1.2 ΣΥΣΤΗΜΑ ΑΓΩΓΗΣ

Η αντλητική λειτουργία της καρδιάς εξαρτάται πλήρως από την συστολή και διαστολή των επιμέρους δομών της, αυτή η λειτουργία γίνεται από τα καρδιομυοκύτταρα και ένα σύστημα διάδοσης αγωγής. Ανακαλύψεις σχετικά με το σύστημα αγωγής της καρδιάς έγιναν σχετικά πρόσφατα αν σκεφτεί κανείς τότε εξακριβώθηκαν δεδομένα σχετικά με την ανατομία και την λειτουργία της. Ο Johannes E. von Purkinje ήταν ο πρώτος που περιέγραψε το σύστημα αγωγής το 1845. Βηματοδότης της καρδιάς είναι ο φλεβόκομβος ο οποίος βρίσκεται στο σημείο ένωσης της άνω κοίλης φλέβας με τον δεξιό κόλπο και αποτελείται από μυϊκά κύτταρα τα οποία έχουν την ικανότητα να αυτοδιεγείρονται χωρίς την ύπαρξη κεντρικού νευρικού συστήματος. Πρώτοι αναφέρθηκαν σε αυτόν οι Sir Arthur Keith και Martin Flack το 1907 [2] και ακόμα και μέχρι σήμερα γίνονται νέες ανακαλύψεις σχετικά με την φυσιολογία και την λειτουργία του. Το δυναμικό από τον φλεβόκομβο μεταφέρεται στον κολποκοιλιακό κόμβο ο

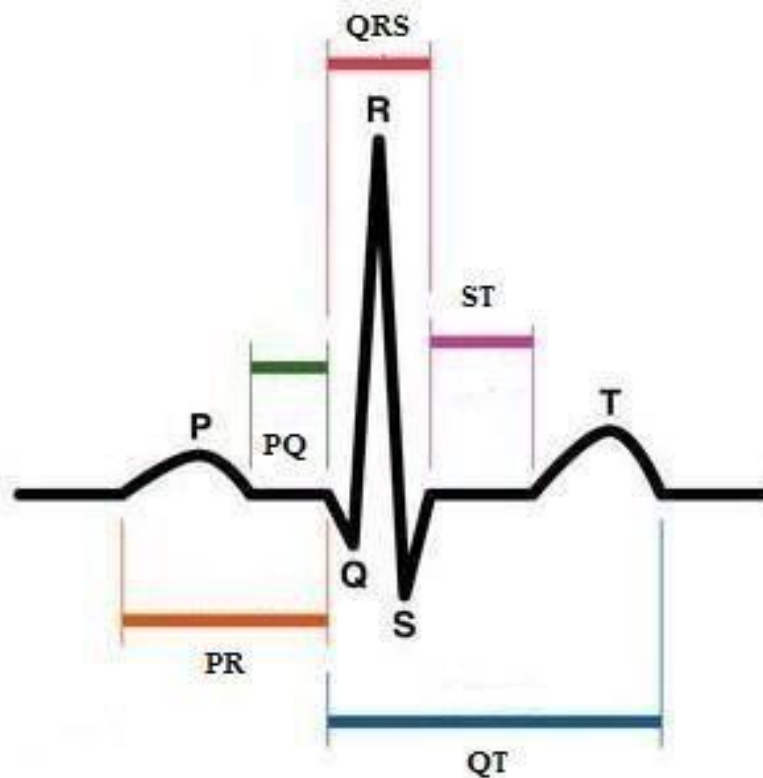
ο οποίος αποτελεί το μέσο για την μεταφορά της διέγερσης στις κοιλίες και προκαλεί την απαραίτητη καθυστέρηση ώστε να επιτρέπεται στους κόλπους να διαστέλλονται πριν τις κοιλίες. Το δυναμικό μετά τον κολποκοιλιακό κόμβο μεταφέρεται κατά μήκος του δεματίου του His το οποίο οφείλει την ονομασία του στον Wilhelm His Jr ο οποίος πρώτος περιέγραψε την ύπαρξη αγωγίμου δρόμου [3] από τον φλεβόκομβο διαμέσω του καρδιακού σκελετού προς τις κοιλίες. Τέλος το δυναμικό μεταφέρεται σε όλη την καρδιά από τις ίνες Purkinje οι οποίες ουσιαστικά αποτελούν μυοκύτταρα, εκτείνονται από την δεξιά μέχρι και την αριστερή κοιλία και ενεργοποιούνται μέσω πολλαπλασιαστικών ρευμάτων. Υπάρχουν τρεις οδοί σύνδεσης του φλεβόκομβου με τον κολποκοιλιακό κόμβο όλες εκ των οποίων συνδέονται με ίνες Purkinje αλλά και με ίνες που δεν παρουσιάζουν παρόμοια συμπεριφορά. [4]. Η περιγραφή της ανατομίας της ηλεκτρικής διέγερσης φαίνεται και παρακάτω στην εικόνα 1.2.



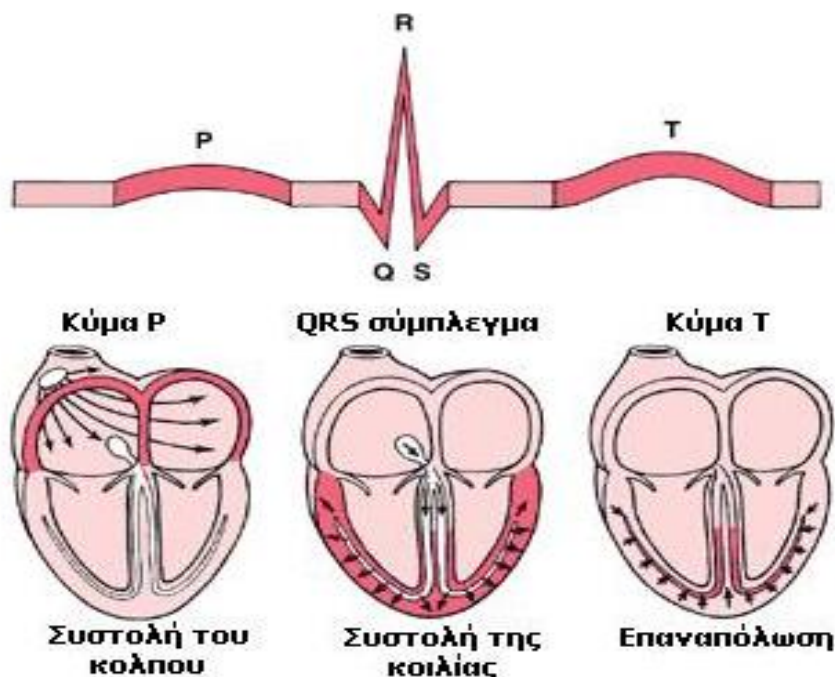
Εικόνα 1.2: Ανατομία Ηλεκτρικού Κυκλώματος της Καρδιάς

1.3 ΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ

Μακροσκοπικά η διέγερση μπορεί να απεικονιστεί μέσω ηλεκτροκαρδιογραφήματος, Σε αυτό διακρίνονται ξεκάθαρα υπό φυσιολογικές συνθήκες το κύμα P που αναπαριστά την επέκταση της εκπόλωσης στους κόλπους και την συστολή τους, το σύμπλεγμα QRS που ακολουθεί το κύμα P με καθυστέρηση 0.16 sec και αντιπροσωπεύει την αποπόλωση των κοιλιών και την έναρξη της συστολής τους, το κύμα T που αναπαριστά την επαναπόλωση των κοιλιών και την χαλάρωση των μυϊκών ιστών της καρδιάς και κάποιες φορές το κύμα U το οποίο αναπαριστά την ανάληψη των ιόντων Purkinje το οποίο δεν είναι πάντα εμφανές. Φυσιολογικά το κύμα P είναι θετικό, διαρκεί λιγότερο από 0.1 sec και το εύρος του είναι από 0.05-0.25 mV. Σε παθολογικές καταστάσεις το κύμα P ενδέχεται να μην εμφανίζεται. Το σύμπλεγμα QRS είναι μεγαλύτερο σε εύρος και σε διάρκεια από το P καθώς οι δυο κοιλίες εκπολώνονται ταυτόχρονα και ο ιστός που εμπλέκεται στη διαδικασία που απεικονίζει είναι περισσότερος, η χρονική διάρκεια του QRS είναι επίσης όμως μικρότερη του 0.1sec. Το συνολικό δυναμικό του συμπλέγματος είναι το άθροισμα των επιμέρους θετικών επαυμάτων του. Τέλος το κύμα T έχει την ίδια φορά με το σύμπλεγμα QRS και η μετάβαση από το Q στο T διαφέρει ανάλογα την ηλικία και το φύλλο. Παράδειγμα ηλεκτροκαρδιογραφήματος φαίνεται στην εικόνα 1.3 ενώ στην εικόνα 1.4 φαίνεται η αντιστοιχία του κάθε κύματος με την λειτουργία που αναπαριστά. [1]



Εικόνα 1.3: Παράδειγμα ηλεκτροκαρδιογραφήματος



Εικόνα 1.4: Αντιστοιχία κύματος και λειτουργίας της καρδιάς

Με σκοπό την απόκτηση πληροφοριών σχετικά με την διάδοση της διέγερσης και το χρονικό πλαίσιο της διάδοσης του δυναμικού δράσης έγιναν μελέτες σε ανθρώπους που πέθαναν λόγω άλλων παραγόντων και όχι λόγω καρδιακής ασθένειας. Ο Dirk Durrer [5] και οι συνεργάτες του εστίασαν στο σύμπλεγμα QRS στην προσπάθειά τους να κατανοήσουν την διάδοση του δυναμικού δράσης και την διέγερση του μυοκαρδίου υπό φυσιολογικές συνθήκες. Αρχικά έγιναν προσπάθειες συλλογής δεδομένων από την επιφάνεια της καρδιάς όμως γρήγορα έγινε αντιληπτό ότι οι πληροφορίες που έφταναν στα χέρια των ερευνητών με αυτό τον τρόπο ήταν ελλιπείς και χρειαζόταν μελέτη σε ολόκληρη την καρδιά όπως είχαν καταδείξει το 1918 και οι Boden και Neukirch [6]. Το δείγμα που χρησιμοποιήθηκε για την έρευνα αποτελούνταν από ανθρώπους που πέθαναν χωρίς να έχουν παρουσιάσει καρδιακές βλάβες μέχρι και μισή ώρα πριν τον θάνατό τους. Οι καρδιές διατηρήθηκαν σε ειδική θερμοκρασία και σε ειδικά διαλύματα ώστε να είναι εύκολη η επαναφορά τους και μετά από διεργασία παρουσίασαν κανονικό καρδιακό ρυθμό για 4 με 6 ώρες, χρονικό πλαίσιο ικανό για την μελέτη και άντληση πληροφοριών. Η ηλεκτρική διέγερση καταγράφηκε επιφανειακά και εντός των τειχών της καρδιάς μέσω ηλεκτροδίων. Η διάταξη που χρησιμοποιήθηκε επέτρεπε την εκμετάλλευση δεδομένων από μέχρι και 600 ηλεκτρόδια τα οποία συνδέονταν σε διακοπτική πλατφόρμα και συνέλλεξαν πληροφορίες είτε από τα σημεία εισόδου πληροφορίας από την καρδιά είτε στην έξοδο της διεγέρτριας διάταξης. Μονοπολικά και διπολικά ηλεκτρόδια συνέλλεξαν δεδομένα που καταγράφηκαν σε AMPEX FR 1300 καταγραφικό σύστημα 14^{ov} καναλιών στο οποίο τα δεδομένα καταγράφονταν σε ταινία με ταχύτητα 15 ίντσες/δευτερόλεπτο, παρακολουθούνταν από επιπρόσθετο παλμοσκόπιο 8 καναλιών και εκτυπώνονταν σε εκτυπωτή. Το

ηλεκτρόδιο αναφοράς τοποθετήθηκε στο κέντρο της αορτής, όλες οι δομές μετρήθηκαν με δυο ηλεκτρόδια εκ των οποίων το ένα ήταν μονοπολικό και εισάχθηκε στην αριστερή κοιλιακή κοιλότητα και το άλλο ήταν μονοπολικό εντός του τείχους της καρδιάς.

Όλες οι μετρήσεις αφορούσαν χρονική στιγμή μετά την εκπόλωση της αριστερής κοιλίας, εκφράζονταν σε msec, το κάθε σύμπλεγμα καταγράφηκε τουλάχιστον δέκα φορές και αξιολογήθηκαν μόνο τα δεδομένα στα οποία οι ρυθμίσεις της διάταξης ήταν ακριβώς ίδιες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τρεις περιοχές διεγέρθηκαν ταυτόχρονα στην αριστερή κοιλιακή περιοχή σε χρόνο από 0 μέχρι 5 msec μετά την καταγραφή δυναμικού στην αριστερή κοιλία και αυτές ήταν η περιοχή στο πρόσθιο διαφραγματικό τοίχωμα στην ένωση με την μιτροειδή βαλβίδα που διεγέρθηκε για 2 sec με κατεύθυνση της διέγερσης προς τον θηλοειδή μυ, η περιοχή στο αριστερό μέρος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και η οπίσθια διαφραγματική περιοχή στο ένα τρίτο περίπου της απόστασης της κορυφής από την βάση. Οι τρεις αυτές περιοχές διαδίδουν την διέγερση και σε 5 με 10 msec συντονίζονται με το μόνο μέρος της αριστερής κοιλιακής περιοχής χωρίς δυναμικό να παραμένει η ακραία πρόσθια κι η μέση πλευρική. Μετά από 30 msec η διέγερση έχει φτάσει πλέον στην επιφάνεια της καρδιάς με τελευταίες διεγερθείσες περιοχές να παραμένουν η ακραία πρόσθια και η μέση πλευρική. Σε χρόνο 5 με 10 msec καταγράφηκε διάδοση δυναμικού στην δεξιά κοιλιακή περιοχή και στη συνέχεια η γρήγορη διείσδυσή του στο τοίχωμα έχει ως αποτέλεσμα την διάδοση σε όλο τον ιστό της περιοχής σε χρόνο 20 msec. Σχετικά με την κολπική διέγερση ήταν πιο δύσκολη η αναγνώριση λόγω της δύσκολης αναγνώρισης του φλεβόκομβου.

Λόγω της αφαίρεσης της καρδιάς μετά το θάνατο του ασθενούς είναι λογικό να υπάρχουν σφάλματα στις μετρήσεις όχι μόνο λόγω θορύβου ή ανάγνωσης των οργάνων αλλά και λόγω δομικών-ανατομικών αλλοιώσεων στον ιστό της καρδιάς. Από τις μετρήσεις της συγκεκριμένης έρευνας η συνολική διάρκεια του συμπλέγματος QRS μετρήθηκε γύρω στα 0.07-0.08 sec, αυτό σημαίνει ότι η κάθε καρδιά αποκρινόταν διαφορετικά με ενδεικτικούς χρόνους διάδοσης της διέγερσης σε ολόκληρο το μυοκάρδιο να κυμαίνονται από 62 έως 80 msec.

1.4 ΣΧΕΣΗ ΗΛΕΚΤΡΙΚΩΝ - ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΣΥΜΒΑΝΤΩΝ ΣΤΗΝ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ

Ήδη από το 1925 ο Lewis και το 1923 ο Wiggers μαζί με τους συνεργάτες τους διέκριναν την σημασία που έχει η κατανόηση της συσχέτισης μεταξύ των ηλεκτρικών και των μηχανικών διεργασιών κατά την λειτουργία της καρδιάς. Γνωστοποίησαν τα πρώτα τους ευρήματα που βασιζόνταν σε καταγραφές των κυμάτων που παράγει ο καρδιακός παλμός, σε ηχογραφήσεις του ήχου της καρδιάς αλλά και σε πειράματα που διεξήγαγαν σε καρδιές διάφορων ζώων που παρουσιάζουν όμοια ανατομικά χαρακτηριστικά με την καρδιά του ανθρώπου. Από τότε μέχρι τώρα η τεχνολογική

πρόοδος μας επιτρέπει την τοποθέτηση καθετήρων κατευθείαν στην καρδιά οι οποίοι έχουν την δυνατότητα να καταγράψουν με μεγαλύτερη ακρίβεια την συστολή, την διαστολή και τα ηλεκτρικά χαρακτηριστικά δίνοντας φως σε δυσλειτουργίες και βοηθώντας στην περεταίρω εξέλιξη της ιατρικής και της εμβιομηχανικής.

Στην μελέτη που διεξήγαγαν οι Coblenz και Harvey [7] με τους συνεργάτες τους στο Πανεπιστήμιο Columbia της Νέας Υόρκης μέτρησαν την πίεση του αίματος στο πτερύγιο, στην κοιλία, την πνευμονική αρτηρία και την βραχιόνια αρτηρία και με την πρόσθετη βοήθεια ηλεκτροκαρδιογραφημάτων σε τακτά χρονικά διαστήματα συνέλλεξαν δεδομένα από δείγμα το οποίο αποτελούνταν από ενήλικες και παιδιά με ή χωρίς καρδιακά προβλήματα. Οι μετρήσεις έγιναν στην δεξιά καρδιά και χρησιμοποιήθηκαν μόνο τα δεδομένα τα οποία θα οδηγούσαν σε ακριβή συμπεράσματα, θα αναφέρουμε μόνο τα αποτελέσματα τα οποία αναφέρονται σε ανθρώπους χωρίς καρδιακά προβλήματα. Οι λεπτομέρειες της εισαγωγής των καθετήρων έχουν καταγραφεί από τους Cournand και Ranges το 1941. Η μέτρηση της πίεσης έγινε με υψηλής ακρίβειας μανόμετρα, ο ηλεκτροκαρδιογράφος ήταν γραμμικού γαλβανομετρικού τύπου και η κάμερα είχε τέτοια ταχύτητα που επέτρεπε σε ακριβή μέτρηση χρονικού διαστήματος από 0 έως 10 sec. Στην μέτρηση του χρονικού πλαισίου των μηχανικών συμβάντων είχαμε καθυστέρηση της τάξεως των 10 sec έτσι από τις μετρήσεις αυτός ο χρόνος τελικά αφαιρέθηκε για να έχουμε ακριβή συμπεράσματα.

Οι χρόνοι που περιγράφονται παρακάτω βρίσκονται συγκεντρωμένοι στον πίνακα 1. Ο μέσος χρόνος που μεσολαβεί από την αρχή του κύματος P και την έναρξη της συστολής του πτερυγίου μετρήθηκε 90sec σε 16 περιπτώσεις, χρόνος ο οποίος διαφέρει από παλιότερες μετρήσεις σε ανθρώπους χωρίς καρδιακά προβλήματα στους οποίους μετρήθηκε στα 110sec. Το χρονικό διάστημα μεταξύ του κύματος Q και της έναρξης της συστολής του δεξιού κόλπου ήταν 75 sec, παλιότερα ο Lewis είχε καταγράψει ότι η κολπική εκτροπή συνήθως προηγείται της συστολής κατά το πολύ 38sec. Στη συνέχεια καταγράφηκε το χρονικό διάστημα των 85 sec μεταξύ της αρχής του κύματος P και την αρχή της συστολής της πνευμονικής αρτηρίας. Μέσω αυτής της μέτρησης προσδιορίζεται η διάρκεια της σύσπασης του δεξιού κόλπου. Επίσης οι τελικές διαστολικές πιέσεις στον κόλπο και την πνευμονική αρτηρία είναι 3mm Hg και 8mm Hg αντίστοιχα. Μετά από διάστημα 13sec η πίεση στον δεξιό κόλπο φτάνει τα 5mm Hg πάνω από το αρχικό επίπεδο πίεσης με σκοπό να ανοίξουν οι πνευμονικές βαλβίδες. Τέλος μετρήθηκε ο μέσος χρόνος που μεσολαβεί από την αρχή του κύματος Q μέχρι την αρχή της συστολής της βραχιονικής αρτηρίας και ήταν 160 sec. Με την υπόθεση ότι η ταχύτητα του κύματος παραμένει σταθερή μπορούμε να υπολογίσουμε από αυτό την διάρκεια της σύσπασης της αριστερής κοιλίας. Στις μετρήσεις οι παλμοί ανά λεπτό που καταγράφηκαν ήταν 80.

Μεγέθη	Χρονική διάρκεια	Μεγέθη	Χρονική διάρκεια
P-R	160sec	P-Ats	90sec
QRS	80sec	Q-RVs	75sec
		Q-Pas	85sec
		Q-Bas	160sec

Πίνακας 1.: Σχέση ηλεκτρικών και μηχανικών συμβάντων σε ανθρώπους με φυσιολογική καρδιακή λειτουργία

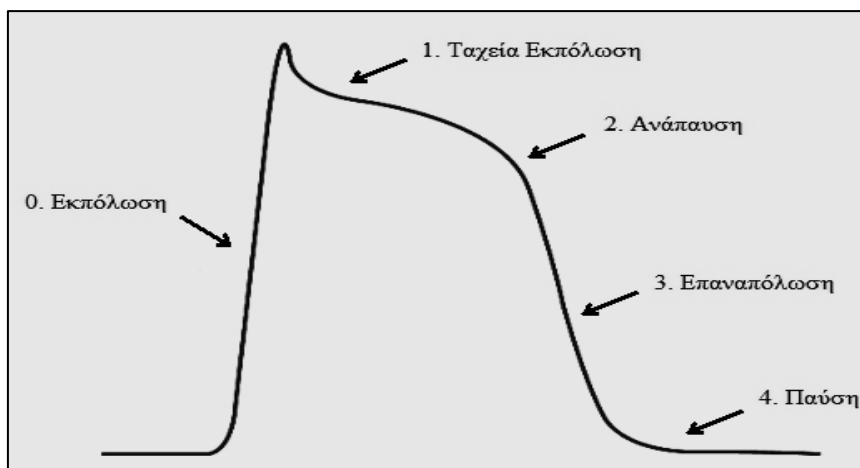
Μια δεύτερη μελέτη [8] που έρχεται να επιβεβαιώσει την προηγούμενη συμπεριελάμβανε μετρήσεις πίεσης και από τις δυο πλευρές της καρδιάς και δεν περιοριζόταν μόνο στο δεξί μέρος. Η πίεση μετρήθηκε ταυτόχρονα στην πνευμονική αρτηρία και την αορτή, στις κοιλίες και στους δυο κόλπους ενώ αναφορά ήταν το μέσο της καρδιάς, η διάρκεια καταγραφής όπου ήταν δυνατό ήταν μεγαλύτερη από τον χρόνο που χρειάζεται για να γίνουν 12 παλμοί . Στην μελέτη αυτή συμμετείχαν 13 άτομα ηλικίας από 15 έως 50 ετών. Η μέθοδος που ακολουθήθηκε περιλάμβανε γενική αναισθησία και χειρουργική επέμβαση στην οποία ανοίχτηκε το περικάρδιο ώστε να υπάρχει οπτική επαφή κατά την τοποθέτηση των οργάνων στην καρδιά. Συνολικά χρησιμοποιήθηκαν 20 βελόνες μετρήσεως μήκους τριών ιντσών συνδεδεμένες σε μετατροπείς πίεσης μέσω σωλήνων βυνιλιού μήκους 122cm και συνολικού πάχους 6.6mm. Η χρονοκαθυστέρηση στην μετάδοση της πληροφορίας ήταν 0.005sec χρόνος που αφαιρέθηκε από όλα τα αποτελέσματα των μετρήσεων τα οποία καταγράφηκαν στο χαρτί μέσω παλμοσκοπίου.

Από τα αποτελέσματα που καταγράφηκαν το πιο μεγάλο ενδιαφέρον είχε η καταγραφή της διαφοράς με την οποία διεγείρεται ο δεξιός κόλπος από τον αριστερό, η διέγερση της δεξιάς καρδιάς προηγείται από αυτή της αριστερής κατά 0.02sec παρότι τελικά η αριστερή κοιλία συσπάται 0.013sec πριν από την δεξιά. Το φαινόμενο αυτό αναφέρθηκε και παραπάνω και οφείλεται στον τρόπο με τον οποίο μεταδίδει ο κολποκοιλιακός κόμβος το δυναμικό και στην πορεία των δεσμών που μεταφέρουν την διέγερση ανατομικά. Στον αριστερό κόλπο η σύσπαση διήρκησε περίπου 4 φορές περισσότερο απ' ότι στην δεξιά ίσως λόγω του όγκου που καλείται να αντλήσει από τις πνευμονικές φλέβες. Τα υπόλοιπα αποτελέσματα συμφωνούσαν με αυτά προηγούμενων μελετών, κάποιες μικρές διαφορές είναι πιθανές και ίσως οφείλονται στο είδος των καθετήρων και στην πιο αργή ταχύτητα καταγραφής των δεδομένων στο χαρτί.

1.5 ΔΥΝΑΜΙΚΑ ΔΡΑΣΗΣ

Όλα τα ανθρώπινα κύτταρα συμπεριλαμβανομένων αυτών της καρδιάς έχουν μέσο πάχος 10-20 μm και περιβάλλονται από στοιβάδα μεμβράνης η οποία εκτός άλλων περιέχει και διαύλους ιόντων για τη ρύθμιση του εσωτερικού τους περιβάλλοντος. Στο εσωτερικό περιβάλλον συγκαταλέγονται οργανίδια, ένζυμα και ενδοπλασματικό δίκτυο ώστε να υποστηρίζεται ευρύ φάσμα λειτουργιών. Οι διαύλοι επικοινωνίας του εσωτερικού του κυττάρου με το εξωτερικό λέγονται σωληνάκια T (T tubules) και παρέχουν οδό για αγωγιμότητα δυναμικών δράσης διαμέσου ολόκληρου του πάχους ενός καρδιακού μυοκυττάρου, αυτά τα δυναμικά δράσης με τη σειρά τους μεταβάλλουν πρωτεΐνες που προκαλούν σύσπαση του καρδιακού μυός.[9]

Η διέγερση της καρδιάς απαιτεί την ύπαρξη δυναμικού και εκφράζεται ως αλλαγή στο δυναμικό της μεμβράνης των κυττάρων που προκαλείται από σύνθετες αλληλεπιδράσεις μεταξύ καναλιών ιόντων και μεταφορέων. Οι τέσσερις φάσεις της αλλαγής του δυναμικού είναι η εκπόλωση, η ταχεία επαναπόλωση, η ανάπαυση, η επαναπόλωση και η παύση (εικόνα 1.5). Ένα φυσιολογικό καρδιομυοκύτταρο σε ηρεμία έχει δυναμικό που κυμαίνεται από -85mV έως -95mV και κατά την εκπόλωση αυξάνεται κατά 105mV με αποτέλεσμα το τελικό δυναμικό να καταγράφεται στα $+20\text{mV}$ περίπου. Η φάση από την εκπόλωση μέχρι το τέλος της ανάπαυσης, η συνολική διάρκεια της εκπόλωσης με άλλα λόγια διαρκεί μέχρι 0.3sec και στην συνέχεια έχουμε την απότομη επαναπόλωση. Η περίοδος της παύσης διαρκεί από 0.25 έως 0.3 sec όσο δηλαδή και η εκπόλωση κατά την οποία η διέγερση γίνεται αρκετά δύσκολη και από εκεί προκύπτει και ο ρυθμός με τον οποίο πάλλεται η καρδιά.

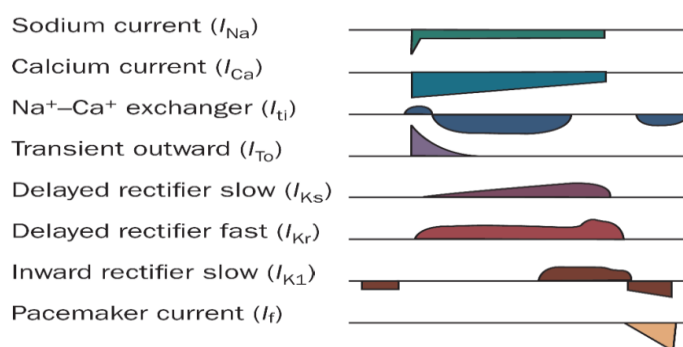


Εικόνα 1.5: Φάσεις δυναμικού καρδιακής διέγερσης

Αυτά τα γεγονότα ουσιαστικά, η μετάδοση δηλαδή της διέγερσης και η εμφάνιση του δυναμικού δράσης, οφείλονται στην αλλαγή της διαπερατότητας της μεμβράνης των καρδιακών κυττάρων πράγμα το οποίο επιτρέπει σε ιόντα Νατρίου να εισέλθουν στο εσωτερικό των κυττάρων. Εκτός από τα ιόντα Νατρίου άλλα κανάλια

ιόντων που εμπλέκονται σε αυτή τη διαδικασία φαίνονται στην εικόνα 1.5 εκ των οποίων τα κύρια κανάλια που μας αφορούν είναι του Ασβεστίου (Ca), του Καλίου (K) και του ρεύματος βηματοδότη (If). Σε κατάσταση ηρεμίας το δυναμικό του κυττάρου διατηρείται στα -90 mV περίπου όπως είπαμε και πριν και το εσωτερικό του περιέχει περισσότερη ποσότητα ιόντων Ασβεστίου από το εξωτερικό. Το δυναμικό του φλεβόκομβου διαφέρει από αυτό των γύρω κυττάρων λόγω της αυθόρμητης διαστολικής εκπόλωσης κατά την φάση 4 των αλλαγών δυναμικού που περιεγράφηκε παραπάνω και προκαλείται από το ρεύμα ιόντων If το οποίο εκπολώνει τη μεμβράνη προκαλώντας αυτόματο βηματοδότη. Μια ηλεκτρική εκπόλωση 40mV πάνω από το δυναμικό ηρεμίας προκαλεί το άνοιγμα των καναλιών Νατρίου που εξαρτώνται από ηλεκτρική τάση, αυτό αποπολώνει περεταίρω το κύτταρο. Με τη σειρά της αυτή η πρόσθετη αποπόλωση οδηγεί στη δημιουργία μεγάλης ποσότητας ιοντικών ρευμάτων που ενεργοποιούν κανάλι Ασβεστίου τύπου L επιτρέποντας την διατήρηση της εκπολωμένης κατάστασης. Έχουμε δηλαδή εναλλαγή Νατρίου-Ασβεστίου μεταξύ του εσωτερικού και του εξωτερικού του κυττάρου. Τέλος ανοίγουν τα τασεοελεγχόμενα κανάλια Καλίου και η εκροή του Καλίου από το κύτταρο οδηγεί πίσω σε κατάσταση ισορροπίας. Το ρεύμα If σε συνεργασία με το Ασβέστιο και τα νουκλεοτιδικά κανάλια ιόντων που καθορίζονται από αυτόνομο νευρικό σύστημα είναι εκείνα τα οποία καθορίζουν τον “χτύπο” του βηματοδότη.

Με άλλα λόγια η αποτελεσματική λειτουργία της καρδιάς εξαρτάται από την σύζευξη συστολής διαστολής. Τα καρδιομυοκύτταρα αποπολώνονται με την άφιξη του δυναμικού με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του καναλιού Ασβεστίου τύπου L. Η εισροή ιόντων ασβεστίου, που συνεισφέρει στην φάση της ανάπαυσης του δυναμικού, ενεργοποιεί τους κοντινούς υποδοχείς ρυανοδίνης που συνδέονται στο σαρκοπλασματικό δίκτυο πυροδοτώντας περεταίρω απελευθέρωση μεγαλύτερης ποσότητας Ασβεστίου από τις αποθήκες του σαρκοπλασματικού δικτύου. Αυτή η διαδικασία λέγεται απελευθέρωση Ασβεστίου επαγόμενη από Ασβέστιο [10], [11] . Αυτή η αύξηση του Ασβεστίου ενδοκυτταρικά επιτρέπει στα ιόντα του Ασβεστίου να συνδεθούν με την πρωτεΐνη τροπονίνη C δημιουργώντας μεταβατικό σχηματισμό και σύσπαση του κυττάρου. Κατά τη διάρκεια της χαλάρωσης το επιπλέον Ασβέστιο επιστρέφει στο σαρκοπλασματικό δίκτυο, επιτρέπεται η απελευθέρωση της σύνδεσης των ιόντων με την τροπονίνη και έτσι τα καρδιομυοκύτταρα χαλαρώνουν.



Εικόνα 1.5: Κανάλια ιόντων

Η διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω με την εναλλαγή ιόντων ανάμεσα στα κύτταρα και το ενδοπλασματικό δίκτυο παρατηρείται μόνο κατά την φυσιολογική λειτουργία της καρδιάς. Σε περιπτώσεις μικρής δυσλειτουργίας ή ακόμα και καρδιακής ανεπάρκειας οι μηχανισμοί είναι τελείως διαφορετικοί. Άγνωστη παραμένει η αιτία της δυσλειτουργίας σε κυτταρικό επίπεδο που οδηγεί σε σφάλμα κατά τη μεταφορά ιόντων. Μια όμως δημοσίευση των Loewe και Moschella [12] ήρθε να ρίξει φως στο τι πραγματικά συμβαίνει κατά την εσφαλμένη μεταφορά ιόντων στα κύτταρα της καρδιάς και το μονοπάτι το οποίο ακολουθούν τα κανάλια Ασβεστίου τα οποία ευθύνονται στον μεγαλύτερο βαθμό για την σωστή διάδοση της διέγερσης. Δυο είναι τα κύρια κανάλια Ασβεστίου που εμφανίζονται κατά την μεταφορά της διέγερσης και στην φυσιολογική λειτουργία αλλά και σε παθολογικές καταστάσεις. Το RyR (Ryanodine Receptor-αισθητήρας ρυανοδίνης) το οποίο περιεγράφηκε παραπάνω ως το κανάλι Ασβεστίου επαγόμενο από Ασβέστιο και το IP3R (Inositol 1,4,5-triphosphate receptor-αισθητήρας τριφωσφορικής ινοσιτόλης 1,4,5) το οποίο συνδέεται με το RyR και λειτουργεί συμπληρωματικά προς αυτό. Ο λόγος για τον οποίο εξετάστηκαν τα κανάλια ιόντων σε περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας και όχι κάποια άλλη δομή είναι ότι νευροορμονικές διαταραχές θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε έναν κύκλο δυσλειτουργιών που με την σειρά του θα οδηγήσει σε ανεπιθύμητες διαταραχές. Έρευνες πάνω στο mRNA των καναλιών ιόντων έδειξαν ότι το επίπεδο της έντασης του καναλιού εξαρτάται από το ποσό του mRNA που συναντάται και ότι ουσιαστικά σε περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας τα ιόντα αυτά παρουσιάζουν διαφορετικό μέγεθος ροής και πρακτικά ανταλλάσσουν τοποθεσίες, εκεί δηλαδή που θα έπρεπε να δρα το κανάλι RyR δρα το IP3R και το αντίθετο.

Εκτός από την περίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας έχουν γίνει προσπάθειες μελέτης της δυσλειτουργίας των καναλιών σε ασθένειες. Κάθε ασθένεια πηγάζει από διαφορετικά αίτια, έχει διαφορετικά αποτελέσματα άρα είναι λογικό οι κανόνες από τους οποίους διέπεται να διαφέρουν παρόλα αυτά αξίζει ενδεικτικά να αναφέρουμε την λειτουργία των καναλιών στην περίπτωση της κολπικής μαρμαρυγής. Οι Bosch και Zeng έκαναν το 1999 μια προσπάθεια να ερευνήσουν τα αποτελέσματα που έχουν στην κολπική μαρμαρυγή τα δυναμικά δράσης και τα κανάλια Ασβεστίου και Νατρίου [13]. Λήφθηκαν δείγματα από τον δεξιό κόλπο κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης από 17 ασθενείς και απομονώθηκαν μέσω διεργασίας καρδιομυοκύτταρα τα οποία καθαρίστηκαν από υπολείμματα αίματος και τοποθετήθηκαν σε μια σειρά από ειδικά διαλύματα προκειμένου να διατηρηθούν σε καλή κατάσταση για την διεξαγωγή πειραμάτων. Τα κύτταρα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν σε ηρεμία, είχαν σχήμα ραβδοειδές με καθαρές σταυροειδείς διπλώσεις και τα ιοντικά ρεύματα καταγράφηκαν με την τεχνική σφικτήρα τάσης. Χρησιμοποιήθηκαν γυάλινα ηλεκτρόδια για την μέτρηση του ρεύματος ιόντων Νατρίου με αντίσταση 3-5MΩ, άλλα ρεύματα καταγράφηκαν με ενισχυτές σφικτήρα και τα δεδομένα δειγματολήφθηκαν με A/D μετατροπέα και αποθηκεύτηκαν. Η συχνότητα με την οποία έγινε η δειγματοληψία ήταν ανάλογη με την ταχύτητα των ρευμάτων προς μέτρηση, κυμαινόταν από 10kHz

για γρήγορα μεταβαλλόμενα ρεύματα μέχρι 0.4kHz για αργά μεταβαλλόμενα ρεύματα και τα αποτελέσματα προωθήθηκαν σε χαμηλοδιαβατά φίλτρα των 2 kHz. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι με την κολπική μαρμαρυγή εμφανίζεται μείωση στην χρονική διάρκεια του δυναμικού δράσης και στον ρυθμό με τον οποίο προσαρμόζεται στις φάσεις του φυσιολογικού ρυθμού, έτσι είναι αναμενόμενο οι αλλοιώσεις να προκαλούν λανθασμένο καρδιακό ρυθμό και παθολογική κατάσταση.

Τα δυναμικά δράσης μετρήθηκαν σε καρδιομυοκύτταρα 5 λεπτά μετά την ρήξη της κυτταρικής μεμβράνης σε συχνότητες μεταξύ 0.2 και 4 Hz και εφαρμόστηκε διέγερση με σκοπό να διατηρηθούν σταθερές οι συνθήκες δειγματοληψίας. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι σε όλες τις μετρήσεις και σε όλες τις συχνότητες υπό φυσιολογική λειτουργία η καρδιά παρουσιάζει μεγαλύτερης διάρκειας δυναμικό δράσης και το κάθε κύτταρο παρουσιάζει ξεκάθαρη αναλογία μεταξύ της προσαρμογής του δυναμικού και της συχνότητας με μείωση του δυναμικού σαν αντίδραση σε μείωση στην διέγερση. Στην κολπική μαρμαρυγή η διάρκεια του δυναμικού δράσης είναι πολύ μικρή ήδη έτσι δεν παρατηρείται περεταίρω μείωση με την αλλαγή της συχνότητας και συγκεκριμένα στα 1, 2 και 4 Hz τα δυναμικά δράσης συμπίπτουν το ένα με το άλλο. Η παρουσία της κολπικής μαρμαρυγής σχετίστηκε με την αύξηση των εισερχόμενων ρευμάτων στην υπερπόλωση δοκιμαστικών δυναμικών αντιπροσωπεύοντας την είσοδο του ρεύματος ιόντων Καλίου. Για την μέτρηση των καναλιών Νατρίου οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν 15 λεπτά μετά την ρήξη της μεμβράνης για την αποφυγή σφάλματος μεταξύ των μετρήσεων σε κάθε κανάλι. Στο κανάλι Νατρίου δεν παρατηρήθηκε καμία αλλαγή ούτε στην πυκνότητά του ούτε στην διάρκειά του κατά την κολπική μαρμαρυγή, από την άλλη το κανάλι Ασβεστίου παρουσίασε σημαντική μείωση. Για πρώτη φορά αυτή η έρευνα έδειξε την σχέση της μείωσης του δυναμικού δράσης με την αλλαγή στα ιόντα σε κύτταρα ανθρώπου παρότι η σχέση αυτή είχε αποδειχθεί πειραματικά σε ζώα και άνοιξε τον δρόμο για νέες βελτιωμένες θεραπείες της ασθένειας.

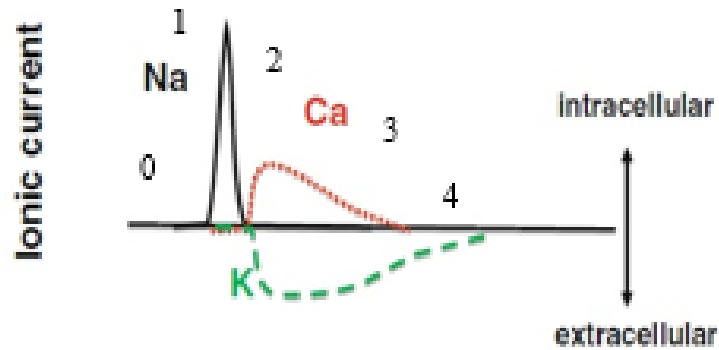
Μελέτη έχει διεξαχθεί από τον Silvio Weidmann [14] το 1954 προκειμένου να διαπιστωθεί αν οι ίνες Purkinje παρουσιάζουν παρόμοια συμπεριφορά με τα καρδιομυοκύτταρα. Γνωρίζοντας ότι η ηλεκτρική διέγερση οφείλεται στην διαπερατότητα της μεμβράνης σε ιόντα και ότι το μέγεθος του αρχικού δυναμικού καθορίζει το πόση θα είναι η εισροή, διεξάχθηκαν τα πειράματα στις ίνες Purkinje μέσω κυκλώματος που επέτρεπε την επιλογή του δυναμικού ηρεμίας του οποίου η επίδραση ήταν προς μέτρηση. Ο Weidmann και οι συνεργάτες του αναζήτησαν αποτελέσματα που μπορούσαν να συνδέσουν με την διαπερατότητα σε Νάτριο, την ταχύτητα αύξησης του δυναμικού και την τελική υπέρβαση του δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης πάνω από το δυναμικό ηρεμίας. Τα πειράματα έγιναν σε ίνες από καρδιά μοσχαριού και προβάτου.

Χρησιμοποιήθηκε ζεύγος ηλεκτροδίων E1 και E2 για την καταγραφή των δυναμικών στην επιφάνεια των ιών Purkinje. Το E1 είχε εξωτερική διάμετρο 0.5μm και το εσωτερικό του ερχόταν σε επαφή με το εσωτερικό μόνο μιας ίνας ενώ το E2

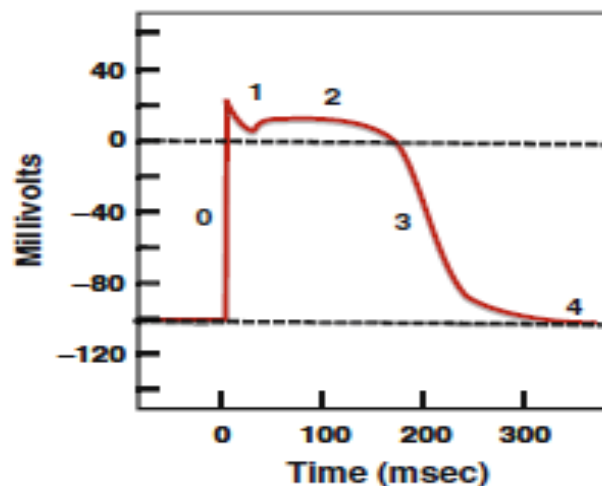
ήταν ηλεκτρόδιο του οποίου η βάση ήταν βουτηγμένη σε ισοτονικό διάλυμα μαγνησίου και φωσφόρου (διάλυμα Tyrode). Άλλα δυο ηλεκτρόδια το E3 και το E4 χρησιμοποιήθηκαν για την καθοδήγηση του ρεύματος μέσα στην μεμβράνη. Προκειμένου τα αποτελέσματα να είναι αξιόπιστα ορίστηκε η τάση διέγερσης και διατηρήθηκε σταθερή μέσω ενός ποτενσιόμετρου και συστήματος ανατροφοδότησης. Πριν την σύνδεση της ανατροφοδότησης εμφανίστηκε στην οθόνη ένα δυναμικό δράσης μέσω σωληνωτού καθετήρα, αυτό το δυναμικό δράσης χρησιμοποιήθηκε για να ενεργοποιήσει καθυστέρηση που με την σειρά της έδινε σήμα σε παλμογεννήτρια. Το κύκλωμα έκλεινε με ρελέ για όσο διαρκεί ο παλμός και ήταν σε θέση να εντοπίσει το δυναμικό της κυτταρικής μεμβράνης σε συγκεκριμένη χρονική στιγμή, για συγκεκριμένη χρονική διάρκεια και σε προκαθορισμένη τιμή δυναμικού δράσης. Στο τέλος κάθε περιόδου μέτρησης το E2 μεταφέρει μια σύντομη εκκένωση ενώ δυο οπές σε απόσταση 3mm περιείχαν σύρματα σε περίπτωση που ήταν αναγκαία εξωτερική διέγερση. Σε περίπτωση που χρειαζόταν αιφνίδια αλλαγή τάσης της μεμβράνης υπήρχε δευτερεύον ρελέ. Μετά από διαδοχικές διεγέρσεις και μετρήσεις το συμπέρασμα στο οποίο κατέληξαν ήταν ότι η διαπερατότητα της μεμβράνης σε ιόντα Νατρίου εξαρτάται από την διαφορά μεταξύ του δυναμικού πριν και μετά την εκπόλωση. Οι ίνες Purkinje παρουσιάζουν κοινά στοιχεία στους ιστούς των ζώων και των ανθρώπων, το δυναμικό στο οποίο η απενεργοποίηση είναι μισή πλήρης είναι 71mV και οι χρόνοι ενεργοποίησης απενεργοποίησης είναι σχεδόν ίδιοι. Ο χρόνος ενεργοποίησης και απενεργοποίησης είναι σχετικά μικρός σε σχέση με το χρονικό πλαίσιο του δυναμικού δράσης, αυτό σημαίνει πως αλλαγές στα κανάλια Νατρίου ευθύνονται μόνο για την μικρή διάρκεια της κάθε φάσης του δυναμικού δράσης και το κανάλι αυτό είναι διαθέσιμο μόνο μετά την ολοκλήρωση της επαναπόλωσης. Συμπερασματικά αν εξαιρέσουμε το γεγονός ότι η επίδραση του καναλιού στην διαμόρφωση της τελικής μέγιστης τιμής του δυναμικού ήταν δευτερεύουσα σε σχέση με την επίδρασή του στο δυναμικό ηρεμίας, όλες οι υπόλοιπες λειτουργίες συνάδουν στο γεγονός ότι οι ίνες Purkinje έχουν ίδια συμπεριφορά με τα υπόλοιπα καρδιομυοκύτταρα.

Το χρονοδιάγραμμα των αλλαγών που περιεγράφηκαν παραπάνω εξαρτάται από τις πρωτεΐνες διαύλου Ασβεστίου και Καλίου που υπάρχουν σε κάθε κύτταρο. Τα κολποκοιλιακά δυναμικά δράσης και του φλεβόκομβου διαρκούν 150 ms, του κοιλιακού μυός 250 ms, και των ινών Purkinje 300 ms με αίτιο αυτής της διαφοράς την διάρκεια της ανάπαυσης του κάθε κυττάρου (φάση 2 αλλαγής δυναμικού). Οι διάφορες φάσεις στην αλλαγή δυναμικού του καρδιακού δυναμικού δράσης συνδέονται με τις αλλαγές στην ροή των ιοντικών ρευμάτων διαμέσω της κυτταρικής μεμβράνης. Τα κολπικά και κοιλιακά καρδιακά κύτταρα έχουν γρήγορη μετάβαση από την ηρεμία στην εκπόλωση (φάση 0). Στη φάση 0 έχουμε άνοιγμα των καναλιών Νατρίου και μικρής διάρκειας αλλά μεγάλου πλάτους εισροή ρεύματος Νατρίου γ' αυτό η φάση 1 ορίζεται ως ταχεία επαναπόλωση, το ταυτόχρονο άνοιγμα των διαύλων Ασβεστίου τύπου L και η εκροή Καλίου προκαλούν μια ισορροπία που απεικονίζεται στην φάση 2. Καθώς τα κανάλια Καλίου υπερσχύουν αρχίζει η επαναπόλωση και η φάση 3, τέλος

η φάση 4 αποτελεί την αποκατάσταση του δυναμικού ηρεμίας. Στην εικόνα 1.5 φαίνεται η παράσταση της μεταβολής των ιοντικών ρευμάτων και η σχέση τους με τις φάσεις δυναμικού και στην εικόνα 1.6 η σχέση δυναμικού-χρόνου σε ένα καρδιομυοκύτταρο.[15]



Εικόνα 1.5: Παράσταση ιοντικών ρευμάτων



Εικόνα 1.6: Σχέση δυναμικού-χρόνου

Συμπερασματικά όσα συμβαίνουν σε κυτταρικό επίπεδο έχουν αντίκτυπο σε όλη την καρδιά μέσω μιας ακολουθίας συμβάντων που καθορίζεται από το εξειδικευμένο σύστημα αγωγής. Με αρχή τον φλεβόκομβο τα ηλεκτρικά ερεθίσματα διαδίδονται με τέτοιο τρόπο ώστε να επιτρέπεται στην κολπική συστολή να προηγείται της κοιλιακής συστολής. Η διάδοση προχωρά στο δεξί και αριστερό σκέλος του His και κατά μήκος των ιών Purkinje των οποίων η κατανομή καθορίζει την τελική διάδοση της διέγερσης. Γειτονικά κύτταρα στο μυοκάρδιο διεγείρονται με αγωγή από κύτταρο σε κύτταρο. Τα κύτταρα συνδέονται μεταξύ τους με δομές γνωστές ως “παρένθετους δίσκους”, αυτοί οι δίσκοι είναι ακανόνιστες παχύνσεις μέσα στις οποίες βρίσκονται τα “δεσμοσώματα” πάνω στα οποία συνδέονται μυϊκές ίνες. Δίπλα στους δίσκους βρίσκονται και οι “gap junctions” οι οποίες επιτρέπουν την μεταφορά ιόντων από κύτταρο σε κύτταρο

συνεπώς και την εξάπλωση του δυναμικού με την επιπλέον βοήθεια πρωτεϊνών. Μέσα από αυτά τα ηλεκτρικά γεγονότα επιτυγχάνεται και η μηχανική συστολή του καρδιακού κύκλου [16]. Η διαδικασία αυτή ακολουθείται κατά τη φυσιολογική λειτουργία της καρδιάς πράγμα που δεν συμβαίνει πάντα.

2. ΚΑΡΔΙΑΚΕΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ

Κάποια ανωμαλία κατά την διάρκεια του καρδιακού κύκλου οδηγεί σε παθολογικές καταστάσεις που ανάλογα την σοβαρότητα τους απειλούν άμεσα ή μακροχρόνια την ανθρώπινη ζωή. Οι παθολογικές αυτές καταστάσεις λέγονται αρρυθμίες και είναι είτε ταχυκαρδίες, είτε βραδυκαρδίες. Φυσιολογικά ο άνθρωπος σε κατάσταση ηρεμίας έχει συνήθως 60-70 καρδιακούς παλμούς το λεπτό με εξαίρεση τους αθλητές στους οποίους 35-40 παλμοί το λεπτό θεωρούνται φυσιολογικοί. Συνεπώς βραδυκαρδίες χαρακτηρίζονται οι καταστάσεις στις οποίες οι παλμοί είναι λιγότεροι των 60 σε ένα λεπτό ενώ στις ταχυκαρδίες παρατηρούνται πάνω από 100 παλμοί το λεπτό. Οι ανωμαλίες που οδηγούν σε αλλοίωση του καρδιακού κύκλου βρίσκονται είτε στο σημείο στο οποίο γεννιέται η διέγερση της καρδιάς είτε στο δίκτυο διάδοσής της αλλά μπορεί να οφείλονται και σε εξωγενείς παράγοντες όπως διάφορες φαρμακευτικές αγωγές. Οι μηχανισμοί που οδηγούν σε ταχυκαρδίες είναι περισσότεροι και πιο σύνθετοι από αυτούς που οδηγούν σε βραδυκαρδίες. Μοναδική εξαίρεση αρρυθμιών που δεν σχετίζονται με παθολογικά αίτια είναι η αρρυθμία του φλεβόκομβου η οποία αναφέρεται στη φυσιολογική διαφοροποίηση του καρδιακού ρυθμού που σχετίζεται με φυσιολογική διαφοροποίηση της επίδρασης του αυτόνομου νευρικού συστήματος στα κύτταρα του φλεβόκομβου.

Οι αρρυθμίες μπορεί να εμφανιστούν σε οποιαδήποτε φυσιολογική καρδιά, οι παθολογικές καταστάσεις που απασχολούν την ιατρική επιστήμη και την βιοϊατρική τεχνολογία παράλα αυτά σχετίζονται με παθολογίες που πηγάζουν από λάθη στην δομή της καρδιάς. Πιθανά μέρη από τα οποία προέρχονται είναι οι κόλποι, ο κολποκοιλιακός κόμβος και/ή οι κοιλίες. Η κλινική τους εκδήλωση κυμαίνεται από εντελώς ασυμπτωματική μέχρι και αιτία αιφνίδιου θανάτου. Αυτό εξαρτάται αποκλειστικά σχεδόν από τις αιμοδυναμικές μεταβολές που πυροδοτούν οι αρρυθμίες. Αυτές οι αιμοδυναμικές μεταβολές εξαρτώνται: 1) τον κοιλιακό ρυθμό και συχνότητα 2) τον τόπο προέλευσης της αρρυθμίας 3) την σοβαρότητα της καρδιακής νόσου και 4) την δυνατότητα απόκρισης του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Αξίζει να αναφέρουμε πως στον Δυτικό κόσμο η πρώτη αιτία θανάτου είναι καρδιακές βλάβες και ότι παγκοσμίως ανάλογα με την γεωγραφική θέση παρατηρούνται και διαφορετικές συχνότητες εμφάνισης συγκεκριμένων συνδρόμων. Στην Δύση για παράδειγμα παρατηρούνται κυρίως βαλβιδικές νόσοι και γενετικά καθορισμένες διαταραχές, στην Αφρική συναντώνται λοιμώξεις όπως ρευματική καρδιοπάθεια και στην Ασία και την Νότια Αμερική συναντάται συνήθως η νόσος του Chagas.

Το 2006 [17] η Αμερικάνικη Ένωση προχώρησε σε μια κατηγοριοποίηση των ασθενειών που φαίνεται στον πίνακα 2.

Κύριες Καρδιακές Βλάβες		
Γενετικές	Επίκτητες	Συνδυαστικές
HCM	Λόγω άγχους	Μη υπερτροφικές
Δυσλειτουργία δεξιάς κοιλίας	Φλεγμονώδεις	Μη διασταλτικές
Δυσλειτουργία κοιλιακού μυοκαρδίου	Λόγω ταχυκαρδίας	
Λόγω σφάλματος στο σύστημα αγωγής	Νεογνά με διαβητικές μητέρες	
Λόγω σφάλματος στα μιτοχόνδρια		
Διαταραχές καναλιών ιόντων		

Πίνακας 2.: Κατηγοριοποίηση Καρδιοπαθειών.

Εκτός από ενήλικες οι αρρυθμίες εμφανίζονται και σε παιδιά, πιο συχνή εμφάνιση έχει η φλεβοκομβική ταχυκαρδία, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, η βραδυκαρδία και ο κολπικός πτερυγισμός ενώ κάποια παιδιά υποφέρουν από άτακτη αρρυθμία που δεν εμπίπτει σε κάποια κατηγορία [18].

Οι κύριες αρρυθμίες που συναντώνται αναφέρονται παρακάτω μαζί με τον συγκεντρωτικό πίνακα που συνοψίζει κάποια από τα κύρια χαρακτηριστικά τους (Πίνακας 3):

- **Πολυεστιακή κολπική ταχυκαρδία (multifocal atrial tachycardia).**

Λέγεται και χαοτική κολπική ταχυκαρδία και είναι σχετικά σπάνια, χαρακτηρίζεται από παλμούς μεταξύ 100 και 130 ανά λεπτό. Εμφανίζεται σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς με ήπια ή σοβαρή καρδιοπνευμονική ασθένεια και πυροδοτείται από κάποια αναστάτωση. Το δυναμικό P σε αυτού του είδους τις αρρυθμίες μπορεί να παρουσιάσει διαφορετικές εικόνες και η θεραπεία επικεντρώνεται στην καταπολέμηση των άλλων ασθενειών που την πυροδοτούν.

- **Παροξυσμικές υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες (paroxysmal supraventricular tachycardia).**

Αποτελούν μια ομάδα ταχυκαρδιών με ξαφνική εμφάνιση και υποχώρηση. Συχνά επαναλαμβάνονται και μπορεί να συμβούν και σε φαινομενικά υγιή άτομα. Παρακάτω αναφέρω τα είδη από τα οποία απαρτίζονται.

- Φλεβοκομβική ταχυκαρδία επανεισόδου (sinus nodal reentry tachycardia)**

Είναι σχετικά σπάνια καθώς αποτελεί το 3% των περιπτώσεων ταχυκαρδίας και τείνει να εμφανίζεται κυρίως σε μεγαλύτερης ηλικίας άτομα που υποφέρουν και από άλλου είδους καρδιακή ασθένεια. Παρατηρούνται παλμοί ανάμεσα 130-140 το λεπτό και μοιάζει πολύ με την ακατάλληλη φλεβοκομβική ταχυκαρδία που ανέφερα παραπάνω.

ii. **Ταχυκαρδία επανεισόδου κολποκοιλιακού κόμβου (atrioventricular nodal reentry tachycardia)**

Είναι η πιο συχνά εμφανιζόμενη με ποσοστό 50-65% και εκδηλώνει “στενό” σύμπλεγμα QRS με 120-250 παλμούς ανά λεπτό. Τα κύματα P πολλές φορές δεν διακρίνονται γιατί συμπίπτουν με το σύμπλεγμα QRS. Ένα τέτοιο είδος μπορεί να εμφανίζεται λόγω ιστού που έχει παραμείνει από το έμβρυο και είναι τόσο μικρό που συχνά δεν φαίνεται σε εγχειρήσεις ανοιχτής καρδιάς. Μπορεί να προκληθεί και να τερματιστεί με τα κατάλληλα κολπικά ερεθίσματα.

• **Κολπικός πτερυγισμός και κολπική μαρμαρυγή (atrial flutter and atrial fibrillation).**

Ο όρος κολπικός πτερυγισμός χρησιμοποιήθηκε πρώτα από τον Mac William το 1887 προκειμένου να περιγράψει το οπτικό αποτέλεσμα της δυσλειτουργίας και 23 χρόνια μετά οι Jolly και Ritchie κατέγραψαν το πρώτο ηλεκτροκαρδιογράφημα της πάθησης αυτής. Υπάρχουν πολλές μελέτες και αναφορές στον κολπικό πτερυγισμό όμως η κολπική μαρμαρυγή δεν έχει αναλυθεί με τόση λεπτομέρεια καθώς είναι λιγότερο συνήθης παρότι μεταξύ τους συνδέονται άρρηκτα. Ο πτερυγισμός προηγείται ή συνυπάρχει με την μαρμαρυγή σε ποσοστό 25-82% των ασθενών και η στενή τους σχέση δείχνει ότι η μέθοδος αντιμετώπισής τους πρέπει να είναι κοινή. Ο κολπικός πτερυγισμός χαρακτηρίζεται από κολπικό ρυθμό ανάμεσα σε 250-350 παλμούς που όμως με την χορήγηση θεραπείας κατά των αρρυθμιών μπορεί να εμφανίσει ρυθμό 200 παλμών ανά λεπτό σε ορισμένους ασθενείς ενώ μπορεί να αντιμετωπιστεί με ταχεία κολπική βηματοδότηση και με αντιαρρυθμιακά φάρμακα.

Η **κολπική μαρμαρυγή** είναι μια ασυντόνιστη κολπική ταχυαρρυθμία στην οποία στο ηλεκτροκαρδιογράφημα τα κύματα είναι πριονωτές εκτροπές που παρουσιάζουν αρκετές ομοιότητες με άλλου είδους αρρυθμίες όμως το κύριο διακριτικό τους είναι η απουσία διακριτών κυμάτων P πριν από το κάθε QRS. Η παροξυσμική μαρμαρυγή είναι εκείνη στην οποία τα επεισόδια διαρκούν πάνω από 2 λεπτά αλλά λιγότερο από 7 μέρες και αυτό-περατώνονται σε λιγότερο από 48 ώρες, η επίμονη μαρμαρυγή διαρκεί πάνω από 7 μέρες και χρειάζεται επέμβαση για την αντιμετώπισή της ενώ η μόνιμη διαρκεί πάνω από έναν χρόνο. Τα δυο αυτά είδη εξαρτώνται άμεσα από την ηλικία, σημαντική αύξηση περιπτώσεων εμφανίζεται από την ηλικία των 50-60 ετών και σε ασθενείς που έχουν ήδη παρουσιάσει βαλβιδικές καρδιακές παθήσεις, υπέρταση ή και στεφανιαία νόσο. Παρόλα αυτά η βαλβιδοπάθεια μαζί με έκδηλη καρδιακή ανεπάρκεια είναι οι πιο ισχυροί προγνωστικοί παράγοντες της κολπικής μαρμαρυγής. Η κολπική μαρμαρυγή είναι κοινή μετά από εμφάνιση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου ή μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση. Στην κολπική μαρμαρυγή συμβάλλουν επανείσοδοι κυμάτων και αυξημένος αυτοματισμός που οδηγούν σε παλμούς ανάμεσα σε 350-600 παλμούς ανά λεπτό. Η μαρμαρυγή από μόνη της λειτουργεί με έναν τρόπο ο οποίος συμβάλλει στη διατήρηση της αρρυθμίας και η καρδιά λειτουργεί συλλογικά.[9].

- **Σύνδρομο Brugada.**

Το σύνδρομο Brugada πήρε το όνομά του από τον ερευνητή που πρώτος ο περιέγραψε το 1992, από τότε και μετά έχει αναγνωριστεί σαν το είδος της αρρυθμίας το οποίο είναι κληρονομικό και για την εμφάνισή του χρειάζεται να μεταλλαχθούν 8 γονίδια τα οποία ελέγχουν τα κανάλια Καλίου, Ασβεστίου και Νατρίου. Το πιο σύνηθες γονίδιο που μεταλλάσσεται και οδηγεί στην εμφάνιση του συνδρόμου είναι το SCN5A το οποίο ελέγχει το τασειελεγχόμενο κανάλι Νατρίου με εμφάνιση σε ποσοστό 11% επί των κρουσμάτων του συνδρόμου ενώ δεύτερη πιο συχνή συναντάται μετάλλαξη σε γονίδια CACNA1C και CACNB2b που ευθύνονται για μικρή χρονική διαφορά στα κύματα QT. Το σύνδρομο είναι κληρονομικού χαρακτήρα και ευθύνεται για το 20% των θανάτων που προκύπτουν ξαφνικά χωρίς καμία έκδηλη καρδιακή βλάβη, συναντάται συνήθως σε μεγάλη ηλικία αλλά εμφανίζεται και ενίοτε σε νεογνά ακόμα όμως όλοι οι μηχανισμοί που την χαρακτηρίζουν δεν είναι γνωστοί.

- **Δυσαντονομία (inappropriate sinus tachycardia).**

Η IST όπως αλλιώς αναφέρεται στην διεθνή βιβλιογραφία είναι ένα είδος αρρυθμίας της οποίας η κλινική εκδήλωση είναι η αύξηση του φλεβοκομβικού ρυθμού πάνω από τα απαραίτητα επίπεδα για την ολοκλήρωση μιας απλής ή σύνθετης διεργασίας. Η αύξηση αυτή αφορά παλμούς πάνω από 90-100 ανά λεπτό και αποτελεί ακραία αντίδραση του οργανισμού σε ελάχιστο στρες και ελάχιστη άσκηση εξ' ου και η ελεύθερη μετάφραση “δυσανάλογη”, συνοδεύεται επίσης και από συμπτώματα όπως κούραση, άγχος και δύσπνοια. Για την διάγνωση αυτής της ασθένειας προτείνεται στους ιατρούς να διεξάγουν ηλεκτροκαρδιογράφημα, ηχοκαρδιογραφία, τεστ κοπώσεως και να παρακολουθήσουν τον ασθενή σε μόνιτορ Holter για 24-48 ώρες. Κατά την λήψη ηλεκτροκαρδιογραφήματος για την διάγνωση της αρρυθμίας αυτής τα σήματα που λαμβάνονται είναι αμφιλεγόμενα καθώς το κύμα P είναι σχεδόν ίδιο με αυτό που παρατηρείται σε φλεβόκομβο με φυσιολογική λειτουργία ενώ ο καρδιακός ρυθμός που μετράται σε 24 ωρη παρακολούθηση ξεπερνά τους 95 παλμούς ανά λεπτό πράγμα το οποίο μεταφράζεται σε 25-30 παλμούς περισσότερους όταν ο ασθενής μετακινηθεί. Αντίθετα κατά την ηχοκαρδιογραφία το δεν είναι εμφανή σημάδια ανατομικής ανωμαλίας. [19] Παρότι αυτό προσφέρει κάποιες ενδείξεις αυτές δεν είναι αρκετές για ασφαλή συμπεράσματα και για το είδος αυτής της αρρυθμίας δεν έχουν εξακριβωθεί πλήρως ούτε τα αίτια αλλά ούτε και η κλινική εικόνα. Αυτό που μπορεί να αναφερθεί με μια σιγουριά είναι ότι συνήθως πάσχουν γυναίκες ηλικίας 15-50 οι οποίες παρουσιάζουν κοινά συμπτώματα που δεν σχετίζονται άμεσα με την καρδιακή λειτουργία όπως ελαφριές ζαλάδες, ξαφνική πτώση της αρτηριακής πίεσης, δύσπνοια, μυαλγίες, άγχος και κατάθλιψη πράγμα το οποίο οδηγεί τους ιατρούς να αποκλείουν πρώτα μια μακριά λίστα από άλλες παθολογικές καταστάσεις με τα ίδια συμπτώματα [20]. Πιθανοί μηχανισμοί που παράγουν IST είναι η αυξημένη αυτόματη λειτουργία του φλεβόκομβου και η μείωση της ευαισθησίας του ομοιοστατικού μηχανισμού που διατηρεί ομαλή την αρτηριακή πίεση.

Λόγω του ότι στην IST ο φλεβόκομβος δείχνει να παρουσιάζει προβλήματα διάφοροι ερευνητές προχώρησαν σε χειρουργική εκτομή με εφαρμογή ραδιοσυχνότητας που όμως ήταν σε όλες τις περιπτώσεις ανεπιτυχής, πάνω από το 90% των ασθενών εμφάνισαν την αρρυθμία αυτή στους επόμενους 6 με 9 μήνες. Εκτός του ότι η χειρουργική επέμβαση είναι αναποτελεσματική μπορεί να προκαλέσει και σημαντικές βλάβες στους γύρω ιστούς έτσι γίνεται προσπάθεια ώστε μελλοντικά η καταπολέμηση της IST να γίνεται με φάρμακα τα οποία στοχεύουν στο νευρικό σύστημα που ελέγχει τον φλεβόκομβο. [21].

- **Κοιλιακός πτερυγισμός / κοιλιακή μαρμαρυγή. (Ventricular flutter / ventricular fibrillation)**

Κατά το ηλεκτροκαρδιογράφημα ο κοιλιακός πτερυγισμός εμφανίζεται περίπου σαν ένα ημιτονοειδές ρεύμα με 150-300 παλμούς ανά λεπτό και πολύ σπάνια συναντάται σε άτομα χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Η κοιλιακή μαρμαρυγή έχει παρατηρηθεί από το 1874 και μέχρι και σήμερα οι ακριβείς μηχανισμοί που την προκαλούν παραμένουν άγνωστοι, υπάρχουν όμως προσεγγίσεις οι οποίες μελετώνται από ερευνητές. Εμφανίζεται ως ακανόνιστο σήμα με διάφορα πλάτη, η αυθόρμητη παύση είναι πολύ σπάνια έτσι χρειάζεται άμεση χρήση απινιδωτή. Η μακροχρόνια πρόληψη απέναντι στην κολπική μαρμαρυγή μετά από ένα επεισόδιο περιλαμβάνει εμφύτευση καρδιακού απινιδωτή. Η προσέγγιση του μηχανισμού πολλαπλών κυμάτων θέλει την κοιλιακή μαρμαρυγή να συντηρείται από συνεχή ασταθή κύματα τα οποία επανεισάγονται στους ιστούς ενώ η προσέγγιση της “γεννήτριας” την θέλει να πηγάζει από μια γεννήτρια άτακτων διεγέρσεων. Εάν αυτή η αρρυθμία συνεχιστεί για μερικά δευτερόλεπτα, κατά πάσα πιθανότητα θα οδηγήσει σε καρδιογενές σοκ και σε παύση της αποτελεσματικής κυκλοφορίας του αίματος. Κατά συνέπεια είναι θέμα λεπτών να επέλθει αιφνίδιος καρδιακός θάνατος. Πρόσφατα σε μια μελέτη βρέθηκε ότι πολλαπλοί μηχανισμοί ευθύνονται για την εμφάνιση της κολπικής μαρμαρυγής δηλαδή επανεισάγεται αλλά υπάρχει και μια ή περισσότερες πηγές ηλεκτρικής διέγερσης [22].

Κύριες Αρρυθμίες		
Όνομασία	Παλμοί	Βασικότερο γνώρισμα
Πολυεστιακή κολπική ταχυκαρδία	100-130	μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς με ήπια ή σοβαρή καρδιοπνευμονική ασθένεια
Φλεβοκομβική ταχυκαρδία επανεισόδου	130-140	3% των περιπτώσεων ταχυκαρδίας, μεγαλύτερης ηλικίας άτομα που υποφέρουν και από άλλου είδους καρδιακή ασθένεια.
Ταχυκαρδία επανεισόδου κολποκοιλιακού κόμβου	120-250	50-65% των περιπτώσεων καρδιακής βλάβης
Κολπικός πτερυγισμός	250-350	προηγείται ή συνυπάρχει με την μαρμαρυγή
Κολπική μαρμαρυγή	350-600	την ηλικία των 50-60 ετών και σε ασθενείς που έχουν ήδη παρουσιάσει βαλβιδικές καρδιακές παθήσεις, υπέρταση ή και στεφανιαία νόσο.
Σύνδρομο Brugada	ξαφνικός θάνατος	μετάλλαξη 8 γονιδίων
Δυσαντονομία	90-100	ακραία αντίδραση του οργανισμού σε ελάχιστο στρες και ελάχιστη άσκηση
Κοιλιακός πτερυγισμός	150-300	πολύ σπάνια σε άτομο χωρίς ιστορικό
Κοιλιακή μαρμαρυγή.		μηχανισμοί που την προκαλούν παραμένουν άγνωστοι

Πίνακας 3: Κύριες Αρρυθμίες

Οι αρρυθμίες εκτός από κλινικά εκδηλώνονται και σε κυτταρικό επίπεδο, παρατηρούνται δηλαδή και μεταβολές στη διάδοση του δυναμικού και στα ρεύματα ιόντων. Στην ακραία περίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας η αύξηση της διάρκειας του δυναμικού δράσης είναι αποτέλεσμα της αλλαγής της πυκνότητας του ρεύματος ιόντων Καλίου (K). Το ίδιο ισχύει και σε ανθρώπους και σε ζώα όπως ο σκύλος στον οποίο πειραματικά ανακαλύφθηκε αύξηση της φάσης ανάπαυσης του δυναμικού και

κατά συνέπεια αύξηση της χρονικής διάρκειας του δυναμικού. Όσο αφορά το κανάλι Ασβεστίου ανωμαλίες κατά τον κύκλο του έχουν παρατηρηθεί σε πολλές έρευνες. Για παράδειγμα σε απομονωμένα κύτταρα και σε κύτταρα της κοιλίας το μειωμένο πλάτος του ρεύματος Ασβεστίου, η παράταση της διάρκειάς του και τα αυξημένα επίπεδα του διαστολικού Ασβεστίου έχουν συσχετιστεί με λειτουργικές ανωμαλίες στην σύνδεση με τις πρωτεΐνες. Επιπλέον το ρεύμα Ασβεστίου είναι η αφετηρία απελευθέρωσης Ασβεστίου τύπου L από το σαρκοπλασματικό δίκτυο, το ρεύμα τύπου L είναι ανάλογο με το πλάτος του ρεύματος Ασβεστίου έτσι μεταβολές στο πλάτος επιφέρουν και ανωμαλίες στη διάδοση. Παρότι οι αρρυθμίες πηγάζουν από τους ίδιους παράγοντες εκδηλώνονται διαφορετικά σε κάθε ασθενή έτσι χρειάζεται εξατομίκευση στην διάγνωση και την αντιμετώπισή τους. Η πρόοδος σε υπολογιστικές μεθόδους, σε υλικοτεχνική υποδομή, στον τομέα της βιοϊατρικής έχει οδηγήσει σε μεθόδους ανάλυσης του DNA, σε εντοπισμό γονιδίων που ευθύνονται για διάφορες δυσλειτουργίες και εξακρίβωση της κληρονομικότητας και σε ανάπτυξη μεθόδων οπτικοποίησης της δυσλειτουργίας. [23]

3. ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΧΑΡΤΟΓΡΑΦΗΣΗΣ

3.1 ΣΥΝΤΟΜΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Από το 1957 και μετά όπου και είχαν γίνει ήδη σημαντικές ανακαλύψεις σχετικά με την ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς ήταν απαραίτητο να γίνουν μελέτες για την κατανόηση των μηχανισμών που οδηγούν σε αρρυθμίες και σφάλματα στη φυσιολογική διέγερση της καρδιάς. Έτσι ακριβής οπτικοποίηση και χαρτογράφηση των δυναμικών ήταν απαραίτητη [24]. Η πρώτη τεχνική χαρτογράφησης ενδοκυτταρικού δυναμικού και κατά συνέπεια αρρυθμίας περιλάμβανε την χρήση ενός μονοπολικού ηλεκτροδίου [25]. Πολύ σύντομα η μέθοδος εξελίχθηκε και άρχισαν να χρησιμοποιούνται πολλαπλά ηλεκτρόδια (πολυπολικοί καθετήρες) με σκοπό την χαρτογράφηση παραπάνω από μιας περιοχής ταυτόχρονα, η τεχνική αυτή ονομάστηκε ηλεκτροανατομική χαρτογράφηση (electroanatomical mapping). Ο πρώτος πολυπολικός καθετήρας αποτελούνταν από 4 ηλεκτρόδια και χρησιμοποιήθηκε κυρίως για την χαρτογράφηση πρόσθετων μονοπατιών διέγερσης. Αυτοί οι καθετήρες επέτρεψαν όχι μόνο την άμεση χαρτογράφηση της αρρυθμίας αλλά και τον γρήγορο χαρακτηρισμό της αλληλουχίας με την οποία ενεργοποιείται. Ένα είδος κυκλικών καθετήρων αναπτύχθηκε επίσης με σκοπό την χαρτογράφηση των ηλεκτρικών δυναμικών στο εσωτερικό των πνευμονικών αρτηριών. Τέλος κατασκευάστηκαν γραμμικοί πολυπολικοί καθετήρες αποτελούμενοι από 14 ηλεκτρόδια με σκοπό να χρησιμοποιούνται για γραμμικές εκτομές βλαβών [26]. Η ηλεκτροανατομική χαρτογράφηση όχι μόνο μείωσε την ποσότητα ραδιενέργειας που προσλάμβαναν οι γιατροί και οι ασθενείς αλλά επέτρεψε και την ακριβή τρισδιάστατη πλέον απεικόνιση.

Την εποχή της ηλεκτροανατομικής χαρτογράφησης διαδέχτηκε στη συνέχεια η εποχή της χαρτογράφησης υψηλής ευκρίνειας που είναι δυνατή με χρήση πολλών πολυπολικών καθετήρων ταυτόχρονα. Δίνει ταχύτερα αποτελέσματα και πιο λεπτομερείς πληροφορίες λόγω της μεγαλύτερης πυκνότητας ρεύματος που καταγράφει [27]. Κατά τη διάρκεια επεμβάσεων κολπικής μαρμαρυγής τέτοια συστήματα χρησιμοποιήθηκαν με σκοπό την γρήγορη απεικόνιση της ανατομίας της περιοχής, την χαρτογράφηση του δυναμικού για την αναγνώριση πασχόντων περιοχών, για την προώθηση δεδομένων σε υπολογιστή σε πραγματικό χρόνο αλλά και για την μεταφορά ραδιοσυχνοτήτων προς την καρδιά [28].

Στην συμβατική μέθοδο οφείλονται οι περισσότερες ανακαλύψεις σχετικά με την ηλεκτροφυσιολογία κατά την οποία η τοποθέτηση των καθετήρων για την καταγραφή δυναμικού ή της διέγερσης από εξωτερικό παράγοντα καθοδηγείται από φθορισμό. Αυτή η μέθοδος συνέβαλλε όχι μόνο στην καταγραφή των μηχανισμών της φυσιολογικής λειτουργίας αλλά και της παθολογίας και ήταν η έναρξη σχεδιασμού μεθόδων καταπολέμησης ασθενειών. Επιπλέον όποια νέα τεχνική και να προκύψει καταφεύγει σε αυτή για επαλήθευση των αποτελεσμάτων. Παρά τα θετικά που προσφέρει έχει σαν μειονέκτημα την μεγάλη χρονική διάρκεια της επέμβασης, τα

βλαβερά επακόλουθα της έκθεσης του οργανισμού σε ακτινοβολία και τις δυσκολίες στον φθορισμό ορισμένων δομών.

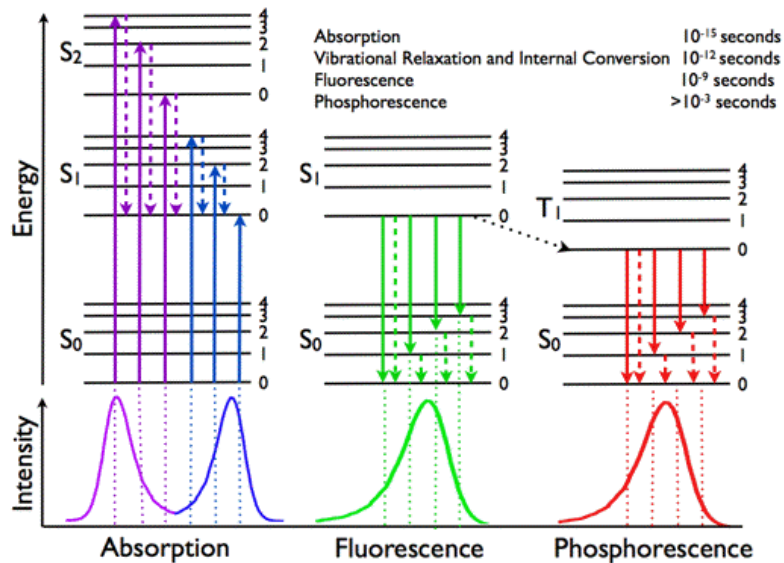
Οι προηγούμενες τεχνικές αν και έγκυρες και ακριβείς απαιτούσαν την παρουσία χειριστή, μια πρόσφατη μελέτη όμως έδειξε πως η χρήση αυτοματοποιημένης δειγματοληψίας διαμέσω λογισμικού σε υπολογιστή και με ελάχιστη επίβλεψη χειριστή είναι δυνατή και έγκυρη. Μόνες προϋποθέσεις είναι η σταθερότητα του ηλεκτροδίου, η περίφραξη του αναπνευστικού συστήματος (respiratory gating), και η χρήση δυο ηλεκτροδίων αναφοράς. Το σύστημα επιτρέπει την υλοποίηση της γεωμετρίας της δομής με χαρτογράφηση διέγερσης και μονοπολικής/διπολικής τάσης.

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει μεγάλη ανάπτυξη σε μη επεμβατικές μεθόδους που επιτρέπουν την αναίμακτη χαρτογράφηση με μικρό ρίσκο αλλά μεγάλη ευκρίνεια με κανένα περιορισμό στην ποσότητα των ηλεκτροδίων. Οι μη επεμβατικές μέθοδοι αλλά και ενίοτε οι επεμβατικές συνδυάζονται με αλγορίθμους που επιτρέπουν την άμεση εκμετάλλευση των πληροφοριών και την κατάταξή τους ανάλογα με τις πληροφορίες τις οποίες φέρουν. Τέλος η τεχνική της τρισδιάστατης εκτύπωσης που έγινε γνωστή στο κοινό τα τελευταία χρόνια έχει αρχίσει να εισάγεται στον τομέα της βιοϊατρικής με μεγάλο εύρος πλεονεκτημάτων.

3.2 ΒΑΣΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΑΤΑΞΕΩΝ ΧΑΡΤΟΓΡΑΦΗΣΗΣ

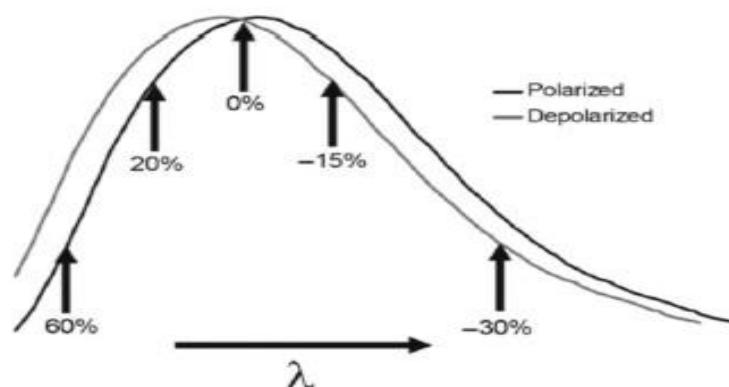
Ανεξάρτητα από το είδος των ηλεκτροδίων και την διάταξη που χρησιμοποιείται κάθε φορά με σκοπό την χαρτογράφηση κάποια από τα επιμέρους στοιχεία όπως για παράδειγμα κάμερες, φθορίζουσες ουσίες, βαφές ευαίσθητες στην τάση, φίλτρα και αισθητήρες παραμένουν σταθερά. Ανεξάρτητα από το πόση πρόοδος γίνεται στον τομέα αυτό και ακόμα και αν κάποιο από τα στοιχεία αυτά παραλείπονται όταν πρόκειται να γίνει εξακρίβωση των ευρημάτων οι επιστήμονες καταφεύγουν στην κλασσική μέθοδο και κατά συνέπεια αξίζει και πρέπει να αναφέρουμε τα βασικά χαρακτηριστικά

Φθορισμός λέγεται η ελευθέρωση φωτονίων που προκύπτει όταν ένα σώμα απορροφήσει φως. Συγκεκριμένα όταν δώσουμε φως σε ένα σώμα αυτό απορροφά ενέργεια έτσι τα ηλεκτρόνια από τα οποία απαρτίζεται ανεβαίνουν από μια στάθμη ηρεμίας σε μια ανώτερη στάθμη ενέργειας, κατά την επιστροφή τους όμως στην στάθμη ηρεμίας εκπέμπουν φωτόνια σε μεγαλύτερο μήκος κύματος από το φως το οποίο αρχικά είχαν απορροφήσει. Αυτή η διαφορά στο φάσμα απορρόφησης και το φάσμα εκπομπής λέγεται μεταβολή του Stokes (Stokes-shift) και απεικονίζεται παρακάτω στην εικόνα 3.1. Η έννοια του φθορισμού εισάγεται στις διατάξεις χαρτογράφησης μέσω βαφών ευαίσθητων στην τάση.



Εικόνα 3.1: Διάγραμμα Jablonski

Οι ευαίσθητες στην τάση βαφές λοιπόν, αποτελούν φθορίζοντα στελέχη τα οποία σχετίζονται με την μεμβράνη των κυττάρων η οποία αλλάζει φάσμα φθορισμού ως αντίδραση σε αλλαγές του διαμεμβρανικού δυναμικού. Οι διαβαθμίσεις των βαφών είναι ανάλογες του δυναμικού και αλλάζουν απόχρωση κατά 10% για 100mV διαφορά στην τάση. Ανάλογα με την διαδικασία για την οποία χρησιμοποιούνται υπάρχουν είδη βαφών που διαρκούν περισσότερο ή λιγότερο και διοχετεύονται σε ενέσιμη μορφή στον οργανισμό μέσω των στεφανιαίων αρτηριών. Το μέρος της βαφής που προσδίδει και το αντίστοιχο χρώμα προσκολλάται στην μεμβράνη του κυττάρου οπότε και κατά τη διάρκεια της διέγερσης προκαλείται μετατόπιση του φάσματος εκπομπής στην εκπόλωση. Εικόνα 3.2.



Εικόνα 3.2: Μετατόπιση Φάσματος με χρήση Βαφής

Ο φωτισμός αποτελεί το κλειδί σε όλες τις προετοιμασίες για χαρτογράφηση. Υπάρχουν πολλές διαφορετικές πηγές φωτισμού που μπορεί να χρησιμοποιηθούν όπως για παράδειγμα λαμπτήρες βολφραμίου-αλογόνου, λαμπτήρες τόξου, δίοδοι laser και led. Οι λαμπτήρες βολφραμίου αλογόνου μεταξύ 100-250 W είναι οι πιο διαδεδομένες

λόγω του χαμηλού τους κόστους, της μεγάλης διάρκειας ζωής τους, του χαμηλού θορύβου που εισάγουν στις μετρήσεις αλλά και του γραμμικού τους φάσματος που επιτρέπει την διέγερση σε διαφορετικά μήκη κύματος. Οι Laser και οι τόξου δεν χρησιμοποιούνται καθώς οι μεν εστιάζουν σε μικρό σημείο κάθε φορά και οι δε χρησιμοποιούνται για την προβολή αντικειμένων πάνω στο δείγμα. Οι λαμπτήρες τύπου Led αποτελούν μια ενδιαφέρουσα εναλλακτική καθώς είναι και αυτές χαμηλές στο κόστος και έχουν το κατάλληλο φάσμα για αποδοτική απεικόνιση διαφόρων μηκών κύματος.

Αυτές οι μεταβολές αιχμαλωτίζονται από τους κατάλληλους αισθητήρες οι οποίοι λειτουργούν ως υποβοήθηση προς τις κάμερες με σκοπό την αύξηση των δεδομένων που απεικονίζονται. Υπάρχουν τρία είδη αισθητήρων που χρησιμοποιούνται περισσότερο σε εφαρμογές χαρτογράφησης της καρδιάς, οι PDA (σειρά φωτοδιόδων), CCD (διάταξη συζευγμένου φορτίου charge-coupled device) και CMOS (ημιαγωγός οξειδίου μετάλλου). Οι PDA απαρτίζονται από απλές φωτοδιόδους σε σειρά οι οποίες συνδέονται μεταξύ τους μέσω ειδικού εξωτερικού κυκλώματος. Είναι ουσιαστικά δίοδοι p-n φτιαγμένες συνήθως από σιλικόνη οι οποίες μετατρέπουν το ρεύμα των φωτονίων σε ηλεκτρικό σήμα διαφορετικού εύρους ανάλογα με τον αριθμό φωτονίων που προσπίπτουν σε αυτή και στη συνέχεια μεταφέρουν το σήμα σε ηλεκτρονικό υπολογιστή. Το κύριο προτέρημα των PDA είναι η μεγάλη ακρίβεια, το μεγάλο εύρος και η αυξημένη ευαισθησία τους στα προσπίπτοντα σήματα.[29]. Το μειονέκτημα βέβαια είναι ότι σε σχέση με την ικανότητα της υπόλοιπης διάταξης υστερούν σε ανάλυση και αυξάνουν το επίπεδο θορύβου. Έχουν καθιερωθεί πλέον σε εφαρμογές που αφορούν μέτριο ή και λίγο φωτισμό σε μικρές επιφάνειες καθώς το επίπεδο θορύβου μειώνεται σε μικρή επιφάνεια και η ανάλυση αυξάνεται [30]. Οι CCD διαφέρουν από τους PDA καθώς είναι μονολιθικοί αισθητήρες προσαρμοσμένοι σε πεπεσμένο ημιαγωγό και δεν είναι πολλαπλοί διακριτοί αισθητήρες, αντί να μετατρέπουν το ρεύμα των φωτονίων συλλέγουν την πληροφορία και την αποθηκεύουν προσωρινά μέχρι να την προωθήσουν σε ενισχυτή ανάγνωσης και σιγά σιγά το σήμα να μετατραπεί σε ηλεκτρικό και να ψηφιοποιηθεί. Η πληροφορία που αποθηκεύεται έχει να κάνει με τον αριθμό φωτονίων που προσπίπτουν στην επιφάνεια του αισθητήρα σε ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Λόγω της αποθήκευσης εισάγεται θόρυβος και αυτό είναι και το κύριο μειονέκτημα της τεχνολογίας αυτής, γ αυτό το λόγο στην διάταξη προστέθηκε διάταξη αποθήκευσης και πολλαπλασιασμού ηλεκτρονίων EMCCD πριν το στάδιο της τελικής ενίσχυσης στην έξοδο έτσι ώστε και τα πιο ασθενή σήματα να εκπροσωπούνται στην έξοδο παρά τον θόρυβο και εκτός αυτού ένα από τα σπουδαιότερα πλεονεκτήματα της διάταξης είναι το μικρό επίπεδο θορύβου όταν συνδέεται σε γρήγορες διατάξεις χαρτογράφησης όπως η CCD. Η τεχνολογία CMOS αναπτύχθηκε το 1960 περίπου την ίδια χρονική περίοδο με τους CCD, ανιχνεύουν το ρεύμα με τον ίδιο τρόπο όμως στην επεξεργασία αλλάζει η διαδικασία καθώς το φορτίο του κάθε pixel μετατρέπεται κατευθείαν σε ηλεκτρικό σήμα με αποτέλεσμα την πιο γρήγορη μετάδοση δεδομένων αλλά και την εισαγωγή θορύβου σε κάθε ένα pixel.

Αυτό που τελικά καθορίζει την καταλληλότητα του κάθε αισθητήρα είναι η κβαντική του απόδοση η οποία εξαρτάται απ' το μήκος κύματος του προσπίπτοντος φωτός και περιγράφει την ικανότητα του αισθητήρα να απορροφά τα προσπίπτοντα φωτόνια. Σημαντικοί παράγοντες που καθορίζουν την απόδοση του αισθητήρα είναι επίσης τα καρέ ανά δευτερόλεπτο και ο αριθμός των pixels.

Ένας παράγοντας που επηρεάζει τα αποτελέσματα της χαρτογράφησης αλλά εξαρτάται από όλες τις επιμέρους διατάξεις είναι ο θόρυβος. Υπάρχουν τέσσερα διαφορετικά είδη θορύβου: θόρυβος λόγω φωτονίων, dark noise (σκοτεινός θόρυβος), θόρυβος ανάγνωσης και θόρυβος ενίσχυσης. Ο θόρυβος λόγω φωτονίων βρίσκεται σε όλους τους αισθητήρες λόγω της κβαντικής φύσης του φωτός, παίζει πολύ σημαντικό ρόλο όταν το σήμα δεν είναι πολύ ισχυρό καθώς υπακούει στην σχέση $\text{θόρυβος} = \sqrt{\text{σήμα}}$. Ο σκούρος θόρυβος δημιουργείται από την αύξηση της θερμικής ενέργειας μέσα στον αισθητήρα η οποία παράγει ηλεκτρόνια ανεξάρτητα από το πλήθος των ηλεκτρονίων που συλλέγει ο αισθητήρας στην πραγματικότητα. Ο θόρυβος ανάγνωσης προκύπτει στην μετατροπή του αναλογικού σήματος σε ψηφιακό και εξαρτάται άμεσα από την αποτελεσματικότητα της κάμερας. Τέλος ο θόρυβος ενίσχυσης προκύπτει καθώς το αναλογικό σήμα πριν την μετατροπή του σε ψηφιακό ενισχύεται και μαζί ενισχύεται και τυχόν θόρυβος.

Παρά τις ικανότητες των επιμέρους δομών το τελικό αποτέλεσμα είναι μια συνεργασία των επιμέρους διατάξεων, όσο εξελιγμένο και αν είναι τεχνολογικά κάποιο μέρος το τελικό αποτέλεσμα είναι τόσο δυνατό όσο το πιο αδύναμο μέρος. Το τελικό ποσό πληροφορίας μετράται σε Mbytes και είναι αποτέλεσμα χωρικής και χρονικής ανάλυσης που μετράται σε byte / pixel. Είναι σύνηθες να προσαρμόζεται στην κάμερα επιπρόσθετη μνήμη προκειμένου να λυθεί το πρόβλημα του μεγάλου όγκου πληροφοριών που χάνεται. Για παράδειγμα στα CMOS τοποθετείται μέχρι και 4GB επιπλέον μνήμη πράγμα που επιτρέπει την λήψη 200 καρέ ανά λεπτό περιορίζεται όμως σε διάρκεια λιγότερη από 5 λεπτά η χρήση της καθώς χρειάζεται πολύ μεγάλος επεξεργαστής μετά από τα 5 πρώτα λεπτά για να μπορεί να αξιολογηθεί το περιεχόμενο. Για έναν 32bit επεξεργαστή το ανώτατο όριο εξωτερικής μνήμης είναι τα 4GB ενώ για 64bit το όριο ανεβαίνει και υπάρχουν ελπίδες για απευθείας ανάλυση και αξιολόγηση των δεδομένων στο μέλλον.

Όλες οι επιμέρους διατάξεις επηρεάζουν την χαρτογράφηση και συνέχεια υπάρχουν νέες εξελίξεις προκειμένου να βελτιωθεί το κάθε επιμέρους στοιχείο, δεν υπάρχει το τέλειο καταγραφικό σύστημα όμως έστω και μια μικρή αλλαγή μπορεί να επιδράσει πολύ θετικά.

Σε προηγούμενη ενότητα η μέθοδος που περιέγραψα και χρησιμοποιήθηκε για την μέτρηση του δυναμικού της μεμβράνης κατά την συστολή και διαστολή του καρδιακού μυός περιλάμβανε σφικτήρες τάσης και ήταν σύγχρονη για την εποχή που πραγματοποιήθηκαν οι μελέτες από τότε έχει γίνει πρόοδος και προσπάθεια μετατροπής των μεθόδων αυτών σε μη επεμβατικές. Για αυτό το σκοπό οι Liao και

Boer με τους συνεργάτες τους το 2015 [31] μελέτησαν και δημοσίευσαν την περίπτωση χρήσης γενετικά τροποποιημένου δείκτη τάσης με σκοπό την αποφυγή της επεμβατικής παρέμβασης και την επαναλαμβανόμενη αξιολόγηση χωρίς ρίσκο και με μεγαλύτερη ακρίβεια των ηλεκτρικών δυναμικών της καρδιάς από κυτταρικό επίπεδο μέχρι ολόκληρη την καρδιά. Η μέθοδος της ευαίσθητης στην τάση βαφής που ανέλυσαν επίσης παραπάνω ξεπερνά τα εμπόδια της επεμβατικής μεθόδου όμως έχει σαν μειονέκτημα την επιβάρυνση της καρδιάς με τοξικά προϊόντα και την αδυναμία συνεχόμενων μετρήσεων σε τακτά χρονικά διαστήματα πράγμα που ξεπερνά η μέθοδος των γενετικά τροποποιημένων δεικτών τάσης. Παρότι δεν είναι νέα έννοια και εισάχθηκε το 1997 οι πρώτοι δείκτες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν σε πρώιμη μορφή σαν μείξη βαφής με κανάλι ιόντων και χρησιμοποιήθηκαν κυρίως σε ποντίκια και σε ψάρια και όχι στην μορφή που παρουσίασε η μελέτη των Liao και Boer οι οποίοι εξέτασαν την υπόθεση ότι η γενετικά τροποποιημένη φθορίζουσα πρωτεΐνη 2.3 μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε καταγραφές δυναμικού μεμονωμένων κυττάρων και ολόκληρης της καρδιάς. Στόχος των ερευνητών ήταν η δημιουργία ενός μοντέλου αισθητήρα τάσης κυττάρων ποντικού με υψηλή ανάλυση στο οποίο η γενετικά τροποποιημένη πρωτεΐνη 2.3 ελέγχεται από τον προαγωγέα α-μυοσύνης που δρα στα καρδιακά μυοκύτταρα και που ταυτόχρονα δεν παράγει τοξικότητα σε κανένα επίπεδο με εξαιρετικά αξιόπιστες μετρήσεις.

Αφού εγκρίθηκε η μελέτη από την αρμόδια υπηρεσία δημιουργήθηκαν διαγονιδιακοί ποντικοί μέσω της ουσίας αMHCVSFP2.3 cDNA που απελευθερώνεται μετά από πέψη της ουσίας BamHI/PmeI, ποντικοί αMHC-GCaMP2 χρησιμοποιήθηκαν ως σημείο αναφοράς για τα επίπεδα τοξικότητας και το καταγραφικό σύστημα που χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της δομής της καρδιάς μέσω ηχοκαρδιογραφίας ήταν το Vevo 2100 της Visual Sonics Inc, του Toronto. Τα καρδιομυοκύτταρα επώασθησαν με υποδοχέα αντί-ρυανοδίνης τύπου 2 και με αντισώματα a1C κατά του εξαρτώμενου από την τάση καναλιού Ασβεστίου τύπου L αλλά και με δευτερεύοντα αντισώματα για αναλύσεις μέσω ομοιοπολικής σάρωσης με λέιζερ LSM710/NLO. Η αλληλούχιση του RNA έγινε με την πλατφόρμα Illumina HighSeq-2000. Καταγραφές με πάνω από μια μέση ανάγνωση ανά κιλοβάση ανά εκατομμύριο καταγραφών λήφθηκαν υπόψη και αναγνωρίστηκαν ως διαφορεικά ρυθμιζόμενες. Η αφθονία της πρωτεΐνης 2.3 μετρήθηκε μέσω ενσωμάτωσης αναγνώσεων FASTQ RNA στην κωδικοποίηση της πρωτεΐνης χρησιμοποιώντας την bowtie2. Όλα τα δεδομένα που συλλέχθηκαν στάλθηκαν στο Κέντρο Γενετικής Έκφρασης Πληροφοριακού Κέντρου Omnibus. Για λόγους πληρότητας και για επαλήθευση έγινε και η κλασική μέτρηση δυναμικού μέσω σφικτήρα τάσης. Η χαρτογράφηση έγινε με το σύστημα MVPLAPO 0.63x, Na 0.15 Olympus υπό λαμπτήρα υδραργύρου με ζωνοπερατό φίλτρο 438±24 nm. Το εκπεμπόμενο φως πέρασε από ζωνοπερατό φίλτρο 542±27nm και καταγράφηκε από κάμερα CMOS 100x100 pixel συχνότητας απεικόνισης 500Hz. Το δυναμικό υπολογίστηκε μέσω ειδικά κατασκευασμένου αλγορίθμου κατασκευασμένου σε Matlab ενώ η φθορίζουσα ακτινοβολία πέρασε από χαμηλοδιαβατό φίλτρο με

συχνότητα αποκοπής τα 250Hz προτού γίνει η αποτίμηση του δυναμικού δράσης. Για τα στατιστικά δεδομένα της ανάλυσης χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό Prism5.

Τα αποτελέσματα έδειξαν τα ακόλουθα θετικά χαρακτηριστικά των γενετικά τροποποιημένων πρωτεϊνών που ήρθαν να επιβεβαιώσουν τις προσδοκίες των ερευνητών πριν την έναρξη του πειράματος: 1) παρουσιάζουν αποτελέσματα με ομοιογένεια στο σήμα το οποίο παράγουν, 2) στοχεύουν σε συγκεκριμένα κύτταρα και 3) μπορούν να χρησιμοποιηθούν επανειλημμένα στον ίδιο ιστό χωρίς πρόκληση βλάβης στον ιστό και παρεμβολής στο αποτέλεσμα. Ο ιστός δεν παρουσίασε τοξικότητα έτσι τα αποτελέσματα ήταν πιο έγκυρα και δεν έγινε παρεμβολή στην δομή και τα χαρακτηριστικά της καρδιάς. Εισάχθηκε δηλαδή ένα μέσο ανίχνευσης διέγερσης νέο και πολλά υποσχόμενο για την βελτίωση της διαδικασίας.

3.3 ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΕΚΤΟΜΗΣ ΠΑΣΧΟΝΤΟΣ ΙΣΤΟΥ

Προκειμένου να αντιμετωπισθούν οι δυσλειτουργίες της καρδιάς αναπτύχθηκαν συστήματα χαρτογράφησης και διέγερσης της καρδιάς τα οποία βοηθούν στην απομάκρυνση του ιστού που προκαλεί την δυσλειτουργία. Εδώ αναφέρονται οι δυσλειτουργίες για τις οποίες αναπτύχθηκε τέτοια μέθοδος και θα αναλυθούν οι διαδικασίες εκτομής.

Ο κολπικός πτερυγισμός συνήθως περιορίζεται στον δεξιό κόλπο αλλά λόγω της διέλευσης της διέγερσης από ένα στενό κομμάτι ιστού στην περιοχή της πνευμονικής αρτηρίας μπορεί να αντιμετωπιστεί με εκτομή αυτής της διόδου, αυτό αποτελεί και την πλέον σύγχρονη μέθοδο αντιμετώπισης του κολπικού πτερυγισμού. [32]. Η επιτυχία της αντιμετώπισης του πτερυγισμού με εκτομή της περιοχής ευθύνεται στο ότι η μέθοδος απομονώνει το αίτιο της αρρυθμίας τροποποιεί το υπόστρωμα του ιστού με αποτέλεσμα την διακοπή της κρίσιμης οδού αγωγής οπότε επιτυγχάνεται κολπική εκτομή ή απονεύρωση. Εκτός της στοχευμένης εκτομής αυτή η μέθοδος βοηθά στην μείωση του συνολικού μεγέθους του ιστού που είναι ικανό να διαδώσει ρεύμα έτσι τα οδεύοντα κύματα ιόντων έχουν μικρότερο μέρος περιπλανηθούν, οι κυματώσεις είναι λιγότερες και κατά συνέπεια ο πτερυγισμός πολύ μικρότερος. Τέλος η εκτομή επηρεάζει το νευρικό σύστημα της περιοχής και κατά συνέπεια την ροή των ιόντων Καλίου που επηρεάζει την διάδοση της διέγερσης.[33]

Η αντιμετώπιση του κολπικού πτερυγισμού μέσω τοποθέτησης καθετήρων για την αποκοπή του ιστού που δημιουργεί πρόσθετη οδό διέλευσης διέγερσης μπορεί να προκαλέσει με τη σειρά της άλλου είδους ταχυκαρδίες οι οποίες χωρίζονται σε μακροεισαγόμενες δηλαδή ταχυκαρδίες που προέρχονται από ιστό μεγάλης διαμέτρου χωρίς συγκεκριμένη τοποθεσία προέλευσης και μπορεί να προκαλούνται συνεχόμενα και σε εστιακές που δημιουργούνται σε συγκεκριμένη τοποθεσία στον ιστό και από εκεί εξαπλώνονται. Χρειάζεται λοιπόν συνεχής παρακολούθηση των ασθενών πριν αλλά και μετά την αντιμετώπιση του κολπικού πτερυγισμού για την ρύθμιση των συνεπειών της επέμβασης οι οποίες άλλοτε είναι σχεδόν ανύπαρκτες και άλλοτε όταν

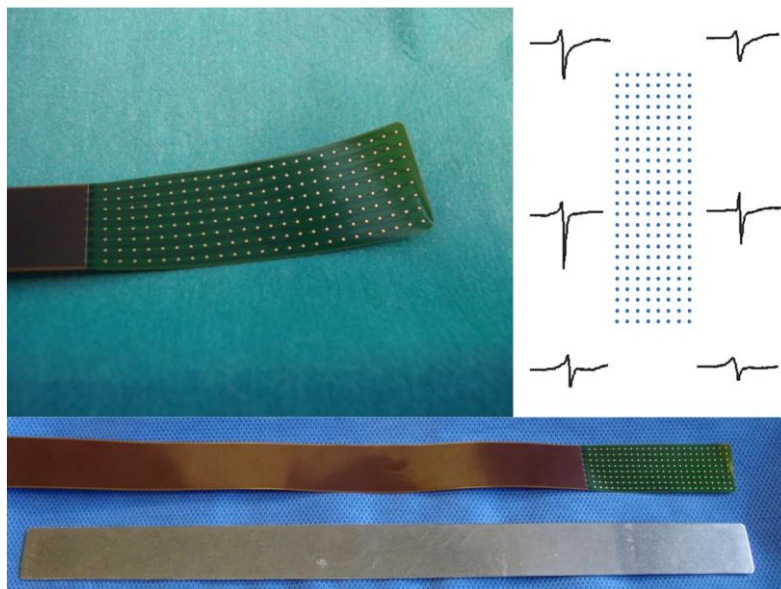
διαρκούν για πάνω από τρεις μήνες απαιτούν νέα επέμβαση για να μην απειλούν την ζωή του ασθενή.[34]

Από το 1994 που ήδη ήταν γνωστή η σύνδεση του ιστού στην πνευμονική αρτηρία χρησιμοποιήθηκε η τεχνική της εκτομής με τομή στον δεξιό κόλπο και εφαρμογή ραδιοσυχνοτήτων [35]. Η τεχνική περιλάμβανε ειδικούς 14πολικούς καθετήρες με απόσταση ηλεκτροδίων 3mm δυο οριζόντιες και μια εγκάρσια τομή του δεξιού κόλπου και τριάντα επαναλήψεις στην εφαρμογή ραδιοσυχνοτήτων από 10 μέχρι 40 W. Η τεχνική αυτή παρότι αποτελεσματική έδειξε από την αρχή την ανάγκη για βελτίωση καθώς η επίδραση των ραδιοσυχνοτήτων στον ιστό για μεγάλο χρονικό διάστημα και επαναλαμβανόμενα ήταν άγνωστη, επίσης λόγω των τριών τομών η επικινδυνότητα αυξανόταν όπως και το ρίσκο για θρόμβωση λόγω των φαρμάκων που χορηγούνταν κατά την επέμβαση.

Η επέμβαση για την αντιμετώπιση του κολπικού πτερυγισμού έχει πολύ μεγάλη διάρκεια και λεπτά σημεία έτσι κατατάσσεται στις πιο δύσκολες επεμβάσεις, είναι αναγκαία λοιπόν η προσεκτική χορήγηση αναισθησιογόνων προκειμένου να διεκπεραιωθεί χωρίς επιλοκές η διαδικασία. Κρίθηκε σκόπιμο να γίνεται σε όλες τις περιπτώσεις ανεξάρτητα από την μέθοδο εκτομής βαθιά αναισθησία στον ασθενή και όχι κάποια αναισθησία λιγότερο βαριά προκειμένου να μην υπάρχει καθόλου κινητικότητα και να ελαχιστοποιείται ο πόνος. Η αναισθησία γίνεται ενδοφλέβια με 2-4 mg μιδαζολδάμης ανάλογα με το σωματικό βάρος και η αναλγησία με φεντανίλη 0.025-0.05mg, η συνέχιση της αναισθησίας γίνεται με συνεχόμενη χορήγηση προποφόλης σε δοσολογία 5mg/kg/h με μεγάλη προσοχή και συνεχή επιτήρηση. Μια επιπλέον ποσότητα φεντανίλης της τάξης των 0.025-0.05mg χορηγείται στην αρχή της εφαρμογής των ραδιοσυχνοτήτων. Λόγω της ισχυρής νάρκωσης απαιτείται χορήγηση οξυγόνου. Η φύση της βαθιάς νάρκωσης είναι τέτοια που απαιτεί πολύ εξειδικευμένο προσωπικό με τουλάχιστον έναν έμπειρο ηλεκτροφυσιολόγο, δυο νοσοκόμες και υπερσύγχρονο εξοπλισμό. [36]

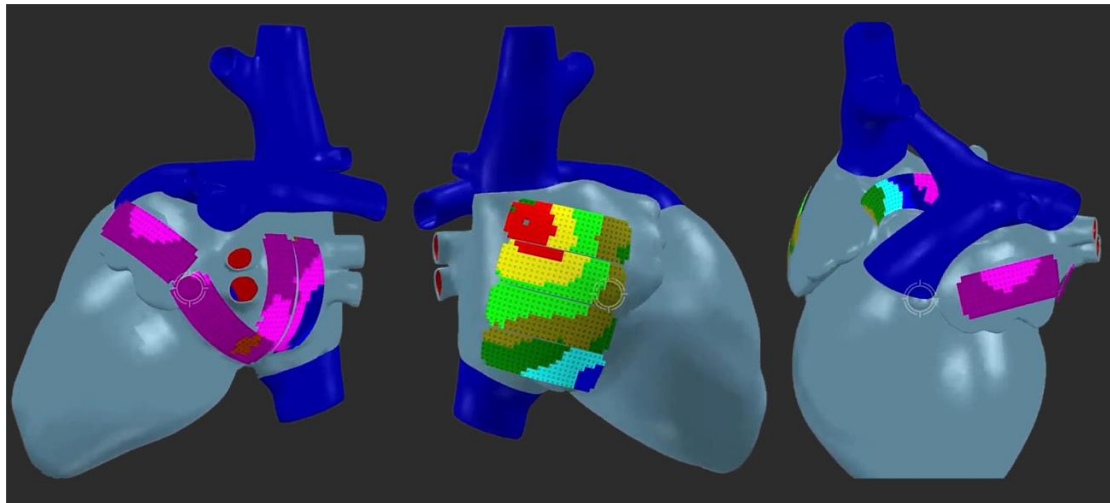
Τον Σεπτέμβρη του 2015 παρουσιάστηκε από τους Yaksh και van der Does νέα μέθοδος για υψηλής ευκρίνειας χαρτογράφηση που υποδεικνύει την πηγή προέλευσης της αρρυθμίας σε περίπου 9 λεπτά με την χρήση αποτελεσμάτων από 1728 σημεία της καρδιάς κατά τη διάρκεια επέμβασης ανοιχτής καρδιάς. Αυτή η μέθοδος μπορεί μελλοντικά να αποτελέσει βάση για στοχευμένη ατομική θεραπεία και είναι μέσο εντοπισμού της θέσης προέλευσης της αρρυθμίας. Η διαδικασία περιλαμβάνει την τοποθέτηση βηματοδότη πριν την έναρξη της κυκλοφορίας του αίματος έξω από το σώμα και μετά τον αρτηριακό σωληνισμό και τοποθέτηση ηλεκτροδίου αναφοράς στο θώρακα, στη συνέχεια αν δεν είναι εμφανής ο κολπικός πτερυγισμός γίνεται τεχνητός με τη βοήθεια διπολικού ηλεκτροδίου με σκοπό ο καρδιακός ρυθμός να γίνει 200 παλμοί ανά λεπτό ή 400 παλμοί ανά λεπτό αν η τεχνητή πρόκληση είναι δύσκολη. Η όλη διάταξη της χαρτογράφησης περιλαμβάνει διάταξη από συστοιχία 192 μονοπολικών ηλεκτροδίων τα οποία προσαρμόζονται σε σπάτουλα την οποία χειρίζεται ο γιατρός. Προοδευτικά χαρτογραφείται όλος ο δεξιός κόλπος με την

βοήθεια επιπλέον επεξεργασίας από ειδικό λογισμικό. Υπάρχουν τρία κανάλια στην οθόνη που δείχνουν το ηλεκτροκαρδιογράφημα που προκύπτει από μετρήσεις στην επιφάνεια, το σήμα αναφοράς και ένα σήμα πλάτους 1mV με διάρκεια παλμού 1000ms. Όλα τα σήματα ενισχύονται με ενισχυτή κέρδους τάσης 1000, φιλτράρονται με φίλτρο που επιτρέπει διέλευση ανάμεσα στα 0.5-400Hz, δειγματοληπτούνται με συχνότητα 1 kHz, μετατρέπονται από αναλογικό σε ψηφιακό σήμα (16 bits) και αποθηκεύονται αυτόματα. Μέσω αυτών των παραγόντων και του λογισμικού μετράται η ταχύτητα διάδοσης των κυμάτων [cm/s] στην φυσιολογική διέγερση και στον περυγισμό, το πλήθος των κυμάτων [cm²/s] και το μέγεθος του μπλοκαρίσματος της διάδοσης[%]. Ο τρόπος εντοπισμού της κρίσιμης περιοχής γίνεται μέσω των κυμάτων που μετρώνται στην καθεμία, σε περιπτώσεις περυγισμού τα κύματα είναι περισσότερα και συναντώνται μεγαλύτερες ανωμαλίες στην διάδοση της διέγερσης. Στην εικόνα 3.3 φαίνεται ο τύπος ηλεκτροδίου που χρησιμοποιήθηκε.

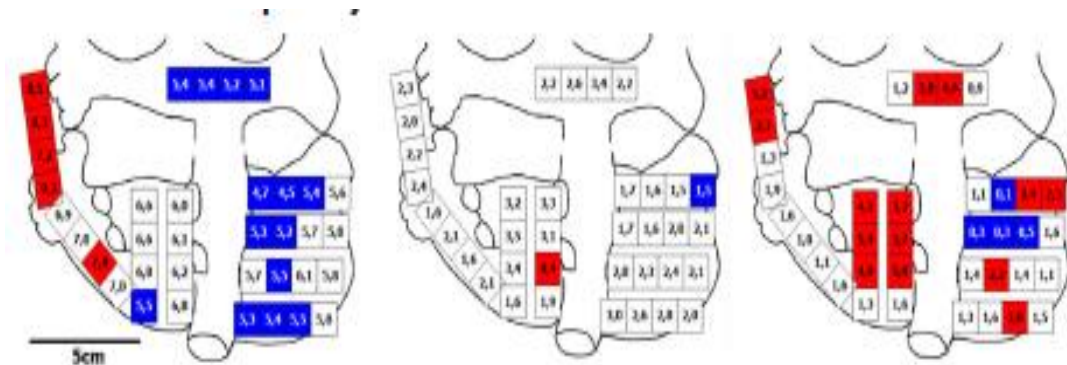


Εικόνα 3.3 : Ηλεκτρόδιο Σφικτήρας

Στην εικόνα 3.4 η τοποθεσία των ηλεκτροδίων στην καρδιά και στην εικόνα 3.5 ένα παράδειγμα αποτελέσματος στην οθόνη όπου με κόκκινο χρώμα παρουσιάζονται οι περιοχές με πρόβλημα και οι ευαίσθητες περιοχές που παρουσιάζουν μεγάλα αποτελέσματα στα μετρούμενα μεγέθη, με λευκό οι ουδέτερες και με μπλε αυτές με χαμηλά ποσοστά εμφάνισης των μετρούμενων μεγεθών. [37]



Εικόνα 3.4: Τοποθεσία ηλεκτροδίων στην καρδιά



Εικόνα 3.5: Αποτέλεσμα χαρτογράφησης στην οθόνη

Σε ασθενείς με μακροχρόνιο και επαναλαμβανόμενο κολλικό περυσιμό προκειμένου να επιτευχθεί η χαρτογράφηση και η εκτομή χρειάζεται σταθερός καρδιακός ρυθμός έτσι αναπτύχθηκε μέθοδος το 2016 που εξασφαλίζει χαρτογράφηση υψηλής ευκρίνειας του ενδοκαρδίου και του περικαρδίου ταυτόχρονα. Για την χαρτογράφηση χρησιμοποιείται συσκευή σαν σφικτήρας που απαρτίζεται από 2 λεπτές στρογγυλεμένες σπάτουλες από ανοξείδωτο ατσάλι και από 2 ίδιες συστοιχίες 8x16 ηλεκτροδίων με διάμετρο 0.65mm και απόσταση 2mm μεταξύ τους. Η συνολική έκταση μυοκαρδίου που μπορεί να χαρτογραφηθεί είναι 4.20cm². Μετά την ηπαρινοποίηση και την τοποθέτηση αρτηριακού σωλήνα εισάγεται το ένα μέρος της συσκευής και στη συνέχεια γίνεται η κυκλοφορία του αίματος έξω από το σώμα. Στη συνέχεια εισάγεται και το δεύτερο μέρος και σφίγγουν οι σπάτουλες προκειμένου να υπάρχει καλή επαφή ανάμεσα στα ηλεκτρόδια και να είναι βέβαιο ότι τα ηλεκτρόδια καταγράφουν τα ίδια σημεία. Αυτή η τεχνική μπορεί να βοηθήσει στην υποστήριξη της εκτομής και στην βελτίωση της εξατομικευμένης διάγνωσης και αντιμετώπισης. [38]

Ο καθιερωμένος τρόπος διάγνωσης του συνδρόμου Brugada είναι η αξιολόγηση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος και η εξέταση παραγόντων όπως η κληρονομικότητα, η εμφάνιση ηλεκτροκαρδιογραφήματος τύπου 1 σε πάνω από ένα

άτομο της οικογένειας, η αυθόρμητη ή προκλητή εμφάνιση αρρυθμιών και η συγκοπή. Τρεις τύποι ηλεκτροκαρδιογραφήματος συνοδεύουν το σύνδρομο αυτό: a) το ηλεκτροκαρδιογράφημα τύπου 1 κατά το οποίο παρατηρείται ανύψωση του τμήματος ST πριν από αρνητικό κύμα T, b) το ηλεκτροκαρδιογράφημα τύπου 2 κατά το οποίο το τμήμα ST ανυψώνεται και το κύμα T είναι θετικό ή διφασικό και c) το ηλεκτροκαρδιογράφημα τύπου 3 κατά το οποίο το τμήμα ST είναι βυθισμένο ή έχει σχήμα σέλας. Από τα τρία είδη μόνο το τύπου 1 είναι ικανό να καταδείξει παθολογική κατάσταση και λαμβάνεται σοβαρά υπόψη από τους ειδικούς.[39]

Υπάρχουν δυο υποθέσεις σχετικά με τον μηχανισμό που συνοδεύει το σύνδρομο αυτό, μια υπόθεση επαναπόλωσης και μια υπόθεση εκπόλωσης. Στην υπόθεση επαναπόλωσης έχουμε την άποψη ότι η επιταχυνόμενη απενεργοποίηση των καναλιών Νατρίου και η υπερίσχυση των καναλιών Καλίου παράγουν ένα βαθμωτό δυναμικό δράσης κατά μήκος της εκροής στην δεξιά κοιλία στην αρχή της επαναπόλωσης. Αυτή η διαβάθμιση ενδεχομένως δημιουργεί επανείσοδο (reentry) στην φάση 2 του δυναμικού. Στην υπόθεση της εκπόλωσης έχουμε την άποψη ότι η καθυστέρηση διάδοσης του δυναμικού και ο διασκορπισμός του κατά την εκροή στην δεξιά κοιλία στο τέλος της κοιλιακής εκπόλωσης οδηγεί σε ανωμαλίες και ταχυαρρυθμίες.[40]

Η δύσκολη διάγνωση και πρόβλεψη της αρρυθμίας αυτής καθιστά ιδιαίτερα δύσκολη την αντιμετώπισή της, επίσης διάφορες ανωμαλίες και μεταλλάξεις έχουν τα ίδια κλινικά αποτελέσματα και ο φαινότυπος του συνδρόμου Brugada συνηθίζεται να μοιάζει με άλλου είδους αρρυθμίας. [41]. Η συμβουλή που δίνουν οι ειδικοί είναι η συστηματική φαρμακευτική αγωγή, η αντιμετώπιση του πυρετού αμέσως και η αποφυγή μιας λίστας από φάρμακα που την κλιμακώνουν με την ελπίδα ότι στο μέλλον θα βρεθεί θεραπεία και κάποιο φάρμακο πιο εξειδικευμένο από τα ήδη υπάρχοντα. [42]. Σε κάποιες περιπτώσεις εκδηλώνεται στους ασθενείς αυτό που λέγεται ηλεκτρική καταιγίδα το οποίο ναί μεν είναι σπάνιο όμως αν εκδηλωθεί επαναλαμβάνεται, μέχρι το 2005 μόνο 12 περιπτώσεις ηλεκτρικής καταιγίδας έχουν καταγραφεί. Η ακριβής προέλευσή της δεν έχει καθοριστεί όμως συνοδεύεται από γρήγορες και αδιάκοπες κοιλιακές αρρυθμίες και μπορεί να προκαλέσει ακόμα και θάνατο σε φαινομενικά υγιείς ανθρώπους.

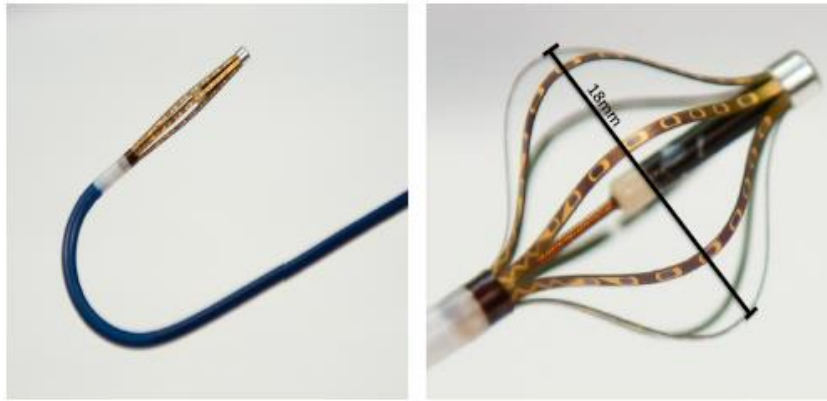
Με αυτά τα δεδομένα οδηγούμαστε στην αναγκαιότητα της χαρτογράφησης των ηλεκτρικών δυναμικών της καρδιάς προκειμένου να κατανοήσουμε σε βάθος τους μηχανισμούς στους οποίους υπακούει φυσιολογικά και παθολογικά.

4. ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΧΑΡΤΟΓΡΑΦΗΣΗΣ

Λόγω της ανάγκης για εκσυγχρονισμό εκτός από βελτιώσεις στον εντοπισμό της διέγερσης έχουν γίνει και βελτιώσεις στις διατάξεις χαρτογράφησης. Το 1999 έγινε μια καταγραφή από τους Schmitt, Ndrepera [43] και τους συνεργάτες τους των καινοτόμων για την εποχή μεθόδων χαρτογράφησης, αντίστοιχη μελέτη πραγματοποιήθηκε και το 2002 από τον Paul Friedman [44] ο οποίος συμπεριέλαβε τις ίδιες τακτικές τόνισε όμως την σπουδαία σημασία που έχει η τοποθέτηση ηλεκτροδίων για την επιτυχημένη αντιμετώπιση των αρρυθμιών. Οι μέθοδοι οι οποίες αναφέρθηκαν και αναλύθηκαν ήταν η μέθοδος με πολυηλεκτρόδια καλαθιού, η ηλεκτρομαγνητική χαρτογράφηση και η χαρτογράφηση χωρίς επαφή.

4.1 ΜΕΘΟΔΟΣ ΜΕ ΠΟΛΥΗΛΕΚΤΡΟΔΙΑ ΚΑΛΑΘΙΟΥ

Η μέθοδος με πολυηλεκτρόδια καλαθιού, εικόνα 4.1, απαρτίζεται από μια σειρά ηλεκτροδίων φτιαγμένα από πλατίνα και ιρίδιο με μήκος 1-2mm, διάμετρο 1mm συνήθως σε σχήμα καλαθιού που κατανέμονται ομοιόμορφα και σε απόσταση 3-10mm το ένα από το άλλο και το μέγεθος του καλαθιού μεταβάλλεται ανάλογα με την έκταση που καλείται να καταγράψει ο χειριστής. Για τον υπολογισμό του μεγέθους του ιστού είναι απαραίτητος ο συνδυασμός της μεθόδου με κάποια διάταξη που υπολογίζει με όσο το δυνατό μεγαλύτερη ακρίβεια την ανατομία της περιοχής ώστε και η επιλογή των καθετήρων να είναι η πιο κατάλληλη. Τα ηλεκτρόδια τοποθετούνται ομοιόμορφα σε δομές υποστήριξης που ονομάζονται σφήνες, είναι φτιαγμένες από νικέλιο και τιτάνιο και έχουν μεγάλη ελαστικότητα, εισάγονται με βοήθεια θηκών διαδερμικά και κατά την εισαγωγή του ηλεκτροδίου στην καρδιά η θήκη απομακρύνεται και το καλάθι επεκτείνεται διασφαλίζοντας την επαφή του ηλεκτροδίου με το ενδοκαρδιακό τοίχωμα. Η σχετική θέση των ηλεκτροδίων και του ενδοκαρδίου υπολογίζεται μέσω φθορίζοντων ουσιών τοποθετημένων σε κάποιες από τις σφήνες. Μπορούν να καταγραφούν δεδομένα από μονοπολικά και διπολικά ηλεκτρόδια ταυτόχρονα, συνολικά τα μονοπολικά ηλεκτρόδια που μπορούν να συλλέξουν δεδομένα είναι 64 ενώ τα διπολικά 32. Συνολικά η διάταξη αποτελείται από έναν υπολογιστή ο οποίος είναι ικανός να αναλύσει ταυτόχρονα δεδομένα που προέρχονται από 32 διπολικά ηλεκτρόδια, 16 διπολικά ή μονοπολικά, ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 ηλεκτροδίων και μετρήσεις πίεσης. Τα αποτελέσματα απεικονίζονται σε οθόνη με δυνατότητα αποθήκευσης και επεξεργασίας. Η χρήση τέτοιου είδους ηλεκτροδίων σε ανθρώπους είναι περιορισμένη παρότι ασφαλής και έχει μειώσει τον χρόνο επέμβασης σε ασθενείς με ταχυκαρδίες. Οι καθετήρες καλαθιού έχουν χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με διπολικά ηλεκτρόδια. Με την βοήθεια υπολογιστή και λαμβάνοντας υπόψη τις σχετικές θέσεις των ηλεκτροδίων που λαμβάνονται μέσω φθοροσκοπίου μπορεί να δημιουργηθεί τρισδιάστατη απεικόνιση των δομών και χάρτης διέγερσης πολλών σημείων ταυτόχρονα που απεικονίζει την διέγερση παθολογικών καταστάσεων.



Εικόνα4.1: Ηλεκτρόδιο τύπου καλαθιού

Παρότι η συμβατική μέθοδος παρουσιάζει πλεονεκτήματα αναφορικά με το φάσμα εφαρμογής η μέθοδος με πολυηλεκτρόδια καλαθιού αποδείχθηκε ανώτερη στην χαρτογράφηση και αξιολόγηση της αφαίρεσης του φράγματος της κοιλίας σε ασθενή με κολπικό περυγισμό αλλά και σε επεμβάσεις ασθενών με κολπικές ταχυκαρδίες και κολπική μαρμαρυγή. Αυτό διότι επιτρέπεται πιο εύκολα η ταυτόχρονη χαρτογράφηση της δεξιάς και της αριστερής καρδιάς. Η αρνητική πλευρά του είδους της χαρτογράφησης αυτής είναι ότι η ανατομία κάποιων κοιλοτήτων της καρδιάς είναι τέτοια που δεν επιτρέπει την χαρτογράφηση όλης της περιοχής. Επίσης η έκταση της περιοχής επηρεάζει την απόσταση της τοποθέτησης των ηλεκτροδίων με αποτέλεσμα να ενδέχεται η χαρτογράφηση να είναι ανακριβής. Τέλος η διάταξη με τις σφήνες που είναι απαραίτητη για την τοποθέτηση των ηλεκτροδίων είναι κάτι που δεν υπάρχει σε ένα συμβατικό εργαστήριο μετρήσεων.

Η διάταξη που χρησιμοποιείται συχνότερα και περιλαμβάνει ηλεκτρόδια τύπου καλαθιού ονομάζεται Rhythmia, αναπτύχθηκε στη Βοστώνη των Ηνωμένων Πολιτειών και υπόσχεται απεικόνιση πληροφοριών από μεγάλο πλήθος ηλεκτροδίων με μεγάλη ευκρίνεια. Η διάταξη αποτελείται από καθετήρα 64^{ov} ηλεκτροδίων στην οποία ενσωματώνεται διάταξη 8 σφηνών κάθε μια απ' τις οποίες έχει 64 ηλεκτρόδια και υπάρχει επιλογή αυτόματης ανίχνευσης χρόνου διέγερσης επιλεγμένων περιοχών χωρίς να είναι απαραίτητη η παρουσία χειριστή. Εφόσον εντοπιστεί η πάσχουσα περιοχή το σύστημα έχει την δυνατότητα να εφαρμόσει ραδιοσυχνότητες προκειμένου να απομονωθεί ο ιστός που ευθύνεται για την κάθε αρρυθμία.

Το ποσό της ραδιοσυχνότητας όμως που αρκεί για την εκτομή διαφέρει ανάλογα τον ιστό, για παράδειγμα κατά την απομόνωση της πνευμονικής φλέβας καθώς έκτοπη δραστηριότητα σε αυτή φαίνεται να ευθύνεται για κολπικό περυγισμό η εκτομή γίνεται είτε κατευθείαν στον ιστό της είτε ιδανικά στο άκρο της αποσύνδεσης της φλέβας στο οστό. Το 2000 [45] έγινε προσπάθεια υπολογισμού της ραδιοσυχνότητας που χρειάζεται για την εκτομή του οστού, μέσα από αγγειογραφία ορίστηκε η έκταση της περιοχής εκτομής η οποία πραγματοποιήθηκε μέσω δοκιμών. Το ηλεκτρόδιο ήταν εξοπλισμένο με θερμοστοιχεία και είχε δυνατότητα διαβίβασης μέχρι 25-30W για 30-60sec. Το αποτέλεσμα ήταν ότι η ενέργεια εξαρτάται από την

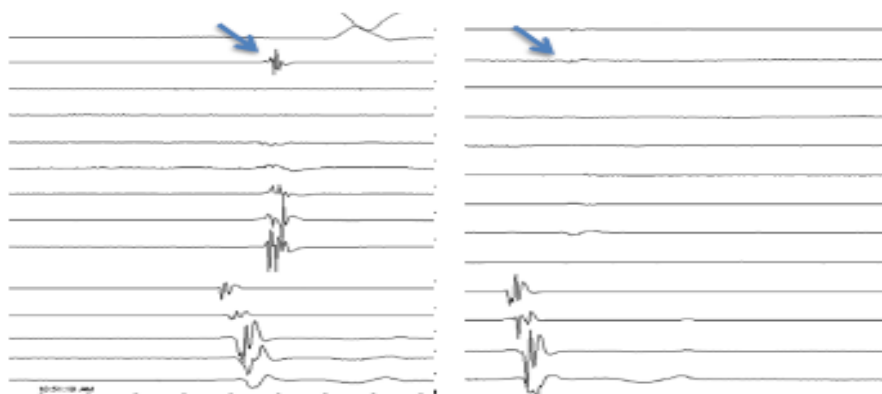
έκταση του ιστού και η εκτομή του βοηθά στην αποφυγή των επιπλοκών και της επανεμφάνισης της αρρυθμίας.

Το 2015 οι Anter και Tschabrunn [46] χρησιμοποίησαν το Rhythmia για την απομόνωση της πνευμονικής φλέβας. Στην έρευνα συμμετείχαν 12 ασθενείς που έπασχαν είτε από παροξυσμικό είτε επαναλαμβανόμενο κολπικό πτερυγισμό. Πριν την έναρξη της έρευνας χορηγήθηκαν στους ασθενείς αντιαρρυθμικά φάρμακα για περίπου 4 εβδομάδες και για παραπάνω από ένα μήνα αντιπηκτικά. Στον δεξιό κόλπο της καρδιάς τοποθετήθηκε καθετήρας υπερήχων 8-F AcuNav, δυο διαγνωστικοί δεκαπολικοί καθετήρες τοποθετήθηκαν στον στεφανιαίο κόλπο και στον προσθιοπλευρικό δεξιό κόλπο και τέλος μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη χορηγήθηκε πριν τις διατρήσεις για να διατηρηθεί ο χρόνος πήξης στα 300-400sec. Το σύστημα που χρησιμοποιήθηκε αποτελούνταν από 8 σφήνες καθεμία από τις οποίες περιείχε 8 ηλεκτρόδια, η επιφάνεια του κάθε ηλεκτροδίου ήταν 0.4mm και από κέντρο σε κέντρο τα ηλεκτρόδια απείχαν μεταξύ τους 2.5mm, το καλάθι είχε την δυνατότητα μεταβολής της διαμέτρου του από 18mm μέχρι 22mm. Το ηλεκτρόδιο σχήματος καλαθιού προωθήθηκε στο αριστερό ενδοκάρδιο μέσω ειδικής θήκης και χρησιμοποιήθηκε για κατασκευή ηλεκτροανατομικού κελύφους του αριστερού ενδοκαρδίου συμπεριλαμβάνοντας την διασταύρωση με την πνευμονική φλέβα. Πριν την έναρξη της διαδικασίας εκτιμήθηκε η ανατομία της περιοχής και απεικονίστηκε σε χάρτη. Στην συνέχεια καθετήρας λάσο διαμέτρου 15-25mm και τοποθετήθηκε στο αριστερό ενδοκάρδιο σε απόσταση τουλάχιστον 1-2mm από οποιοδήποτε άλλο ηλεκτρόδιο, αυτός ο τύπος καθετήρα αποτελείται από 20 ηλεκτρόδια. Τα δεδομένα από τα ηλεκτρόδια τύπου καλαθιού και το ηλεκτρόδιο τύπου λάσο καταγράφηκαν για 15 sec. Μετά τα 15 sec ο καθετήρας λάσο αντικαταστάθηκε με καθετήρα αποκοπής ο οποίος σε επιλεγμένες περιοχές μετέφερε ενέργεια 20-40W για 20-30 sec αυτό γιατί έπρεπε να ξεπεράσει την αντίσταση των 5-10Ω που έχει περίπου ο ιστός προκειμένου να γίνει επιτυχής «απονέκρωση» του ιστού που προκαλεί τη δυσλειτουργία. Τα δεδομένα που λαμβάνονταν από κάθε ηλεκτρόδιο φιλτράρονταν σε 30-500Hz με φίλτρο εγκοπής 50Hz και μεταβιβάστηκαν σε υπολογιστή για περαιτέρω επεξεργασία. Σκοπός ήταν η σύγκριση των δεδομένων που αποκτήθηκαν από τον καθετήρα καλαθιού και από τον καθετήρα τύπου λάσο. Εικόνα 4.2



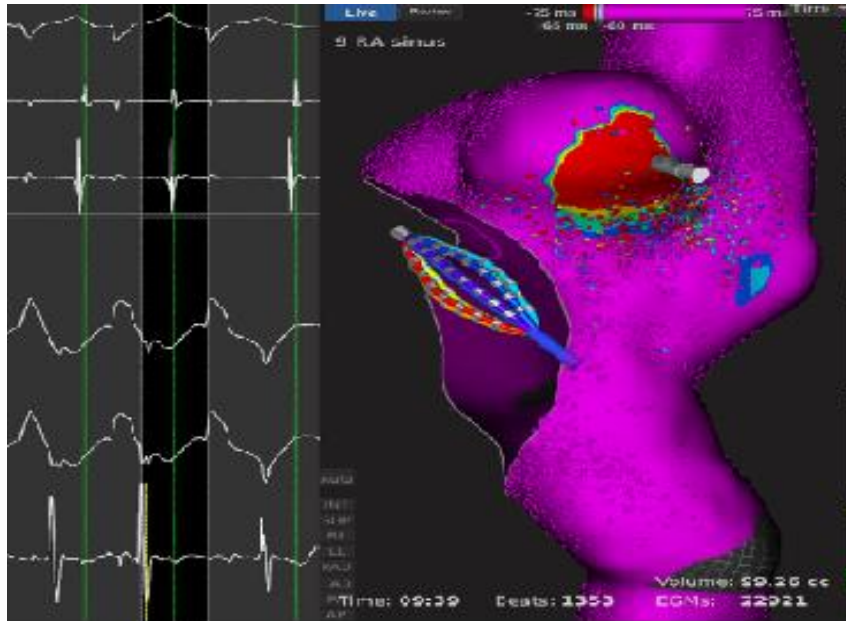
Εικόνα 4.2: Καθετήρας τύπου λάσο

Τα περισσότερα ευρήματα συμφωνούσαν μεταξύ τους όμως μετά την εκτομή τα ηλεκτρόδια καλαθιού εντόπιζαν δυναμικά τα οποία τα άλλα ηλεκτρόδια δεν μπορούσαν, αυτά τα σήματα ήταν χαμηλής συχνότητας και κάποια από αυτά είναι δυναμικά τα οποία προέρχονται από γειτονικούς ιστούς. Ο λόγος που τα ηλεκτρόδια αυτά έχουν τέτοια ευαισθησία είναι ότι έχουν μικρότερη διάμετρο, τοποθετούνται πιο κοντά το ένα με το άλλο έτσι το ένα δεν ακυρώνει το άλλο. Τα ηλεκτρόδια καλαθιού παρουσιάζουν επίσης καλύτερα αποτελέσματα στον εντοπισμό ουλών αλλά και ιστού που έχει υποστεί επιτυχή εκτομή. Στην εικόνα 4.3 δίνω ένα παράδειγμα του αποτελέσματος της καταγραφής στην οθόνη του υπολογιστή, αριστερά με ηλεκτρόδια καλαθιού δεξιά με τύπου λάσο.



Εικόνα 4.3: Απεικόνιση διέγερσης

Το σύστημα Rhythmia χρησιμοποιήθηκε από τους Hilbert και Kosiuk το 2015 [47] σε καρδιές γουρουνιού προκειμένου να αποδείξουν την χρησιμότητα του καταγραφικού αυτού συστήματος σε πειραματικές μελέτες και στην επισκόπηση ολόκληρης της καρδιάς. Στην μελέτη τους χρησιμοποίησαν δεκαπέντε γουρούνια βάρους 45-77 κιλών σε αναισθησία τα οποία ανέπνεαν με μηχανική υποβοήθηση και λαμβάνονταν μετρήσεις της θερμοκρασίας του σώματος. Σε όλα χορηγήθηκε ατροπίνη 0.02mg/kg, μιδαζολάμη 0.5mg/kg και κεταμίνη 15mg/kg ενώ για την ευκολότερη τοποθέτηση του συστήματος για την αναπνοή τους χορηγήθηκε προποφόλη 4mg/kg. Τέλος τους χορηγήθηκε παυσίπονο σε δόση 2μg/kg και δόση συντήρησης 2-4μg/kg ανά μια ώρα. Για την παρακολούθηση της πίεσης διασωληνώθηκε η δεξιά καρωτιδική αρτηρία ενώ η δεξιά και αριστερή μηριαία αρτηρία διασωληνώθηκαν για την τοποθέτηση ηλεκτροδίων. Ένα ηλεκτρόδιο 8-Fr τοποθετήθηκε στον στεφανιαίο κόλπο με καθοδήγηση φθορισμού και ένα ηλεκτρόδιο 6-Fr τοποθετήθηκε αναδρομικά στην αριστερή κοιλική κορυφή για καθοδήγηση. Το σύστημα Rhythmia αποτελούνταν από τα ηλεκτρόδια που περιεγράφηκαν και παραπάνω και έγιναν μετρήσεις από όλες τις κοιλότητες της καρδιάς, από τις πνευμονικές φλέβες. Η εικόνα 4.4 δείχνει το αποτέλεσμα που δίνει το καταγραφικό σύστημα, απεικονίζεται η καρδιά ανατομικά και με χρωματική διαφοροποίηση τα επίπεδα διέγερσης.



Εικόνα 4.4: Παρουσίαση αποτελεσμάτων με χρήση Rhythmia

Η διαφορά με την ανθρώπινη καρδιά είναι στο ότι μοιάζει παραπάνω με το κλασικό σχήμα καρδιάς και όχι με το τραπεζοειδές που είναι στην πραγματικότητα η ανθρώπινη καρδιά, επιπλέον παρουσιάζει μια στροφή 60 μοιρών περίπου. Η πίσω επιφάνεια είναι προσαρμοσμένη στο διάφραγμα ενώ η μπροστά ακουμπάει στο στέρνο, το μυοκάρδιο είναι πιο σκληρό και οι κόλποι είναι μικρότεροι σε μέγεθος. Παρά τις διαφορές στην ανατομία της καρδιάς του γουρουνιού με αυτής του ανθρώπου το συμπέρασμα στο οποίο κατέληξαν είναι ότι αποτελεί μεγάλη βοήθεια και αξιόπιστη επιλογή σε πειραματικές διαδικασίες καθώς μπορούν επιμέρους δομές να προσεγγιστούν με ακρίβεια, η διάπλαση έχει την απαραίτητη πολυπλοκότητα για να μπορεί η διαδικασία να μεταφερθεί στον άνθρωπο και οι διαφορές είναι σαφώς καθορισμένες.

Εκτός από τις περιπτώσεις του κολπικού πτερυγισμού το σύστημα Rhythmia έχει χρησιμοποιηθεί και στην εκτομή ιστού από τον φλεβόκομβο και την υψηλής ευκρίνειας χαρτογράφηση της ενδοκαρδιακής και περικαρδιακής αγωγής στην περίπτωση της φλεβοκομβικής ταχυκαρδίας. Πριν την δοκιμή σε ανθρώπους έγινε πειραματική διαδικασία και χαρτογράφηση σε ζώα [48] η οποία εγκρίθηκε από επιτροπή για την προστασία των ζώων από το πανεπιστήμιο του Leipzig. Πριν την έναρξη της διαδικασίας χορηγήθηκε σε όλα τα ζώα ατροπίνη 0.02mg/kg μιδαζολδάμη 0.5mg/kg και κεταμίνη 15mg/kg, 4mg/kg ενδοφλέβιας προποφόλης και λήφθηκαν μέτρα για την παρακολούθηση της θερμοκρασίας του σώματος. Για την ελάφρυνση του πόνου χορηγήθηκε 2μg/kg φεντανίλ στην αρχή της διαδικασίας και δόση συντήρησης 2-4μg/kg/h ανάλογα το σωματικό βάρος. Για την διευκόλυνση της διαδικασίας διασωληνώθηκε η καρωτιδική αρτηρία για την παρακολούθηση της πίεσης του αίματος, στην μηριαία αρτηρία τοποθετήθηκαν υποδοχείς ηλεκτροδίων, στον στεφανιαίο κόλπο τοποθετήθηκε εξαπολικός καθετήρας για την υποβοήθηση του

φθορισμού και πίσω από την κορυφή της αριστερής κοιλίας τοποθετήθηκε άλλος ένας όμοιος καθετήρας για ανατομική υποβοήθηση και εξασφάλιση παλμού σε περίπτωση επιπλοκής.

Η διαδικασία της χαρτογράφησης του δεξιού κόλπου πραγματοποιήθηκε με καθετήρα τύπου καλαθιού διαμέτρου 18cm με συνολικά 64 ηλεκτρόδια (8 καθετήρες x 8 ηλεκτρόδια ανά καθετήρα) και η συλλογή των δεδομένων έγινε αυτόματα μέσω προεπιλεγμένων καναλιών από τον χειριστή, υπάρχει η δυνατότητα χρήσης στρεφόμενου ηλεκτροδίου που βοηθά στην αξιολόγηση μεγαλύτερης επιφάνειας ενδιαφέροντος. Οι παλμοί που θεωρούνται χρήσιμοι και που από αυτούς αντλούνται τα δεδομένα είναι αυτοί οι οποίοι παρουσιάζουν λογικό σταθερό εύρος, έχουν σταθερότητα στα ηλεκτρόδια σε όλη την διάρκεια του παλμού και τα αποτελέσματα των ηλεκτροδίων που δέχονται διπλά δυναμικά αξιολογούνται βάσει των γειτονικών τους ηλεκτροδίων. Τέλος τα εξωτερικά ηλεκτρόδια χρησιμοποιούνται για την σκιαγράφιση της ανατομίας. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τις διάφορες χαρτογραφήσεις του φλεβοκομβικού ρυθμού αξιολογούνται βάσει της τοποθεσίας EAS (Early activation site) του πρώτου ηλεκτροδίου που θα εντοπίσει διέγερση QS, και της τοποθεσίας του ξεσπάσματος του κόλπου SBO (Sinus break-out) που βρίσκεται στην τοποθεσία του πρώτου ηλεκτροδίου που θα εντοπίσει RS.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα ο μέσος χρόνος διάρκειας ενός παλμού ήταν 660ms και ο μέσος χρόνος ανάκτησης δεδομένων 11.31 min κατά τον οποίο λήφθηκαν 8.078 δεδομένα. Λόγω του ότι ο φλεβοκόμβος είναι πολύπλοκη τρισδιάστατη δομή η χαρτογράφηση του περικαρδίου είναι απαραίτητο συμπλήρωμα για την ολοκλήρωση της εικόνας. Λόγω της φύσης της αρρυθμίας αυτής χρειάζεται να γίνει εκτομή σε μεγάλη περιοχή περίπου 12 x 19 mm με χρήση καθετήρων με άκρη 8mm προκειμένου να αλλοιωθεί όχι μόνο ο ιστός γύρω από το EAS πράγμα που καθιστά την επιτυχία της εκτομής δύσκολη με ποσοστό επιτυχίας 75% και επανεμφάνισης 27%.

Μόλις το 2016 έγινε η πρώτη αυτοματοποιημένη υψηλής ευκρίνειας ηλεκτροανατομική χαρτογράφηση σε ανθρώπινο οργανισμό [49] με χρήση του Rhythmia προκειμένου να αποσαφηνιστεί αν μπορεί να γίνει αποτελεσματική εκτομή σε ανθρώπινο ιστό σε διάφορες ασθένειες και όχι μόνο σε κολπικό πτερυγισμό. Έγινε δοκιμή σε 23 ασθενείς όλοι εκ των οποίων υποβλήθηκαν σε βαθιά νάρκωση, τοποθετήθηκε καθετήρας για την παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης στην δεξιά κοιλία και καθετήρας στον στεφανιαίο κόλπο για τον ίδιο λόγο. Το σύστημα Rhythmia έχει περιγράψει πάλι, αποτελείται πάλι από 64 ηλεκτρόδια συνολικά που εδώ απέχουν 2.5mm λόγω μεγέθους του ιστού. Οι παλμοί εκ των οποίων λαμβάνονται τα δεδομένα παρουσιάζουν σταθερό ρυθμό, με σωστή χρονική διάρκεια σύμφωνα με το ηλεκτρόδιο αναφοράς και σταθερότητα στο εύρος. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι σε μικρό χρονικό διάστημα μπορεί να απεικονιστεί η καρδιακή διέγερση με πολύ μεγάλη ακρίβεια κατά τη διάρκεια διάφορων ανωμαλιών όπως ο κολπικός πτερυγισμός, η εκτοπική κολπική ταχυκαρδία, η κολπική ταχυκαρδία επανεισόδου είτε εξαρτώμενη από μικρό επιπλέον κομμάτι ιστού είτε όχι.

Τα στοιχεία του χάρτη λαμβάνονται σε χρόνο 6.43 λεπτά κατά μέσο όρο με χρόνο 4 λεπτά περίπου για μισό χάρτη και 9 για ολόκληρο. Κατά τη διάρκεια της χαρτογράφησης λήφθηκαν 3.236 στοιχεία αυτόματα χωρίς να χρειαστεί ανθρώπινη παρέμβαση. Ανάλογα με την περιοχή που σκιαγραφόταν πιο έντονα μπορούσε ο χειριστής να ξέρει σε ποια περιοχή γίνεται η δυσλειτουργία και κατά συνέπεια για ποια αρρυθμία πρόκειται και πως αντιμετωπίζεται. Αυτό που περιόρισε τα συμπεράσματά μας είναι ότι η έρευνα επικεντρώθηκε στην επιτυχή χαρτογράφηση και το οπτικό αποτέλεσμα και όχι στην διαδικασία που ακολουθήθηκε με λεπτομέρεια ή στα κλινικά αποτελέσματα έτσι είναι πολύ νωρίς για να έχουμε τα κατάλληλα δεδομένα για να πούμε αν είναι ανταγωνιστική αυτή η μέθοδος ή όχι, παρόλα αυτά είναι πολλά υποσχόμενη.

Το καταγραφικό σύστημα Rhythmia επιτρέπει την χαρτογράφηση ουλών αν αυτές υπάρχουν στον ιστό της καρδιάς που ίσως ευθύνονται για την εκδήλωση της αρρυθμίας. Αυτές οι ουλές είναι που δημιουργούν και θόρυβο στα σήματα τα οποία καταγράφονται και το μέγεθος του θορύβου εξαρτάται από το μέγεθος της ουλής αλλά και τον τύπο ηλεκτροδίου που χρησιμοποιείται. Ενδεικτικά ένας κλασικός δεκαπολικός καθετήρας καταγράφει θόρυβο πλάτους 0.01mV ενώ ο θόρυβος που καταγράφεται από ηλεκτρόδιο τύπου καλαθιού είναι αρκετά μικρότερος. Ο διαχωρισμός όμως του θορύβου από τα πολύ μικρά σήματα τα οποία όμως είναι ζωτικής σημασίας είναι κάτι δύσκολο που βασίζεται στην εμπειρία του χειριστή και στο αν θα αυξήσει την ευαισθησία των οργάνων. Ένα άλλο θετικό στοιχείο του συστήματος Rhythmia είναι ότι μπορεί να καταγράψει με ευκολία τα δυναμικά των περιοχών που προκαλούνται από επανείσοδο διαμέσω τμήματος ιστού τα οποία παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα δυναμικού τάξης ίσως και μικρότερης των 0.05-0.03mV.

4.2 ΗΛΕΚΤΡΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΧΑΡΤΟΓΡΑΦΗΣΗ ΧΩΡΙΣ ΦΘΟΡΙΖΟΥΣΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

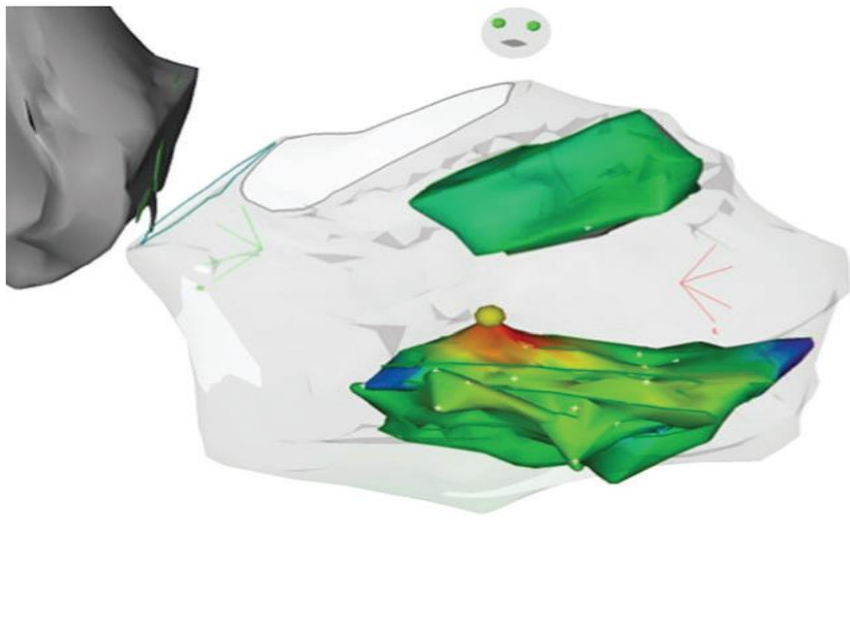
Στον τομέα της η ηλεκτροανατομική χαρτογράφηση έχει αναπτυχθεί τόσο ώστε να δημιουργηθεί μέθοδος που δεν της είναι απαραίτητη η χρήση φθορίζοντων ουσιών. Το σύστημα Carto όπως ονομάζεται επιτρέπει τον εντοπισμό των ηλεκτροδίων με χρήση ηλεκτρομαγνητισμού και τη σύνδεση των ηλεκτρικών χαρακτηριστικών με τα ανατομικά χαρακτηριστικά της περιοχής, ο υπολογιστής σε συνδυασμό με τα δεδομένα που συλλέγονται είναι σε θέση να δημιουργήσει σε πραγματικό χρόνο τρισδιάστατη δομή της περιοχής που χαρτογραφείται, χρωματική διαφοροποίηση των ηλεκτροφυσιολογικών πληροφοριών αλλά και δυνατότητα υπολογισμού του μεγέθους του δυναμικού. Με απλά λόγια η διάταξη περιλαμβάνει συσκευή πρόκλησης μαγνητικού πεδίου αποτελούμενη από τρία πηνία κάτω από τον ασθενή, δυο καθετήρες με αισθητήρα στην άκρη τους εκ των οποίων ο ένας ορίζεται ως αναφοράς και μια μονάδα επεξεργασίας και απεικόνισης. Ο καθετήρας είναι παρόμοιος με τον καθετήρα που χρησιμοποιείται στις συμβατικές μεθόδους έχει άκρη 4mm, ηλεκτρόδια δακτυλίου

2mm και έχει τη δυνατότητα να παράγει ραδιοσυχνότητες. Κατά την μετακίνηση των καθετήρων οι αισθητήρες μεταφέρουν την διαφορά που καταγράφουν στο μαγνητικό πεδίο έτσι υπολογίζεται και η σχετική τους θέση με ακρίβεια 1mm. Η χρωματική κωδικοποίηση διαφέρει ανάλογα με τον χρόνο που διεγείρεται η κάθε περιοχή, με κόκκινο φωτίζονται οι περιοχές που διεγείρονται πρώτες, με μπλε και μωβ οι τελευταίες και με κίτρινο ή πράσινο οι ενδιάμεσες. Ο ένας καθετήρας εμφανίζεται πάντα σαν κουκίδα στην εικόνα που βλέπει ο χειριστής της διάταξης και η δεύτερη χρησιμεύει στην ανίχνευση κίνησης όχι μόνο του ενός καθετήρα ως προς τον άλλο αλλά και την κίνηση ως αποτέλεσμα της κίνησης του ασθενούς. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιήθηκε σε ανθρώπους και ζώα για την οπτικοποίηση των αρρυθμιών, της επαναπόλωσης, της αιμοδυναμικής και της βιωσιμότητας της καρδιάς. Διάφοροι ερευνητές στα θετικά αυτής της μεθόδου ανέφεραν την αποτελεσματικότητα της στην απεικόνιση μεγάλης επιφάνειας με λεπτομέρεια, την τρισδιάστατη απεικόνιση ηλεκτρικής δραστηριότητας, τον εντοπισμό του κρίσιμου σημείου κατά την διαδικασία της αντιμετώπισης του κολπικού πτερυγισμού και την γρήγορη προσαρμογή του χάρτη σε τυχόν αλλαγές στο δυναμικό. Αρνητικό της ηλετροανατομικής χαρτογράφησης είναι ότι ο τρόπος με τον οποίο συλλέγονται τα δεδομένα είναι πιο αργός σε σχέση με άλλες μεθόδους και γι' αυτό το λόγο χρειάζονται αρκετοί παλμοί για να φτιαχτεί έγκυρη απεικόνιση και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις μεγάλων και γρήγορων αλλαγών στο επίπεδο τάσης. Συνήθως το σύστημα Carto χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις κολπικής ταχυκαρδίας και πτερυγισμού, σε κολπική μαρμαρυγή, κοιλιακές ταχυκαρδίες και σε αρρυθμίες επανεισόδου.

Για τις κοιλιακές ταχυκαρδίες ευθύνονται οι μυϊκές ίνες της αριστερής κοιλίας και οι θηλοειδής σε περιπτώσεις αρρυθμίας με ή χωρίς ανατομική ανωμαλία. Η επανείσοδος μπορεί να προκύψει αν οι ασθενείς που πάσχουν από κοιλιακές ταχυκαρδίες εμφανίζουν ουλές στους θηλοειδής μυς. Η δυσκολία που εμφανίζεται όταν πρόκειται να γίνει επέμβαση επιτυχούς εκτομής είναι η περιορισμένη αποτελεσματικότητα στην καταγραφή του παλμού, η συνεχής μεταβολή στην μορφολογία της αρρυθμίας και η δυσκολία στην επίτευξη καλής επαφής μεταξύ του καθετήρα και του μυός, έτσι συχνά χρειάζεται επανάληψη στην διαδικασία. Η δομή της κοιλίας είναι τέτοια που χρειάζεται η «τέταρτη διάσταση», για να επιτευχθεί χρειάζεται ο συνδυασμός της μεθόδου Carto και του υπερηχογραφήματος.

Η τρισδιάστατη χαρτογράφηση πραγματοποιήθηκε σε μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2016 με τον καθετήρα SOUNDSTAR προσαρμοσμένο στο σύστημα Carto. [50]. Τετραπολικός καθετήρας χρησιμοποιήθηκε στην δεξιά κοιλία μέσω της μηριαίας αρτηρίας και καθετήρας εξωτερικής περιμέτρου 35 mm τοποθετήθηκε στην αριστερή κοιλία μέσω του οποίου θα πραγματοποιούνταν η εκτομή. Προκειμένου να πραγματοποιηθεί τεχνητή πρόκληση αρρυθμίας και για την διατήρησή της χορηγήθηκε μείγμα ισοπροτενόλης και ηπαρίνης. Ο καθετήρας SOUNDSTAR τοποθετήθηκε μέσω της μηριαίας αρτηρίας στην δεξιά κοιλία απ' όπου λήφθηκαν δυσδιάστατες εικόνες της αριστερής κοιλίας και στη συνέχεια στράφηκε ωρολογιακά προκειμένου να

χαρτογραφηθεί σφαιρικά η γύρω περιοχή. Από τα ήδη υπάρχοντα ηλεκτρόδια έγινε χαρτογράφηση και απεικόνιση της διέγερσης, η δειγματοληψία έγινε σε χρονικά διαστήματα 500ms και το πλάτος της διέγερσης που εφαρμόστηκε ήταν στο 1mA πάνω από το όριο της διαστολικής τάσης που καταγράφηκε υπό τις συγκεκριμένες συνθήκες. Η ραδιοσυχνότητα 300W εφαρμόστηκε στις περιοχές που εμφάνισαν πρώτες διέγερση πριν την εμφάνιση του συμπλέγματος QRS. Ο τελικός χάρτης διέγερσης είναι στην εικόνα 4.5 και η κίτρινη τελεία αντιπροσωπεύει το σημείο εκτομής, το σημείο δηλαδή που πρώτο εμφανίζει διέγερση στο εσωτερικό και πίσω μέρος του θηλοειδούς μου.



Εικόνα 4.5: Τελικός χάρτης διέγερσης μέσω του Carto

Αυτή η νέα τεχνική επιτρέπει την γρήγορη τρισδιάστατη απεικόνιση ακόμα και των πιο περίπλοκων κοιλιοτήτων του οργανισμού το οποίο είναι εξαιρετικά χρήσιμο για αρρυθμίες που πηγάζουν από πολύπλοκες δομές, έτσι αυξάνεται η ασφάλεια αλλά και η αποτελεσματικότητα της εκτομής πράγμα που οδηγεί την αποφυγή της επανάληψης της επέμβασης.

Ένα δεύτερο σύστημα ηλεκτροανατομικής χαρτογράφησης είναι το EnSite NavX το οποίο χρησιμοποιεί έξι ηλεκτρόδια στο δέρμα με σκοπό την δημιουργία μαγνητικού πεδίου συχνότητας 8kHz έτσι τοποθετημένα ώστε να δημιουργούν άξονες xyz. Ο εντοπισμός των ηλεκτροδίων στο χώρο βασίζεται σε τεχνολογία που επιτρέπει τον υπολογισμό της κλίσης σε σχέση με ηλεκτρόδιο αναφοράς στο σώμα του ασθενούς αυτή η μέθοδος ονομάζεται κλιμάκωση πεδίου κατά την οποία μέσω πολύπλοκων υπολογισμών ξεπερνάται η αντίσταση του σώματος και δημιουργείται αντιπροσωπευτικό μοντέλο 3D. Το πιο σημαντικό πλεονέκτημα της μεθόδου αυτής είναι ότι δεν επηρεάζεται από κινήσεις του ασθενούς κατά τη διάρκεια της επέμβασης καθώς τα ηλεκτρόδια αναφοράς είναι πάνω στο δέρμα και κινούνται μαζί του [51].

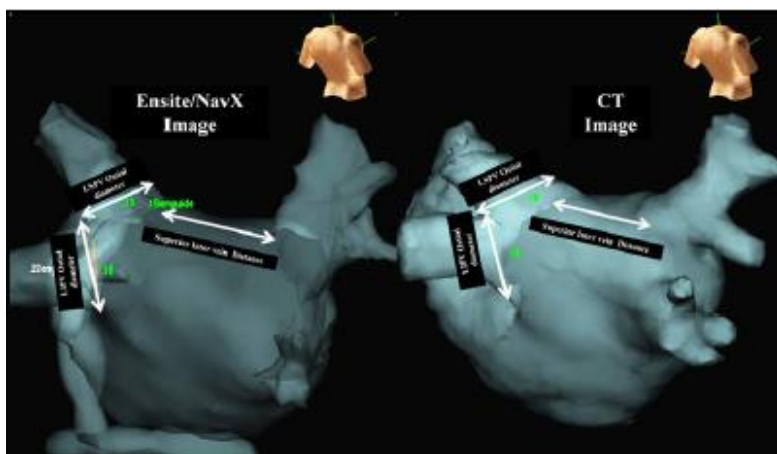
Αυτή η τεχνική μπορεί να χρησιμοποιηθεί με δυο είδους καθετήρες, τους σπειροειδείς και τους καθετήρες πολλών σφηνών.

Το 2011 δημοσιεύθηκε μελέτη [52] στην οποία για την αποφυγή της χρονοβόρας χαρτογράφησης από σημείο σε σημείο δοκιμάστηκε νέος δεκαπολικός σπειροειδής καθετήρας προκειμένου να αποδειχθεί αν μπορεί μέσω αυτού να χαρτογραφηθεί σε υψηλή ανάλυση το αίτιο αρρυθμιών. Στην έρευνα του Jones και του McCready χρησιμοποιήθηκε ο καθετήρας AFocus II καθοδηγούμενος από το σύστημα EnSite NavX με σκοπό την θεραπεία κολπικής ταχυκαρδίας σε 26 ασθενείς. Λόγω της φύσης των σημάτων που παράγονται σε κάποιες αρρυθμίες δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν οποιαδήποτε ηλεκτρόδια, στο παράδειγμα της κολπικής ταχυκαρδίας για παράδειγμα τα σήματα εμφανίζουν χαμηλό πλάτος και χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στην επιλογή των ηλεκτροδίων και της διάταξης καθώς πιο κατάλληλα φαίνεται να είναι τα πολυπολικά ηλεκτρόδια επαφής. Δεν αρκούν όμως αυτά για ολοκληρωμένη εικόνα εφόσον συχνά συνδυάζονται με άλλα όπως για παράδειγμα στην χαρτογράφηση της πνευμονικής φλέβας προτιμώνται τα συμβατικά κυκλικά ηλεκτρόδια.

Η διεξαγωγή της μελέτης πραγματοποιήθηκε υπό γενική αναισθησία ή υπό μέθη ενώ στη μηριαία αρτηρία πραγματοποιήθηκε παρακέντηση για να επιτραπεί όπου χρειαζόταν πρόσβαση με καθετήρα στον αριστερό κόλπο. Αντιπηκτική αγωγή μέσω Ηπαρίνης διατήρησε τον χρόνο πήξης στα 250-350 sec. Το ηλεκτρόδιο αναφοράς τοποθετήθηκε στο δεξιό κόλπο. Ο 20 πολικός καθετήρας AFocus II έχει περιφερική σπειροειδή διαμόρφωση η οποία βοηθάει και στην διαμόρφωση της ανατομίας και στην λεπτομερή χαρτογράφηση του δυναμικού της περιοχής και τοποθετείται στα σημεία ενδιαφέροντος μέσω μακριάς θήκης. Τα σημεία τα οποία χαρτογραφήθηκαν ανατομικά αλλά και ηλεκτρικά ήταν οι κόλποι και οι πνευμονικές φλέβες. Δυο είδη σπειροειδούς καθετήρα χρησιμοποιήθηκαν, στο ένα η απόσταση των ηλεκτροδίων ήταν 7-1-7 mm ενώ στο άλλο είχαν μεγαλύτερη απόσταση 4-4-4 mm, λόγω του διαφορετικού εύρους που μπορούν να καλύψουν τα ηλεκτρόδια έγιναν δέκα διαφορετικές μετρήσεις για να μπορούν τα αποτελέσματα να συγκριθούν.

Το πιο σημαντικό πλεονέκτημα της μεθόδου αυτής κατά την χαρτογράφηση της κολπικής ταχυκαρδίας είναι η γρήγορη απόκτηση των δεδομένων καθώς σε αυτό το είδος αρρυθμίας παρατηρούνται γρήγορες αλλαγές και εξαλείφεται ουσιαστικά η ανάγκη για χαρτογράφηση από σημείο σε σημείο. Δεν προέκυψε καμία απρόσμενη δυσκολία κατά την διαδικασία του χειρισμού των ηλεκτροδίων παρόλα αυτά δεν συγκρίθηκε με καμία άλλη μέθοδο. Οι κύριες εφαρμογές των σπειροειδών καθετήρων είναι η χαρτογράφηση της πνευμονικής φλέβας, η σωστή απεικόνιση αλλαγών του δυναμικού του δεξιού κόλπου στην κολπική ταχυκαρδία και η σωστή απεικόνιση των δυναμικών στον κολπικό πτερυγισμό. Τέλος παρέχει την δυνατότητα τρισδιάστατης απεικόνισης.

Μια δεύτερη παραλλαγή της πλατφόρμας Ensite NavX είναι με τη χρήση ηλεκτροδίων με σφήνες. Στην μελέτη των Koruth και Heist [53] αξιολογήθηκε η χρήση αυτών των καθετήρων σε 40 ασθενείς στους οποίους έγινε επέμβαση για εκτομή κοιλιακού περφυγισμού. Ανακατασκευή της ανατομίας της καρδιάς έγινε μέσω μαγνητικής τομογραφίας και επεξεργασίας σε λογισμικό. Η τομογραφία έγινε μέσω σκάνερ Siemens Sensation πριν την τοποθέτηση των ηλεκτροδίων το οποίο είχε 32 κανάλια και 64 ανιχνευτές με ευθυγράμμιση 0.6mm και υπερδειγματοληψία στον άξονα z ενώ ειδική ουσία που χορηγήθηκε ήταν αυτή που ακολουθούσε το καταγραφικό σύστημα προκειμένου να ανακτηθούν τα απαραίτητα δεδομένα. Σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκε αντιπηκτικό, δημιουργήθηκε οδός πρόσβασης από την μηριαία αρτηρία στην καρδιά και έγιναν διπλές διαφραγματικές διατρήσεις. Η τρισδιάστατη απεικόνιση έγινε με το σύστημα NavX το οποίο επιτρέπει και τον εντοπισμό της σχετικής θέσης των ηλεκτροδίων. Ο καθετήρας με σφήνες αποτελείται από 5 σφήνες σε και καθεμία τα ηλεκτρόδια έχουν απόσταση 4-4-4 mm μεταξύ τους. Καθετήρας τοποθετήθηκε σε όλες τις φλέβες, στο αριστερό κοιλιακό προσάρτημα και εν τέλει σε όλη την αριστερή καρδιά. Μετά την δημιουργία ολόκληρου του μοντέλου της καρδιάς μέσα από μετρήσεις αποστάσεων που προέκυψαν από συνδυασμό των οργάνων ο χειριστής ήταν σε θέση να αξιολογήσει τις οδούς που οδηγούν ή όχι σε παθολογικές καταστάσεις. Στην εικόνα 4.6 φαίνονται οι τρισδιάστατες εικόνες που προκύπτουν από την μαγνητική τομογραφία και το σύστημα NavX.



Εικόνα 4.6 Τρισδιάστατη απεικόνιση καρδιακού μυός

Το κύριο εύρημα της έρευνας ήταν η καταλληλότητα των καθετήρων αυτών για την έγκυρη εκτίμηση των αποστάσεων μεταξύ των επιμέρους δομών, ο διασκορπισμός των επιμέρους ηλεκτροδίων της κάθε σφήνας ήταν αυτός που κατέστησε δυνατή χαρτογράφηση μεγάλης ευκρίνειας καθώς εύκολα εισάγονται σε μικρούς χώρους. Το πρόβλημα με αυτού του είδους τους αισθητήρες είναι το υψηλό τους κόστος.

Τον Οκτώβρη του 2015 οι Romero, Lupercio [54] και οι συνεργάτες τους πραγματοποίησαν συγκριτική μελέτη στην οποία σύγκριναν ηλεκτροανατομικά

συστήματα χαρτογράφησης με την συμβατική μέθοδο χαρτογράφησης με σκοπό να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα των νέων μεθόδων αναφορικά με χρόνους όπως τον συνολικό χρόνο της επέμβασης, το χρόνο φθορισμού, την πολυπλοκότητα της μεθόδου και τα επίπεδα επιτυχίας αλλά και αναφορικά με το χρόνο εκμάθησης και το επίπεδο δυσκολίας που αντιμετωπίζουν οι νέοι χειριστές.

Τα συστήματα Carto και EnSite NavX είναι τα πιο διαδεδομένα συστήματα ηλεκτροανατομικής χαρτογράφησης νέας γενιάς τα οποία έχει αποδειχθεί πως μειώνουν τα επίπεδα έκθεσης σε ραδιενέργεια διατηρώντας όμως υψηλά επίπεδα ανάλυσης απεικόνισης και ακρίβειας κινήσεων πράγμα το οποίο τα καθιστά πρώτη επιλογή στην αντιμετώπιση των αρρυθμιών. Για την μελέτη αυτή ανακλήθηκαν δεδομένα από τη βάση δεδομένων Apollo Advance στην οποία υπήρχαν συγκεντρωμένες αναφορές προηγούμενων επεμβάσεων, για την ακρίβεια ανακτήθηκαν 1398 υποθέσεις στις οποίες χειριστές ήταν μαθητευόμενοι και οι χρόνοι των επιμέρους διεργασιών ήταν σαφώς καταγεγραμμένοι. Για ευκολότερη αξιολόγηση τα δεδομένα αναλύθηκαν ανά κατηγορίες όπως η ηλικία, το φύλλο, η ημερομηνία, η παθολογική κατάσταση του καθενός, η επιτυχία της μεθόδου, οι επιπλοκές, ο χρόνος εφαρμογής ραδιοσυχνότητων, ο συνολικός χρόνος επέμβασης και ο χρόνος εκμάθησης της διαδικασίας. Η κλασική μέθοδος χαρτογράφησης χρησιμοποιήθηκε κυρίως σε περιπτώσεις WRW 92.5% και για AVNRT 78.1%, η ηλεκτροανατομική σε VT στο 94% των περιπτώσεων και αποκλειστικά σε περιπτώσεις κολπικού πτερυγισμού. Η κλασική μέθοδος σημείωσε τα μεγαλύτερα ποσοστά επιτυχίας 94.2%, η μέθοδος Carto 88.2% επιτυχία και η NavX 91.1%. Τα δεδομένα παρουσιάζονται στους παρακάτω δυο πίνακες πρώτα βάσει μεθόδου (Πίνακας 4), ο πίνακας μετά συγκεντρώνει τα ποσοστά επιτυχίας και τον χρόνο της κάθε επιμέρους διεργασίας ενώ φαίνεται και η περίοδος εκμάθησης και το ποσοστό στην καθεμία (Πίνακας 5), τέλος χωρίζονται αναφορικά με το είδος της αρρυθμίας (Πίνακας 6).

	Κλασική μέθοδος	Carto	EnSite NavX
Επιτυχία	94.3 %	91 %	94.2 %
Επιπλοκές	0.4 %	0 %	0.6 %
Διάρκεια επέμβασης	206.6 min	262.4 min	266.1 min
Διάρκεια φθορισμού	26.6 min	28.8 min	26.2 min
Διάρκεια RF	13.6 min	20.9 min	23.1 min

Πίνακας 4: Σύγκριση βάσει μεθόδου

	Επιτυχία	Επιπλοκές	Διάρκεια Επέμβασης	Διάρκεια Φθορισμού	Διάρκεια ραδιοσυχνότητων
Ανδρας	91.1 %	1.4 %	253 min	26.3 min	21.7 min
Γυναίκα	93.3 %	1.1 %	281.8 min	28.9 min	30.3 min
Πρώτο Μέρος Εκπαίδευσης	90.7 %	2 %	265.3 min	28.8 min	25.2 min
Δεύτερο Μέρος Εκπαίδευσης	93.1 %	0.5 %	274.6 min	27 min	24.1 min
Κλασσική Μέθοδος	94.2 %	0.4 %	209.1 min	25.4 min	15.4 min
Carto	88.2 %	1.7 %	349.8 min	30.7 min	37.8 min
EnSite NavX	91.1 %	2.3 %	314.8 min	29.9 min	34.2 min

Πίνακας 5.: Σύγκριση βάσει επιμέρους διεργασιών

	Σύνολο	WPW	AF	AFL	AT	AVNRT	VT
Μέση ηλικία/τιμή	52.3	14.6 %	11.1%	13.1 %	17.8 %	19.5 %	18.7 %
Κλασσική χαρτογράφηση	49.5 %	92.5 %	0 %	57.7 %	27.4 %	78.1 %	4.7 %
Carto	22.2 %	3.7 %	54.3 %	18 %	26.3 %	7.9 %	38 %
EnSite NavX	28.2 %	3.7 %	45.7 %	24.3 %	46.3 %	14 %	57.4 %
Επιτυχία	92%	96.3 %	90.1%	92.6 %	84.2 %	96.8 %	83.7 %
Επιπλοκές	1.2 %	0.7 %	2.5 %	0.4 %	0 %	0.4 %	4.7 %
Διάρκεια Επέμβασης	270 min	272.9 min	432.6 min	210.1 min	305.5 min	191 min	335.1 min
Διάρκεια Φθορισμού	27.9 min	27.3 min	34.6 min	29.1 min	29.7 min	21.7 min	29.5 min
Διάρκεια Ραδιοσυχνότητων	24.5 min	6.7 min	70 min	24 min	20.4 min	7.9 min	32.1 min
Μέσος Αριθμός Βλαβών	29.2	13	84	27	22	12	33

Πίνακας 6: Σύγκριση βάσει ασθένειας

Όπου: [WPW] Σύνδρομο Wolf Parkinson White, [AF] Κολπικός πτερυγισμός, [AFL] Κολπική μαρμαρυγή, [AT] Κολπική ταχυκαρδία, [AVNRT] Κολποκοιλιακή ταχυκαρδία επανεισόδου, [VT] Κοιλιακή ταχυκαρδία

4.3 Χαρτογράφηση χωρίς επαφή

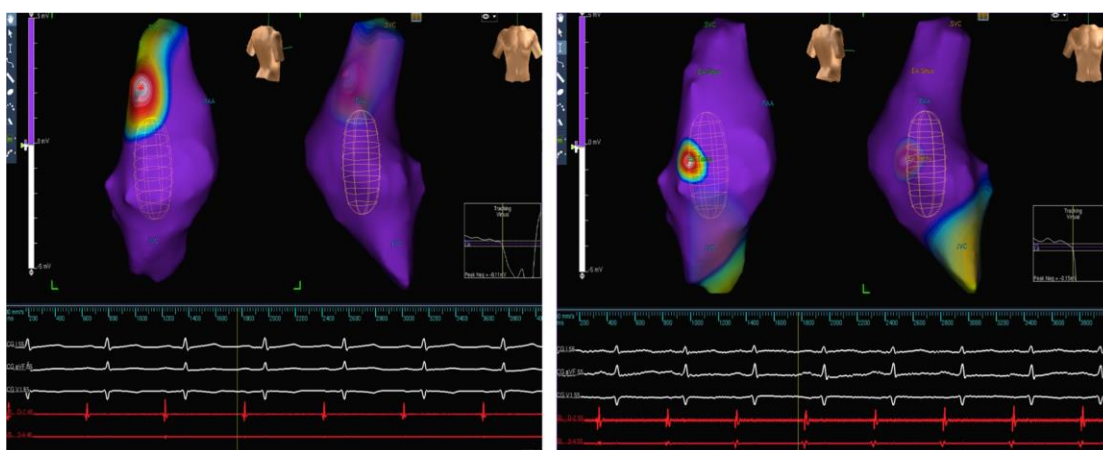
Μια νέα μέθοδος σε σχέση με τις παραδοσιακές που περιλαμβάνει χαρτογράφηση χωρίς επαφή βασίζεται στην αρχή ότι όταν δυο τρισδιάστατες δομές είναι η μια μέσα στην άλλη αν γνωρίζεις το ηλεκτρικό δυναμικό της επιφάνειας της μιας μπορείς να υπολογίσεις βάσει αυτού το δυναμικό επιφάνειας της δεύτερης. Η διάταξη μετρά επίπεδα δυναμικού χωρίς επαφή με το ενδοκάρδιο μέσω ενδοκοιλιακού καθετήρα πολλαπλών ηλεκτροδίων και προτάθηκε από τον Taccardi καθώς τα πολλαπλά ηλεκτρόδια έχουν τη δυνατότητα να καταγράψουν δυναμικό από διάφορα σημεία εντός της κοιλότητας στην οποία τοποθετούνται χωρίς άμεση επαφή, μέσω ειδικών αλγορίθμων γίνεται η αποτίμηση του μεγέθους του δυναμικού του ενδοκαρδιακού τοιχώματος με ανάλυση δεδομένων από χιλιάδες σημεία ταυτόχρονα. Το σύστημα EnSite 3000 έχει αναπτυχθεί στην Μινεσότα για αυτό το είδος της χαρτογράφησης το οποίο εν τάχει αποτελείται από συστοιχία πολυηλεκτροδίων, ένα ειδικά προσαρμοσμένο σύστημα ενισχυτή και ειδική κονσόλα Silicon Graphics η οποία μπορεί να απεικονίσει τρισδιάστατους χάρτες ηλεκτρικής διέγερσης. Το σύστημα είναι σε θέση να επεξεργαστεί δεδομένα που προέρχονται από 3000 ηλεκτρόδια αλλά μέχρι 32 από αυτά μπορούν να απεικονιστούν ταυτόχρονα είτε 2D είτε 3D. Η συστοιχία των πολυηλεκτροδίων απαρτίζεται από μπαλόνια 7.6mL τοποθετημένα σε καθετήρα 9 Γαλλίας γύρω από τον οποίο πλέκονται 64 μεμονωμένα σύρματα διαμέτρου 0.003mm ενώ μέσω τεχνολογίας λέιζερ επιτυγχάνεται μόνωση ανάμεσα τους. Το σύστημα ενίσχυσης περιλαμβάνει 16 υποδοχείς κλασσικών ηλεκτροδίων, 12 κανάλια για ηλεκτρόδια επιφανείας και κανάλια για μέτρηση πίεσης. Οι μετρήσεις γίνονται με σημείο αναφοράς πάνω στον καθετήρα σε απόσταση 16cm από το εκάστοτε μπαλόνι. Μετά την τοποθέτησή τους τα μπαλόνια γεμίζουν με μίγμα. Η σχετική θέση των ηλεκτροδίων ανιχνεύεται ύστερα από εφαρμογή ρεύματος συχνότητας 5.68kHz, το σήμα του εντοπισμού χρησιμεύει στην τρισδιάστατη απεικόνιση του ενδοκαρδίου η οποία επιτυγχάνεται μέσα από επίλυση εξίσωσης Laplace. Η τεχνική αυτή εντοπισμού της σχετικής θέσης χρησιμεύει στην τρισδιάστατη απεικόνιση και στην δημιουργία χάρτη ισοδυναμικών επιφανειών. Όπως είπα και παραπάνω τα δεδομένα που μπορεί να αναλύσει ταυτόχρονα μπορεί να προέρχονται το πολύ από 3000 ηλεκτρόδια, λόγω λοιπόν του μεγάλου όγκου δεδομένων είναι δυνατή αυτή η χρωματική κωδικοποίηση των ισοδυναμικών περιοχών. Η αξιοπιστία της μεθόδου έχει αποδειχθεί πειραματικά και πραγματικά σε περιπτώσεις εκτοπικής κολπικής ταχυκαρδίας και κολπικού πτερυγισμού, σε κολπικό πτερυγισμό και κοιλιακές ταχυκαρδίες.

Το σύστημα EnSite 3000 χρησιμοποιήθηκε το 1999 από τους Gornick και Adler [55] με σκοπό την χαρτογράφηση ολόκληρου του αριστερού κοιλιακού ενδοκαρδίου στη διάρκεια ενός παλμού. Οι εξετάσεις τότε ήταν σε αρχικό στάδιο έτσι τα πειράματα έγιναν In Vivo σε δεκαέξι σκύλους με βάρος κάτω των 25 κιλών. Τους χορηγήθηκε αναισθητικό 18mg/kg και διασωληνώθηκαν αφού τους χορηγήθηκε μίγμα ισοφλουρανίου. Η εγχείρηση πραγματοποιήθηκε εφόσον τους χορηγήθηκε μυοχαλαρωτικό (Ηλεκτρολοχολίνη) και μετά το πέρας της έγινε ευθανασία. Από τα δείγματα που εξετάστηκαν τα 5 χρησιμοποιήθηκαν για την σύγκριση της μεθόδου χωρίς επαφή με την κλασσική χαρτογράφηση. Σε όλα τα ζώα τοποθετήθηκε εισαγωγέας 9F διαδερμικά στην αριστερή μηριαία αρτηρία και 8F στην δεξιά. Στην δεξιά μηριαία μετά την τοποθέτηση του εισαγωγέα τοποθετήθηκε ηλεκτρόδιο 6F με τη δυνατότητα της εκτροπής της άκρης. Στα ζώα τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της νέας μεθόδου η δεξιά εσωτερική σφαγιτιδική φλέβα χρησιμοποιήθηκε για την εισαγωγή βηματοδότησης με σκοπό να χρησιμοποιηθεί ως αναφορά. Στο επόμενο στάδιο έγιναν 4 τομές στο περικάρδιο για την τοποθέτηση ηλεκτροδίων βύθισης κατασκευασμένα από καλώδιο με μόνωση πολυϊμυδίου 0.009 ιντσών με την βοήθεια βελόνας 19-gauge. Η βελόνα προωθήθηκε διαμέσω του μυοκαρδίου μέχρις ότου το αίμα να έχει συνεχή ροή και η βελόνα απομακρύνθηκε αφήνοντας τα ηλεκτρόδια αγκιστρωμένα στην επιφάνεια του ενδοκαρδίου. Στο αριστερό κοιλιακό ενδοκάρδιο προωθήθηκε καθετήρας συστοιχίας και το μπαλόνι στην άκρη διογκώθηκε μέσω αλατόνευρου και ακτίνων x. Ο εντοπιστής του συστήματος χρησιμοποίησε καθετήρα 6F με σκοπό την δημιουργία του περιγράμματος του καρδιακού μυός στην περιοχή ενδιαφέροντος και μετά από μετρήσεις και συγκρίσεις διαπιστώθηκε ότι η μέγιστη απόσταση κατά την οποία μπορεί το ηλεκτρόδιο να καθοδηγηθεί από τον καθοδηγητήρα είναι 50mm. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι νέου τύπου καθετήρες ήταν πολύ κοντά στους συμβατικούς αναφορικά με τους χρόνους ενεργοποίησης και μορφολογικά οπότε και ο χάρτης που παράγεται έχει υψηλή ανάλυση και καλή ποιότητα. Υπήρχαν όμως και παράγοντες που ενδέχεται να δημιουργήσουν προβλήματα όπως η δυσκολία στην τοποθέτηση του καθοδηγητή, η μέγιστη απόσταση ελέγχου, και ο πεπερασμένος αριθμός κορυφών στις οποίες μπορούμε να επισημάνουμε το ενδοκάρδιο.

Η αντιμετώπιση των αρρυθμιών με χρήση καθετήρα σε ένα γενικότερο πλαίσιο συμπεριλαμβάνει την διαβίβαση ραδιοσυχνότητας ίσης με 50 W συνήθως για 60sec ενέργεια η οποία είναι ανεκτή από ασθενή σε μέτρια καταστολή, αυτή η ενέργεια είναι ικανή να προκαλέσει καταστροφή ινών που προκαλούν αρρυθμίες και την μετατροπή τους σε ιστό που δεν διαβιβάζει ηλεκτρική διέγερση. Η τάξη μεγέθους της ενέργειας που μεταβιβάζεται και η μικρή επιφάνεια στην οποία μπορεί να στοχευθεί μέσω των ηλεκτροδίων την καθιστά κατάλληλη για την αντιμετώπιση αρρυθμιών με κεντρική προέλευση ή εκείνων που χρησιμοποιούν ένα μικρό κομμάτι ιστού προκειμένου να διαδοθούν στο μυοκάρδιο. Τέτοιου είδους αρρυθμίες αλλά και παθολογικές καταστάσεις που κατέδειξαν την σπουδαιότητα της μεθόδου του καθετηριασμού και

έγιναν η αφορμή για περαιτέρω ανάπτυξη τους και εφαρμογή σε ευρύ φάσμα καταστάσεων είναι αυτές που προκύπτουν λόγω δευτερεύουσας οδού μεταβίβασης δυναμικού, η κολλοκοιλιακή ταχυκαρδία επανεισόδου και η αποκοπή ενώσεων για τον έλεγχο του καρδιακού ρυθμού στον κολπικό πτερυγισμό. Στον πίνακα 6 συγκεντρώνω τα χαρακτηριστικά των μεθόδων και δείχνω κατά πόσο ισχύουν σε κάθε μέθοδο.

Για την αντιμετώπιση της ακατάλληλης φλεβοκομβικής ταχυκαρδίας έγινε προσπάθεια χαρτογράφησης και εκτομής με συνδυασμό τρισδιάστατης χαρτογράφησης και της ενδοκαρδιακής ηχοκαρδιογραφίας, μέθοδος η οποία μπορεί να εφαρμοστεί σε παροξυσμικές και μη φλεβοκομβικές ταχυκαρδίες. Έχει γίνει προσπάθεια χαρτογράφησης και εκτομής σε ασθενή που υποφέρει από ακατάλληλη φλεβοκομβική ταχυκαρδία που εκδηλώνεται σαν αντίδραση σε ελάχιστη σωματική δραστηριότητα. Η ασθένεια αυτή είναι δύσκολο να αντιμετωπιστεί και χρειάζεται μεγάλη ακρίβεια και καλή γνώση της περιοχής έτσι επέλεξαν το σύστημα Carto με καθετήρα τύπου μπαλονιού που χαρτογραφεί χωρίς επαφή με το ενδοκάρδιο [56]. Ο καθετήρας τοποθετήθηκε μέσω τομής στο δεξί ενδοκάρδιο διαμέσω της δεξιάς μηριαίας αρτηρίας στο ύψος της άνω κοίλης φλέβας. Το μπαλόνι έχει χωρητικότητα 7.5mL, 64 ηλεκτρόδια και γεμίζει με μείγμα σε αναλογία 50/50 από αλάτι και ένα μείγμα αντίθεσης και εν τέλει η απόσταση μεταξύ της διάταξης και του φλεβοκομβού ήταν 4cm. Το ηλεκτρικό σήμα το οποίο ψάχνουμε στην προκειμένη περίπτωση είναι το πρώτο σήμα το οποίο εμφανίζεται στον κόλπο περίπου 20-50ms πριν την έλευση του κύματος P. Η εικόνα που δείχνει το τελικό αποτέλεσμα του χάρτη είναι η εικόνα 4.7 όπου αριστερά είναι κατά τη φυσιολογική λειτουργία και δεξιά κατά τον εντοπισμό του σημείου εκτομής.



Εικόνα 4.7: Τρισδιάστατη απεικόνιση με μέθοδο ηλεκτροδίων καλαθιού

Ανακεφαλαιώνοντας το σύστημα Carto χρησιμοποιεί το μαγνητικό πεδίο που παράγεται από τον αισθητήρα κάτω από το κρεβάτι του ασθενή το οποίο είναι εξοπλισμένο με σπείρες που δημιουργούν μαγνητικό πεδίο. Αυτό το πεδίο είναι που βοηθά στον χωροχρονικό εντοπισμό του καθετήρα που έχει εισαχθεί στον οργανισμό με αναφορά ένα σταθερό σημείο. Αντίστοιχα το NavX εκπέμπει ρεύμα μέσω

επιθεμάτων στο δέρμα του ασθενή που καταγράφουν την τάση και την αντίσταση που εντοπίζει το κάθε ηλεκτρόδιο στο εσωτερικό του σώματος έτσι σε συνδυασμό με το κατάλληλο σημείο αναφοράς και το κατάλληλο υπολογιστικό σύστημα δημιουργείται μια τρισδιάστατη απεικόνιση. Μια διαφορετική προσέγγιση είναι η χαρτογράφηση χωρίς επαφή που έχει την δυνατότητα να απεικονίζει τον καρδιακό θάλαμο σε ένα μόνο χτύπο. Μέσω καθετήρα μπαλονιού αποκτώνται πάνω από 3000 εικονικά ηλεκτρογράμματα και χρησιμοποιώντας την εξίσωση Laplace συγχωνεύονται και ανακατασκευάζονται ηλεκτροφυσιολογικές κυματομορφές και αναπαριστώνται σε τρισδιάστατο χάρτη σε πραγματικό χρόνο. Αυτές οι τεχνικές παρότι καινοτόμες στον τομέα τους και παρότι μειώνουν κατά πολύ τους κινδύνους της κλασσικής μεθόδου έχουν και τα αρνητικά τους σημεία. Στον πίνακα 7 συγκεντρώνω τα χαρακτηριστικά τους.

	Χαρτογράφηση με πολυηλεκτρόδια καλαθιού	Ηλεκτροανατομική χαρτογράφηση	Χαρτογράφηση χωρίς επαφή
Παράλληλη συλλογή δεδομένων	✓	—	✓
Ευκρίνεια χάρτη	Περιορισμένη	Μέτρια	Υψηλή
Μεταβατική χαρτογράφηση αρρυθμίας	✓	—	✓
Μέτρηση διπολικής τάσης	—	✓	—
Κατάδειξη σημείων προς καθετηριασμό	—	✓	✓
Εύρεση κενού σε γραμμική ένωση	—	✓	✓

Πίνακας 7: Χαρακτηριστικά μεθόδων χαρτογράφησης.

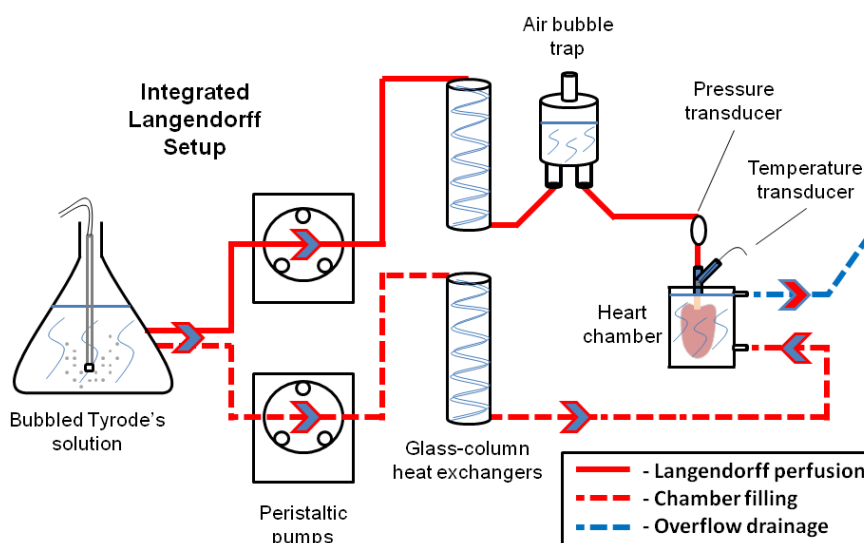
4.4 ΟΠΤΙΚΗ ΧΑΡΤΟΓΡΑΦΗΣΗ

Η οπτική χαρτογράφηση είναι ένα επιπλέον μέσο για να αποδώσουμε την διασπορά της καρδιακής διέγερσης, είναι πολύ εύχρηστη για την χαρτογράφηση της δημιουργίας αλλά και της επανεισόδου της αρρυθμίας ενώ βοηθά και στο σχεδιασμό νέων αντιαρρυθμικών θεραπειών. Εφαρμόζεται σε απομονωμένες καρδιές χωρίς να είναι απαραίτητη η τομή τους οπότε μπορεί να θεωρηθεί ως ένα σημείο και μη επεμβατική μέθοδος καθώς η καρδιά παραμένει ολόκληρη. Το μεγάλο πλεονέκτημα σε σχέση με την κλασσική επεμβατική μέθοδο με ηλεκτρόδια είναι ότι μπορεί να λάβει και να επεξεργαστεί δεδομένα από πολλά σημεία ταυτόχρονα με μεγάλη ακρίβεια και υψηλή ανάλυση και να δείξει την αλληλουχία των γεγονότων που λαμβάνουν χώρα

στον καρδιακό κύκλο. Ένα επιπλέον προσόν αυτής της χαρτογράφησης σε σχέση με την επεμβατική είναι ότι είναι σε θέση να εντοπίσει τους μηχανισμούς της απινίδωσης καθώς τα κύματα που παράγονται από αυτή τη διαδικασία δεν μπορούν να μετρηθούν από τους ενισχυτές που χρησιμοποιούνται στην κλασσική χαρτογράφηση.

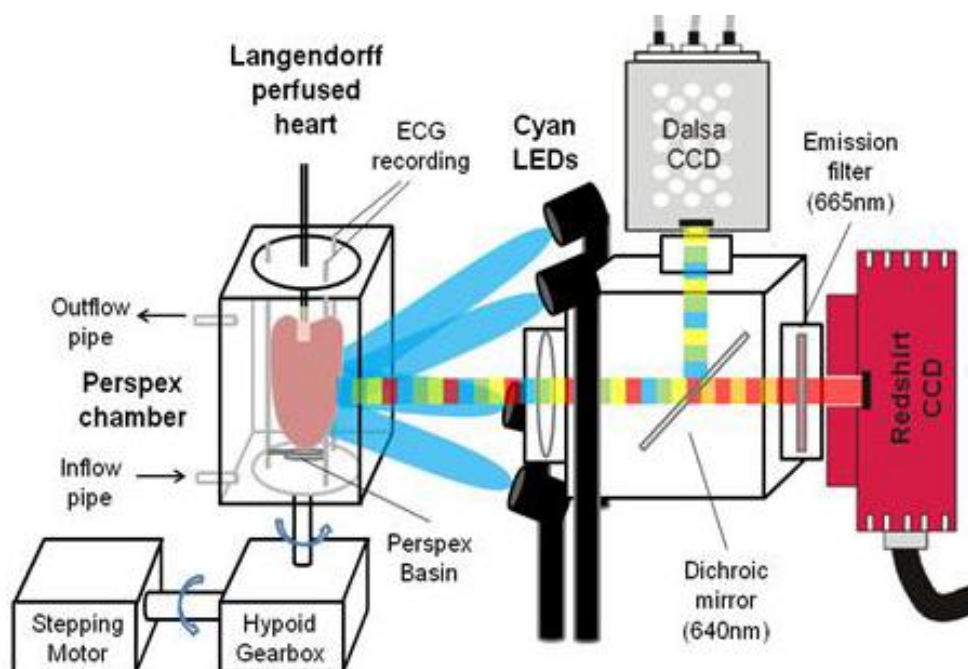
Στην διδακτορική του διατριβή ο Thomas James δημιούργησε νέα μέθοδο πανοραμικής οπτικής χαρτογράφησης σε καρδιές κουνελιών μέσω της οποίας είχε σκοπό να μπορεί να μελετήσει την φυσιολογία της καρδιάς για πολλές ώρες σε θερμοκρασίες υποθερμίας και να εξετάσει την επίδραση της αλληλουχίας της ενεργοποίησης, της επαναπόλωσης και την διασπορά της διάρκειας του δυναμικού στην επιφάνεια της καρδιάς αλλά και τους κόλπους της.

Η υποθερμία είναι μια κατάσταση η οποία μπορεί να προκαλέσει αρρυθμίες στην καρδιά του ανθρώπου, εμφανίζεται σε θερμοκρασίες σώματος κάτω από 28 βαθμούς Κελσίου και η παθοφυσιολογία που οδηγεί σε αυτή την εκδήλωση παραμένει άγνωστη και αντικρούεται στο γεγονός ότι ασθενείς υποβάλλονται σε τεχνητή υποθερμία προκειμένου να επιβιώσουν καρδιακή ανακοπή. Μέσω της διάχυσης του Langendorff είναι δυνατή η τεχνητή υποθερμία, ένα σύστημα διάχυσης σύμφωνα με το πρότυπο του Langendorff αποτελείται από γυάλινη στήλη μέσω της οποίας γίνεται ανταλλαγή θερμότητας, η στήλη αυτή συνδέεται με δοχείο που περιέχει νερό του οποίου η θερμοκρασία ελέγχεται με θερμοστάτη και με μια αντλία, μέσα στο δοχείο τοποθετείται η καρδιά και μέσω της αντλίας το δοχείο γεμίζει με νερό προκαθορισμένης θερμοκρασίας. Αυτή η μέθοδος είναι η μέθοδος συνεχούς πίεσης μέσω της οποίας η υδροστατική πίεση που ασκείται από το νερό στην αορτή κλείνει τις διόδους της εμποδίζοντας την διάχυση να εισέλθει στην αριστερή κοιλία και διοχετεύοντας την στις στεφανιαίες αρτηρίες. Η θερμοκρασία που ορίζεται ο θερμοστάτης καθορίζει και το αν έχουμε τεχνητή υποθερμία (31 °C ή 17 °C) ή όχι (37 °C). Ολοκληρωμένη η διάταξη σύμφωνα βρίσκεται στην εικόνα 4.8.



Εικόνα 4.8 Διάταξη του Langendorff

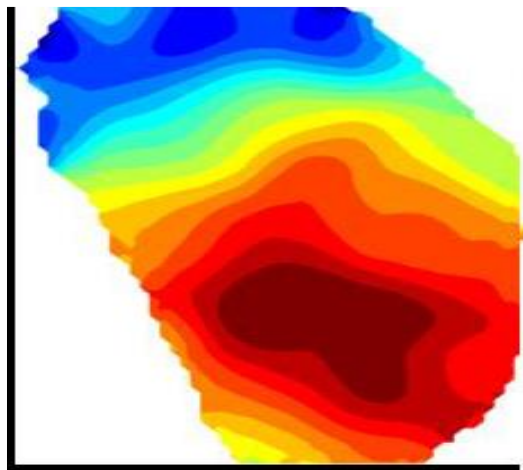
Για την διεξαγωγή της μελέτης χρησιμοποιήθηκαν καρδιές κουνελιών μεταξύ 2.5-3.5 kg τα οποία θανατώθηκαν με ενδοφλέβια ένεση 0.5ml/kg διαλύματος Euthatal το οποίο έχει βάση το πεντοβαρτοβορικό Νάτριο αναμειγμένο με ηπαρίνη. Στη συνέχεια οι καρδιές τοποθετήθηκαν σε ισοτονικό διάλυμα Tyrode και σε περιστρεφόμενο θάλαμο όπου διασωληνώθηκε η αορτή. Μετά την διασωλήνωση στην καρδιά εισάχθηκε διάλυμα Tyrode σε αναλογία, Na^+ 134.5, K^+ 5.0, Ca^{2+} 1.8, Mg^{2+} 1.0, Cl^- 101.8, SO_4^{2-} 1.0, H_2PO_4^- 0.7, HCO_3^- 20, οξικό άλας 20 και γλυκόζη 25, η μονάδα μέτρησης όλων των συστατικών ήταν σε nM. Η υπόλοιπη διάταξη περιλάμβανε μια ευαίσθητη στην τάση βαφή, ένα οπτικό μονοπάτι με συνδυασμό από φίλτρα και φακούς οι οποίοι διοχέτευαν το φως σε φωτοανιχνευτή και έναν φωτοανιχνευτή που μετρούσε τον εκπεμπόμενο φθορισμό. Η βαφή που επιλέχθηκε ήταν η di-4-ANEPPS σε ποσότητα 100μl και η προετοιμασία της καρδιάς έγινε υπό το φως μπλε LED σε μήκος κύματος 480nm. Τα LED φώτιζαν σε συγχρονισμό με τις καταγραφές της κάμερας προκειμένου να μειωθεί η ποσότητα φωτός με το οποίο ερχόταν σε επαφή η καρδιά πριν την έναρξη της χαρτογράφησης. Κατά την έναρξη της διαδικασίας το εκπεμπόμενο φως με μήκος κύματος 630nm συλλεγόταν από φωτογραφικούς φακούς και χωριζόταν μέσω καθρέφτη. Το κομμάτι με το μεγαλύτερο μήκος κύματος διερχόταν από φίλτρο υπερατό στα 665nm και καταγραφόταν από κάμερα που κατέγραφε 80x80 pixels σε ταχύτητα 1000Hz και η κάμερα που κατέγραφε το μικρότερο μήκος κύματος κατέγραφε 256x256 pixels στην ίδια ταχύτητα. Ολοκληρωμένη η διάταξη φαίνεται στην εικόνα 4.9.



Εικόνα 4.9: Διάταξη πειραματικής διαδικασίας

Οι μετρήσεις έγιναν με ασαλένιες μπάρες βουτηγμένες στο διάλυμα του δοχείου. Τα σήματα μετά τη διέλευσή τους από ενισχυτή απεικονίστηκαν σε

παλμογράφο και μέσω ψηφιοποίησης περάστηκαν σε ηλεκτρονικό υπολογιστή. Η εικόνα 4.10 είναι ένα δείγμα του αποτελέσματος που φάνηκε στον υπολογιστή, η εικόνα αναπαριστά την χρωματικά κωδικοποιημένη διέγερση σε ένα τυχαίο σημείο της καρδιάς μια τυχαία χρονική στιγμή.



Εικόνα 4.10: Τυχαία απεικόνιση καρδιακού δυναμικού

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι σημαντικές αλλαγές στο καρδιακό δυναμικό σημειώθηκαν για θερμοκρασία σώματος κάτω από τους 17 βαθμούς Κελσίου. Η μεγάλη έκταση που έχει να διανύσει για να διαδοθεί το δυναμικό σε συνδυασμό με την αργή ταχύτητα διάδοσης λόγω των συνθηκών είναι ο λόγος που επανεισάγονται οι αρρυθμίες, και η ταχύτητα διάδοσης εξαρτάται από την θερμοκρασία έτσι όσο πιο χαμηλή είναι η θερμοκρασία τόσο πιο πιθανό είναι οι αρρυθμίες να αποβούν μοιραίες.

4.5 DOUBLE POTENTIALS-ΕΝΤΟΠΙΣΜΟΣ ΜΗ ΕΠΙΤΥΧΗΜΕΝΗΣ ΕΚΤΟΜΗΣ

Όλες οι συσκευές που χρησιμοποιούνται για εκτομή έχουν την πιθανότητα να μην είναι αποτελεσματικές και έτσι να υπάρξει μονοπάτι διάδοσης ηλεκτρικού δυναμικού που επαναφέρει την αρρυθμία στον ασθενή με πιο δύσκολα σημεία εκτομής την πνευμονική αρτηρία και την στεφανιαία. Κατά την χαρτογράφηση τα διπλά δυναμικά σε μια αποτυχημένη εκτομή εμφανίζονται ως ένα κενό στην διάδοση της ηλεκτρικής διέγερσης. Για την μέτρηση των διπλών δυναμικών χρησιμοποιούνται διπολικά ηλεκτρόδια τα οποία μετράνε την διαφορά δυναμικού ανάμεσα στους δυο ακροδέκτες τους. Διπλό ανιχνεύεται ένα δυναμικό όταν το αυτό διαδίδεται παράλληλα στον άξονα των ηλεκτροδίων, στην ευθεία δηλαδή των δυο ακροδεκτών.

Έγιναν μετρήσεις σε καρδιές καρδιών ζώων για να βρεθεί κενό στην διάδοση του παλμού κατά μήκος του κόλπου και να αξιολογηθεί ένα νέο σύστημα εντοπισμού διπλών δυναμικών. Για αυτό τον λόγο τοποθετήθηκαν 11 ζευγάρια διπολικών ηλεκτροδίων στον κόλπο με μεταξύ τους απόσταση 10mm ενώ 3mm ήταν η απόσταση του κάθε ακροδέκτη ενός ηλεκτροδίου. Ένα έμπλαστρο με υποδοχές ηλεκτροδίων

τοποθετήθηκε γύρω από την περιοχή εκτομής έτσι ώστε τα 11 ηλεκτρόδια να χαρτογραφήσουν κατά μήκος της γραμμής που χρειάζεται εκτομή και άλλα 45 ηλεκτρόδια χρησιμοποιήθηκαν για την χαρτογράφηση της διέγερσης γύρω από την τοποθεσία εκτομής. Μια γεννήτρια παλμών χρησιμοποιήθηκε για διέγερση και ένα μόνιτορ για την οπτικοποίηση της αντίδρασης σε αυτή. Τα σήματα που λήφθηκαν ενισχύθηκαν με κέρδος 500, σε συχνότητα 500 Hz και αποθηκεύτηκαν σε σκληρό δίσκο. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μόνο αυτή η διάταξη είναι ικανή να καταδείξει τα σημεία ανεπιτυχούς εκτομής χωρίς να χρειαστεί να γίνει ολόκληρος ο χάρτης της διέγερσης της καρδιάς. Αυτή η τεχνική μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε καρδιά που πάλλεται κανονικά για εκτομή σε πραγματικό χρόνο, επιτρέπει στον γιατρό να επιβεβαιώσει την επιτυχία της μεθόδου και μειώνει την πιθανότητα να ξαναγίνει επέμβαση στον ασθενή για επανάληψη της διαδικασίας. Στον πίνακα 8 βλέπουμε και την σύγκριση μεταξύ της νέας μεθόδου και της καθιερωμένης. [57]

	Χαρτογράφηση ενεργοποίησης	Χαρτογράφηση διπλών δυναμικών
Καταγραφικό σύστημα	Υποχρεωτικό	Μη Υποχρεωτικό
Ισόχρονοι χάρτες	Υποχρεωτικοί	Μη υποχρεωτικοί
Χρόνος	Χρονοβόρο	Γρήγορο, σε πραγματικό χρόνο
Ηλεκτρόδια	Πολλαπλά	Μόνο κατά μήκος της περιοχής εκτομής

Πίνακας 8: Σύγκριση μεθόδων εντοπισμού ανεπιτυχούς εκτομής

5. ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η εκτομή μέσω χειρουργικής επέμβασης είναι η καθιερωμένη μέθοδος για πάρα πολλά χρόνια προκειμένου να θεραπευθούν αρρυθμίες όμως η επανεμφάνισή τους παρά τις συνεχόμενες βελτιώσεις στις ήδη υπάρχουσες τεχνικές και την συνεχή τεχνολογική πρόοδο έχουν μετατοπίσει το βάρος των ερευνών εδώ και κάποια χρόνια στην ανάπτυξη της καρδιακής μαγνητικής τομογραφίας. Η καρδιακή μαγνητική τομογραφία μπορεί να συνδυαστεί με ήδη υπάρχουσες επεμβατικές μεθόδους και μπορεί να προσφέρει βελτιωμένη ανάλυση και να απεικονίσει σε πραγματικό χρόνο τα γεγονότα που συμβαίνουν κατά τον καρδιακό κύκλο και την ανατομία της εκάστοτε περιοχής.

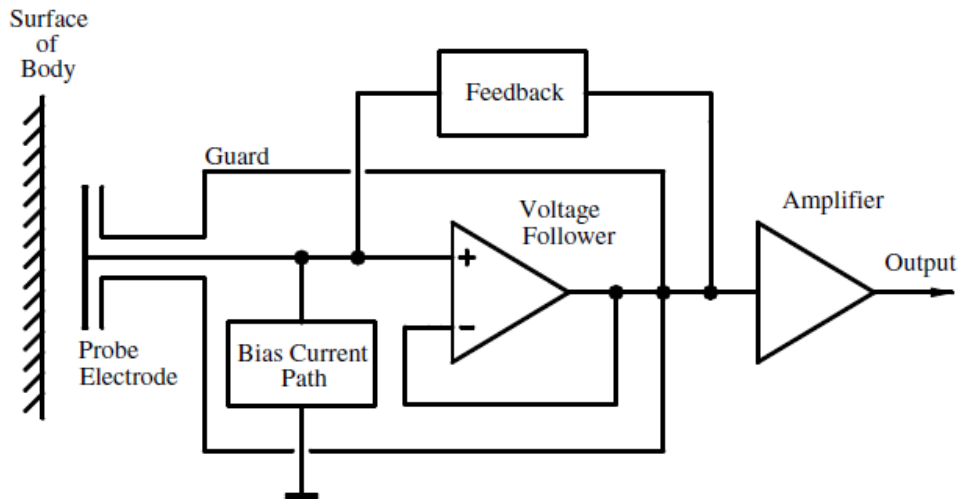
Λαμβάνοντας υπόψη τις βασικές αρχές λειτουργίας του μαγνητικού τομογράφου δημιουργήθηκαν διαδικασίες και αναπτύχθηκαν διαγνωστικά εργαλεία τα οποία δοκιμάστηκαν και εφαρμόστηκαν σε ανθρώπους και σε ζώα. Αυτό το βήμα είναι πολύ σημαντικό καθώς η συνεργασία διατάξεων με μαγνητικό τομογράφο είναι πολύπλοκη λόγω του ισχυρού μαγνητικού πεδίου που δημιουργεί και δεσμεύει τους ερευνητές να χρησιμοποιούν υλικά τα οποία δεν επηρεάζονται από αυτό, να είναι ιδιαίτερα προσεκτικοί στην ποσότητα ραδιοσυχνότητας που χρησιμοποιούν και να ελαχιστοποιούν την αλληλεπίδραση των μαγνητικών πεδίων με τα εργαλεία εκτομής που βασίζονται στην ηλεκτροφυσιολογία.

Η ιδέα της μη επεμβατικής μεθόδου για την αξιολόγηση των σημάτων της καρδιάς έχει εμπνευστεί από τον τρόπο καταγραφής του ηλεκτρικού δυναμικού κατά το ηλεκτροκαρδιογράφημα το οποίο για να ληφθεί απαιτείται η τοποθέτηση ηλεκτροδίων σε συγκεκριμένα σημεία στην επιφάνεια του σώματος. Με την πάροδο των χρόνων προστέθηκαν περισσότερα ηλεκτρόδια πράγμα που βοηθά τα δεδομένα που συλλέγονται να έχουν μεγαλύτερη αξιοπιστία προκειμένου να χρησιμοποιηθούν για την παραγωγή χαρτών που απεικονίζουν τα δυναμικά στην επιφάνεια του σώματος. Αυτή είναι όμως μια τεχνική η οποία περιοριζόταν όμως ως προς την σύγκριση χαρτών μεταξύ τους λόγω έλλειψης σε υπολογιστικά συστήματα και βάσεις δεδομένων αλλά και λόγω του περιορισμού της εφαρμογής τους στην επιφάνεια του σώματος.

Βασισμένη σε μαθηματικά μοντέλα αναπτύχθηκε η τεχνική NICE (Non-invasive Imaging of Cardiac Electrophysiology) η οποία αποτελεί την προβολή των επιφανειακών σημάτων εσωτερικά στον τόπο προέλευσής τους. Σε συνδυασμό με την βοήθεια μαγνητικής τομογραφίας προκειμένου να εξακριβωθεί και να αξιολογηθεί η ανατομία του κάθε ασθενούς, την κατάλληλη τοποθέτηση 65 συνολικά ηλεκτροδίων στην επιφάνεια του σώματος αλλά και ένα ισχυρό υπολογιστικό σύστημα η μέθοδος NICE παράγει ένα ολοκληρωμένο ψηφιακό χάρτη διέγερσης συνδυασμένο με τα ανατομικά χαρακτηριστικά της εκάστοτε περιοχής ενδιαφέροντος. Η μέθοδος NICE δεν είναι η μοναδική μη επεμβατική μέθοδος που αναπτύχθηκε με αυτό το σκοπό, είναι η μόνη όμως που μπορεί να εφαρμοστεί για την καταγραφή όλων των ειδών αρρυθμίας,

σε όλα τα σημεία της καρδιάς χωρίς να υστερεί σε ακρίβεια και αξιοπιστία των επεμβατικών μεθόδων. Άλλη μέθοδος είναι η ηλεκτροκαρδιογραφική απεικόνιση ECGI (Electrocardiographic Imaging) κατά την οποία μπορεί να καταγραφεί οποιοδήποτε δυναμικό. Η μέθοδος ECGI περιορίζεται λόγω της περιοδικότητας και του εύρους των κυμάτων που καταγράφονται όμως μπορεί να χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στην καταγραφή δυναμικών που συνοδεύουν την νόσο Wolf Parkinson White πράγμα που επιβεβαιώνει και η επαλήθευση των αποτελεσμάτων με την μέθοδο CARTO η οποία έχει καθιερωθεί ως μέσο χαρτογράφησης της νόσου [58]. Παρόμοια με την τεχνική ECGI είναι και η τεχνική NEES η οποία χαρτογραφεί και το ενδοκάρδιο και το περικάρδιο ταυτόχρονα.

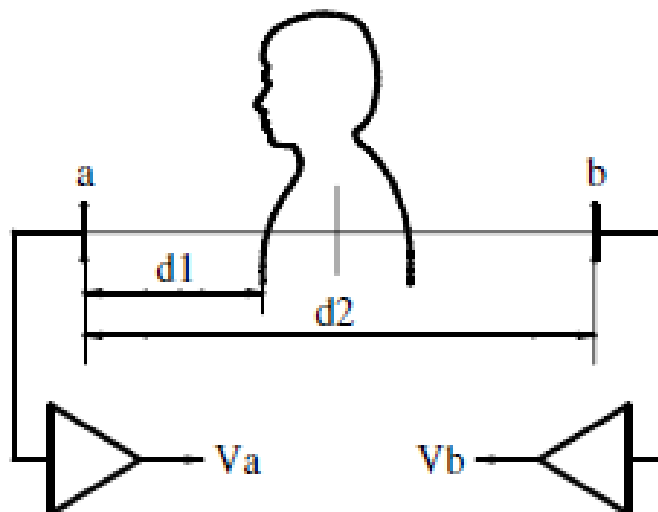
Όλες οι μη επεμβατικές μέθοδοι καταγραφής ηλεκτρικού και πιο συγκεκριμένα ηλεκτρομαγνητικού δυναμικού (ηλεκτροκαρδιογράφημα/εγκεφαλογράφημα) χρησιμοποιούν ηλεκτρόδια τα οποία ιδανικά θα πρέπει να είναι σε θέση να καταγράφουν το δυναμικό που πρέπει χωρίς να τραβούν επιπρόσθετο ηλεκτρισμό από το σώμα, να έχουν υψηλή αντίσταση εισόδου, να εισάγουν στην διάταξη χαμηλά επίπεδα θορύβου και να έχουν σχετικά χαμηλό κόστος. Τα πιο συνηθισμένα ηλεκτρόδια που έχουν καθιερωθεί είναι τα ασημένια ηλεκτρόδια στην επιφάνεια του δέρματος τα οποία με την βοήθεια ειδικού τζέλ καταγράφουν το ρεύμα ιόντων που προσπίπτει σε αυτά, για ηλεκτροανατομική χαρτογράφηση όμως αυτός ο τύπος ηλεκτροδίων περιορίζει λόγω της αντίστασης 10^6 - 10^7 Ω που εισάγει στην διάταξη και λόγω της αργής ταχύτητας καταγραφής δυναμικού έτσι αναπτύχθηκαν αισθητήρες που χρησιμοποιούν μανόμετρα τύπου SQUID τα οποία έχουν υψηλή ευαισθησία με αποτέλεσμα να μπορούν να χρησιμοποιηθούν ακόμα και λίγα εκατοστά μακριά από το σώμα. [59]. Το αρνητικό αυτών των αισθητήρων είναι ότι χρειάζεται χαμηλή θερμοκρασία περιβάλλοντος για την χρήση τους και πιο σημαντικό μειονέκτημά τους είναι ότι έχουν πολύ μεγάλο κόστος απόκτησης αλλά και χρήσης, έτσι αναπτύχθηκε νέος τύπος αισθητήρων, ο υψηλής αντίστασης αισθητήρας ηλεκτρικού δυναμικού. Αυτό το νέο είδος αισθητήρων σε συνδυασμό με ενισχυτές ανατροφοδότησης και σταθεροποίησης πετυχαίνει όλους τους στόχους για το πώς πρέπει να είναι ο ιδανικός αισθητήρας, έχει αντίσταση εισόδου μέχρι και 10^{15} και θόρυβο $70\text{nV Hz}^{-1/2}$ σε 1 Hz. Εκτός αυτού είναι σε θέση να καταγράψει το ηλεκτρικό δυναμικό που παράγεται από την καρδιά μέχρι και από ένα μέτρο μακριά από πλήρως ντυμένο σώμα. Στην εικόνα 5.1 φαίνεται το σχηματικό διάγραμμα λειτουργίας του ηλεκτροδίου.



Εικόνα 5.1 Σχηματικό διάγραμμα ηλεκτροδίου

Ο νέος τύπος ηλεκτροδίων αξιολογήθηκε πειραματικά και στην περίπτωση της επαφής με το δέρμα αλλά και στην περίπτωση της ανίχνευσης από μακριά.

Κατά την απομακρυσμένη μέτρηση το σχήμα που αναπαριστά την τοποθέτηση των ηλεκτροδίων είναι στην εικόνα. Βλέπουμε ότι τοποθετήθηκαν δυο ηλεκτρόδια το a και το b σε αποστάσεις $d1$ και $d2$ όπως φαίνεται, προς μέτρηση βρίσκεται το δυναμικό που καταγράφει ο αισθητήρας a και η διαφορά των $V_a - V_b$, ενώ η απόσταση $d2$ είναι 1m. Όλες οι μετρήσεις έγιναν χωρίς την ύπαρξη γείωσης ή σύνδεσης του σώματος με ηλεκτρόδιο σε σφραγισμένο δωμάτιο από ηλεκτροστατικά παράσιτα. Σύμφωνα με το πείραμα όσο πιο κοντά ερχόταν το κάθε ηλεκτρόδιο στο σώμα τόσο περισσότερα ήταν τα παράσιτα στις μετρήσεις



Εικόνα 5.2: Αναπαράσταση σχετικών θέσεων κατά την λήψη σημάτων

Κατά την μέτρηση με τον αισθητήρα επαφής τοποθετήθηκε αισθητήρας στο άκρο του κάθε δείκτη και μετρήθηκε η διαφορά των σημάτων που καταγράφηκαν. Τα

αποτελέσματα μετρήσεων έδειξαν ότι ήταν αυτοί οι αισθητήρες είναι σε θέση να καταγράψουν ηλεκτρικά σήματα ακόμα και μικρού μεγέθους και είναι σε θέση να καταγράψουν δυναμικά ακόμα και σε απόσταση από το σώμα και πάνω από ρούχα, είναι πολλά υποσχόμενοι δηλαδή για την ανάπτυξη των μη επεμβατικών μεθόδων.

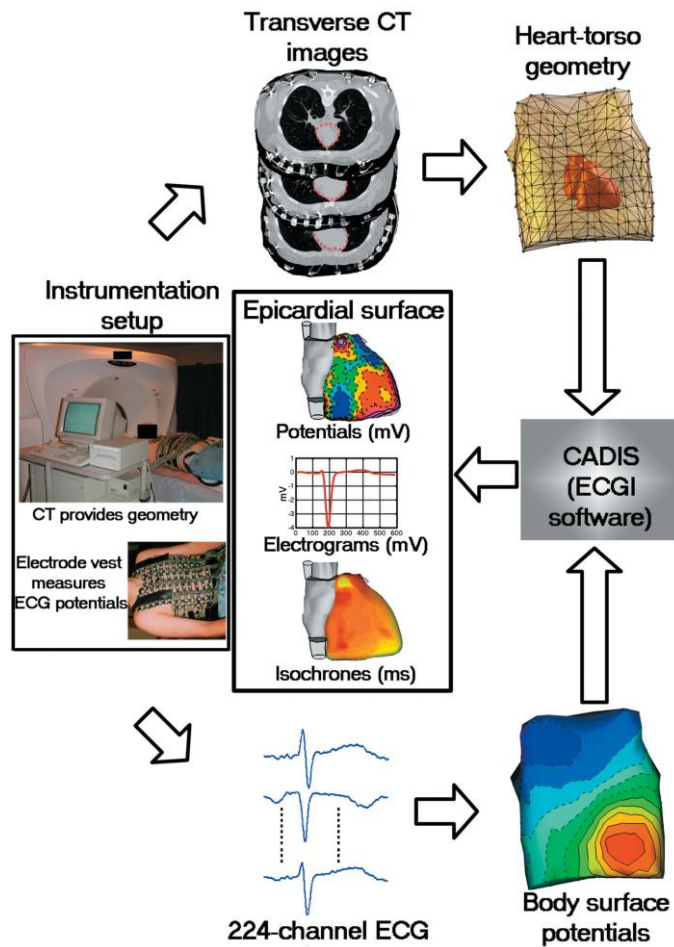
5.1 ΜΕΘΟΔΟΣ ECGI

Η μέθοδος ECGI αποτελεί μια μη επεμβατική μέθοδο απεικόνισης του καρδιακού δυναμικού κατά την οποία με ένα ειδικό γιλέκο που φέρει 224 ηλεκτρόδια επιφανείας μετρώνται τα δυναμικά και οι χρόνοι διέγερσης των καρδιακών δομών και τα αποτελέσματα με την χρήση μαγνητικής τομογραφίας και ενός ειδικού αλγορίθμου ανακατασκευάζονται και αντιστοιχίζονται στην εμφάνισή τους στην επιφάνεια της καρδιάς. Ενδεικτικά το μπλοκ διάγραμμα της μεθόδου φαίνεται στην εικόνα όπου το πρώτο στάδιο είναι η λήψη της τομογραφίας κατά την οποία λαμβάνονται εικόνες του στέρνου και στην συνέχεια υπολογίζεται η γεωμετρία του στέρνου και της καρδιάς ενώ ταυτόχρονα λαμβάνονται από τα ηλεκτρόδια ηλεκτρικά σήματα από την επιφάνεια του δέρματος. Στη συνέχεια μέσω ειδικού λογισμικού γίνεται η προβολή των ηλεκτρικών σημάτων στην επιφάνεια της καρδιάς και παρουσιάζονται χρωματικά κωδικοποιημένα τα ηλεκτρικά δυναμικά, οι ισόχρονες και το αντίστοιχο ηλεκτροκαρδιογράφημα.

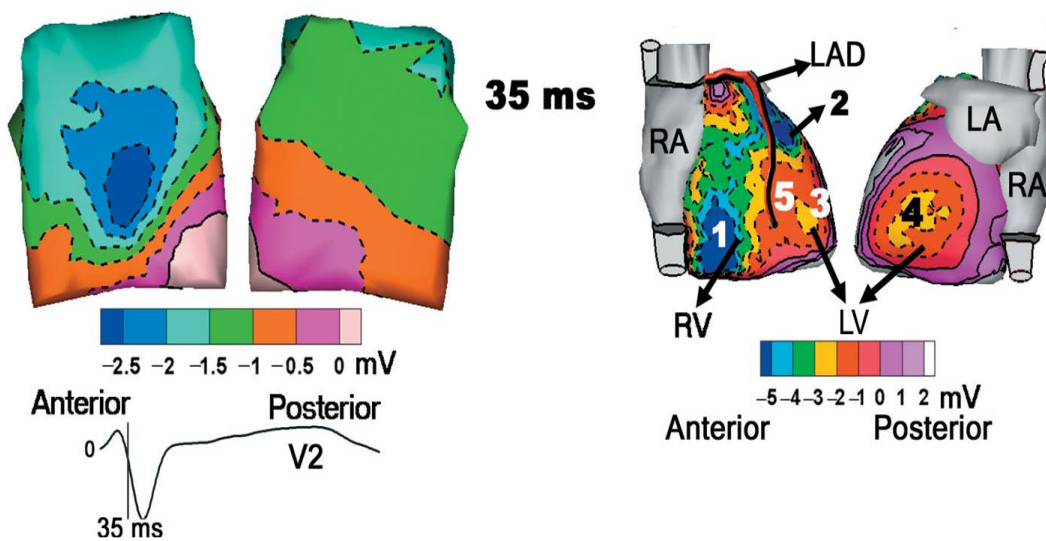
Η μέθοδος ECGI είναι η πρώτη μη επεμβατική μέθοδος που εισάχθηκε στον χώρο της ιατρικής και υπερτερούσε έναντι των επεμβατικών μεθόδων σε ευαισθησία και ακρίβεια και είναι σε θέση να καταγράψει και να συγκρίνει τους χρόνους διάδοσης του δυναμικού. Οι πρώτες προσπάθειες χρήσης του συστήματος έγιναν σε ζώα σε εργαστήριο και το 2004 παρουσιάστηκε μελέτη βασισμένη σε ανθρώπους. Κατά την μελέτη σε ανθρώπους αρχικά χαρτογραφήθηκε η καρδιά με φυσιολογική λειτουργία και η καρδιά ασθενούς που έπασχε από μπλοκαρισμένη δεξιά δέσμη κλάδων (right bundle branch block) κατά την οποία πάθηση η διέγερση στο δεξιό κλάδο μπλοκάρεται και από τον φλεβόκομβο μεταφέρεται μόνο διαμέσω του αριστερού κλάδου από τους κόλπους προς τις κοιλίες.

Για την μέθοδο ECGI υπάρχουν και προϋποθέσεις όπως το ότι μονοπολικά σήματα πρέπει να λαμβάνονται από όλη την επιφάνεια του σώματος και πρέπει να υπάρχει σαφής συσχετισμός μεταξύ της τοποθεσίας της καρδιάς και του στέρνου αλλά και σαφής εικόνα της ανατομίας της καρδιάς. Ο κύριος εξοπλισμός που χρειάζεται για την εφαρμογή της τεχνικής είναι το γιλέκο με τα ηλεκτρόδια, το καταγραφικό σύστημα του ηλεκτροκαρδιογραφήματος και μια διάταξη καταγραφής της ανατομίας της περιοχής. Σε συνδυασμό με τον τεχνικό εξοπλισμό χρησιμοποιείται λογισμικό σε Matlab το οποίο είναι σε θέση να αναπαράγει την γεωμετρία που λαμβάνει και να χωρίζει την περιοχή με ένα εικονικό πλέγμα για καλύτερη κατανόηση των αποστάσεων, μπορεί επίσης να φιλτράρει τον θόρυβο και να συμπληρώνει σήματα που χρειάζονται αν τυχόν δεν έχουν ανιχνευθεί. Πριν την εισαγωγή στον τομογράφο το

στέρνο ψεκάζεται με διάλυμα ηλεκτρολυτών για καλύτερη αγωγή, το γιλέκο προσαρμόζεται σφιχτά στο σώμα και συνδέεται στην καταγραφική διάταξη. [60]

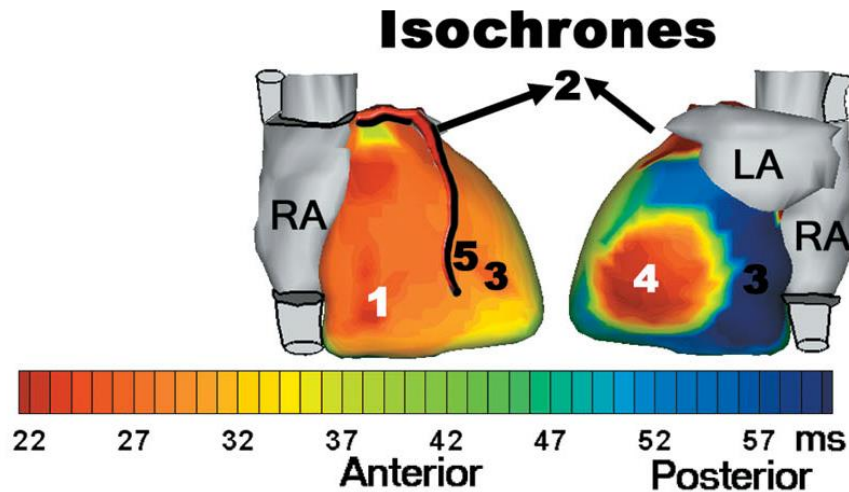


Εικόνα 5.3: Απεικόνιση ολοκληρωμένης διαδικασίας ECGI



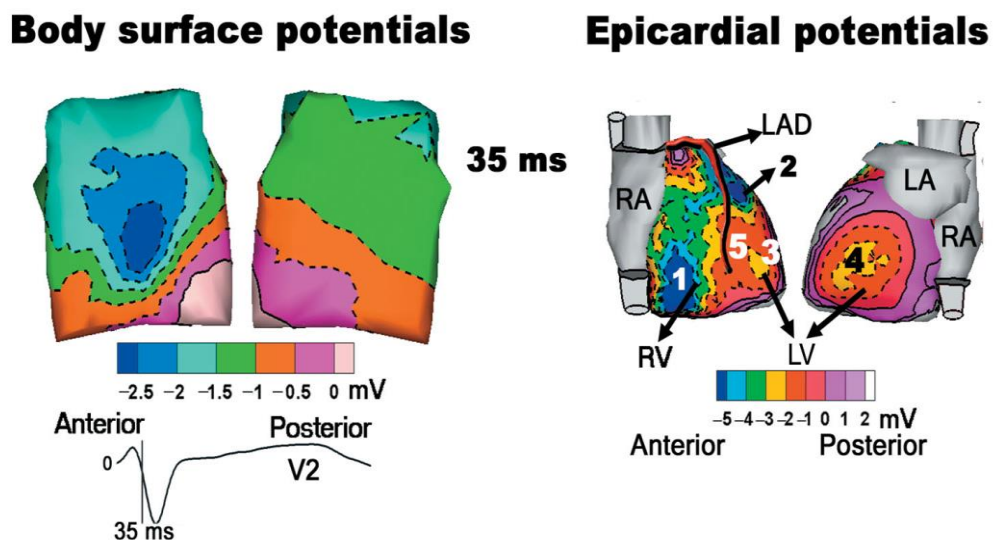
Εικόνα 5.4: Απεικόνιση αποτελέσματος της ECGI

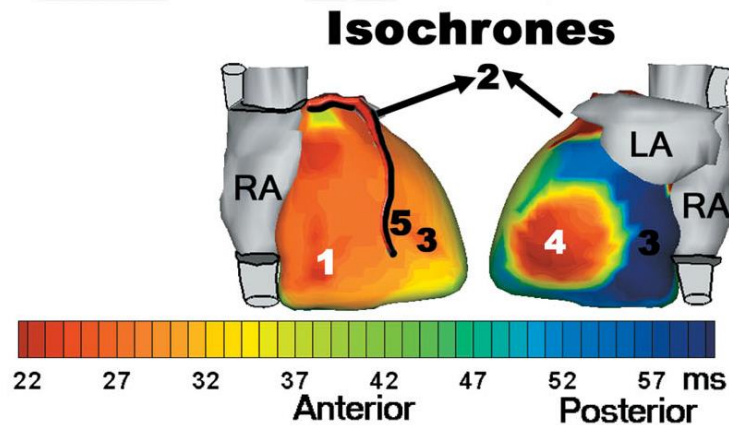
Στην εικόνα 5.4 φαίνεται το αποτέλεσμα που δίνει η μέθοδος σε οθόνη υπολογιστή και συγκεκριμένα στα αριστερά φαίνεται χρωματικά κωδικοποιημένο το επιφανειακό ηλεκτρικό δυναμικό 35 ms μετά την έναρξη του συμπλέγματος QRS και δεξιά είναι η προβολή του στην καρδιά. Βλέπουμε με κίτρινο χρώμα τις περιοχές που το δυναμικό «φεύγει» από τα όρια και δημιουργεί τοπικό ελάχιστο οπότε υπάρχει και παθολογική κατάσταση. Στην εικόνα 5.5 βλέπουμε και πως απεικονίζονται οι ισόχρονες στην ίδια περίπτωση αρρυθμίας, επίσης χρωματικά κωδικοποιημένες.



Εικόνα 5.5: Χρωματικά κωδικοποιημένες ισόχρονες

Παρακάτω συγκεντρωμένες βρίσκονται στην εικόνα 5.6 οι απεικονίσεις φυσιολογικής λειτουργία του κόλπου σε ακριβή αντιστοίχιση με τις προηγούμενες που απεικονίζουν παθολογική κατάσταση.





Εικόνα 5.6: Χρωματική κωδικοποίηση φυσιολογικής λειτουργίας

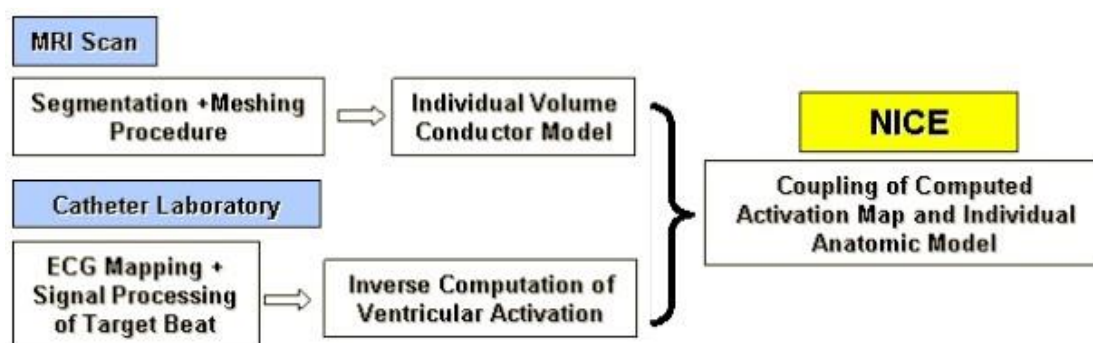
Προκειμένου να διαπιστωθεί η αξιοπιστία της μεθόδου συγκρίθηκε με την κλασσική χαρτογράφηση το 2005 [61] και η σύγκριση έδειξε ότι η μέθοδος ECGI είναι σε θέση να λάβει και να μετρήσει σωστά όλες τις παραμέτρους που χρειάζονται για την σωστή αξιολόγηση της αρρυθμίας κατά τη διάρκεια ενός μόνο παλμού. Οι ερευνητές φρόντισαν να πραγματοποιηθούν οι δοκιμές κάτω από ακριβώς τις ίδιες συνθήκες και τα αποτελέσματα έδειξαν να συμφωνούν σχεδόν απόλυτα στο 72% των χαρτογραφημένων περιοχών, ποσοστό πολύ ικανοποιητικό και το σφάλμα στην απόσταση κυμαίνεται από 7 έως 11 mm. Με την χρήση όμως βελτιωμένων αλγορίθμων και επαναληπτικών τεχνικών μειώθηκε στα 3mm. Η μέθοδος εφαρμόστηκε με επιτυχία σε ασθενείς που υποφέρουν από στεφανιαία νόσο και έχουν υποστεί ελαφρύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, χρόνιο κολπικό πτερυγισμό και μπορεί να χρησιμοποιηθεί επιτυχώς για ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση για παλινδρόμηση μιτροειδούς βαλβίδας ή τριλώχινας, για επιδιόρθωση κολπικής μαρμαρυγής, για επιδιόρθωση αορτικού ανευρύσματος και επίσης είναι ασφαλής για ασθενείς με βηματοδότη.

Γενικά για την διεξαγωγή της δοκιμής οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ECGI χαρτογράφηση, επεμβατική κλασσική χαρτογράφηση και μετεγχειρητική χαρτογράφηση δυναμικών στην επιφάνεια του σώματος. Η ECGI πραγματοποιήθηκε λίγες μέρες πριν την επεμβατική διαδικασία με την τεχνική που περιγράψα πιο πάνω ενώ λίγες μέρες αργότερα οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε επεμβατική χαρτογράφηση χρησιμοποιώντας ηλεκτρόδια τύπου σφικτήρα που περιέγραψα και πιο πάνω τα οποία καλύπτουν επιφάνεια του καρδιακού μυός. Συνολικά χρησιμοποιήθηκαν δέκα ηλεκτρόδια με απόσταση 1cm μεταξύ τους τα οποία είχαν 20 ηλεκτρόδια χρυσά ή χλωριούχου αργύρου σε ζεύγη με απόσταση μεταξύ των ζευγών 1.2 cm. Τα σήματα που λήφθηκαν από τα ηλεκτρόδια ενισχύθηκαν (κέρδος 1000 ή 2000), φιλτραρίστηκαν σε ζωνοπερατό φίλτρο (1-500Hz) δειγματολήφθηκαν (1kHz και 12-bit AD) και αποθηκεύτηκαν. Λίγες μέρες μετά την επεμβατική διαδικασία εφαρμόστηκε πάλι ECGI για μετεγχειρητική χαρτογράφηση.

Η σύγκριση των δεδομένων λόγω της ανομοιότητας των συνθηκών κάτω από τις οποίες αναγκαστικά πραγματοποιούνται τέτοιου είδους διαδικασίες έγινε ποιοτικά και όχι ποσοτικά η διαφορά τους όμως ήταν ικανοποιητική ώστε να εδραιωθεί η τεχνική.

5.2 ΜΕΘΟΔΟΣ NICE

Το 2006 πραγματοποιήθηκε μελέτη κατά την οποία ερευνήθηκε η δυνατότητα χρήσης της τεχνικής NICE να καταγράψει τα δυναμικά που χαρακτηρίζουν την νόσο του Wolf Parkinson White κατά την κοιλιακή ενεργοποίηση και συγκρίθηκε με την επεμβατική μέθοδο CARTO [62]. Προκειμένου να γίνει χαρτογράφηση NICE ακολουθούνται οι διαδικασίες που περιγράφονται στο σχήμα της εικόνας 5.7 :



Εικόνα 5.7: Μέθοδος NICE

Η μαγνητική τομογραφία πραγματοποιείται τις πρωινές ώρες σε μαγνητικό τομογράφο που διαθέτει scanner Magnetom Vision Plus 1.5-T της Siemens μέσω του οποίου καταγράφεται η γεωμετρία της κοιλίας και του θώρακα με απαραίτητη προϋπόθεση το κράτημα της αναπνοής του ασθενή για να υπάρχει καθαρή εικόνα. Στη συνέχεια χορηγείται στον ασθενή κάψουλα σκιαγράφησης βιταμίνης E ώστε τα δεδομένα του μαγνητικού τομογράφου να συσχετιστούν με αυτά της ηλεκτροφυσιολογικής εξέτασης. Λίγες ώρες μετά πραγματοποιείται η ηλεκτροφυσιολογική χαρτογράφηση, σε αυτή χρησιμοποιούνται 65 ηλεκτρόδια υψηλής ευκρίνειας και ραδιοδιαπερατά ηλεκτρόδια άνθρακα για να γίνει δυνατή η ταυτόχρονη φθοριοσκοπία. Οι καταγραφές πραγματοποιήθηκαν με το σύστημα Mark-8 με συχνότητα δειγματοληψίας 2.048 Hz, τα σήματα οδηγήθηκαν σε ζωνοπερατό φίλτρο με ζώνη διέλευσης 0.3-400 Hz και η διάταξη είχε εναλλασσόμενο ρεύμα 500nV/bit. Το σύστημα Mark-8 είναι ουσιαστικά ένας υψηλής ακρίβειας ενισχυτής που λειτουργεί με μπαταρία 6V και μεταφέρει τα δεδομένα που συλλέγει μέσω οπτικής ίνας σε υπολογιστή. Η συσχέτιση των δεδομένων της μαγνητικής τομογραφίας και της ηλεκτροανατομικής χαρτογράφησης και ουσιαστικά η ενοποίησή τους γίνεται μέσω 7 ειδικών δεικτών και ενός πρόσθιου ηλεκτροδίου των οποίων οι θέσεις μετρήθηκαν με μαγνητικό ψηφιοποιητή και τοποθετήθηκαν έτσι ώστε η απόστασή τους να είναι η ελάχιστη. Τα δεδομένα αυτής της χαρτογράφησης τροφοδοτήθηκαν και στο σύστημα

CARTO σε επόμενο στάδιο κατά την επαλήθευση των δεδομένων. Για τον κάθε ασθενή κατασκευάστηκε χάρτης μέσω λογισμικού που αναπαριστά την αγωγιμότητα επιμέρους δομών όπως της καρδιάς, των πνευμόνων την επιφάνεια του θώρακα αλλά και της μάζας του αίματος.

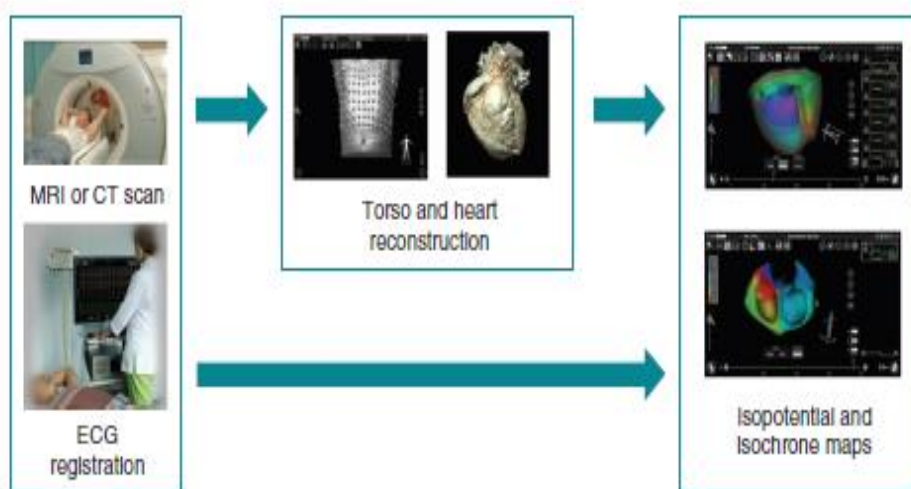
Κατά τη διάρκεια της ηλεκτροφυσιολογικής εξέτασης χορηγήθηκε ενδοφλέβια αδενosίνη ανάλογα με τα κιλά του καθενός αφού τοποθετήθηκε καθετήρας στην δεξιά κοιλία για την παροχή εφεδρικής βηματοδότησης. Με την χορήγηση του φαρμάκου άρχισε ουσιαστικά και η αποτύπωση του χάρτη σε τμήματα, χορηγήθηκε το συγκεκριμένο φάρμακο και ύστερα άρχισε η αποτύπωση καθώς αυτή η ουσία επιδρά στην κολποκοιλιακή λειτουργία μπλοκάροντας τα κανάλια τύπου T τα οποία αποπολώνουν τον φλεβόκομβο. Το λογισμικό του NICE εντοπίζει το σήμα που χρειάζεται και αποκλείει τα υπόλοιπα ώστε να γίνει γρηγορότερη χαρτογράφηση. Εφόσον είχε ολοκληρωθεί η χαρτογράφηση μιας επιφάνειας η εκτομή γίνεται μέσω του CARTO, η εκτομή έχει όριο τους 65 °C και τα 50W, μετά την εφαρμογή της ραδιοσυχνότητας η χαρτογράφηση σταματούσε για λίγα δευτερόλεπτα και συνεχιζόταν μέχρι να επιβεβαιωθεί ότι η εκτομή είχε πραγματοποιηθεί. Η αξιοπιστία του συστήματος NICE μετράται σε σχέση με το σύστημα CARTO. Θεωρείται αξιόπιστο αν συμπίπτει η τοποθεσία που δείχνει το NICE ως μέρος πρώτης ενεργοποίησης με την τοποθεσία που δείχνει το CARTO σαν τοποθεσία επιτυχούς εκτομής, η μεταξύ τους απόσταση αν υπάρχει θεωρείται το σφάλμα της μεθόδου. Στην εφαρμογή του συγκεκριμένου ασθενούς βρέθηκε ότι η μέθοδος NICE είναι αξιόπιστη για την χαρτογράφηση και την αντιμετώπιση της ασθένειας Wolf Parkinson White.

5.3 ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ NEES

Το σύστημα NEES είναι ένα νέο καταγραφικό σύστημα το οποίο χρησιμοποιείται ταυτόχρονα για την καταγραφή του περικαρδίου και του ενδοκαρδίου το οποίο χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό κοιλιακής συγχρονίας. Η χρήση του έχει αξιολογηθεί και έχει συγκριθεί η αποτελεσματικότητά του με την μέθοδο CARTO.

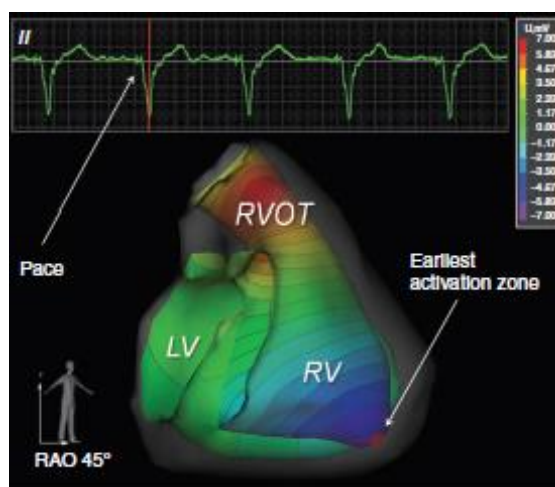
Η μέθοδος που ακολουθείται είναι παρόμοια με αυτήν για την χαρτογράφηση με NICE. Τοποθετούνται στο σώμα μέχρι και 224 μονοπολικά ηλεκτρόδια συμβατά με μαγνητικό και αξονικό τομογράφο για την χαρτογράφηση της καρδιάς και του θώρακος και ειδικά διαμορφωμένα ηλεκτρόδια τοποθετούνται στον ενισχυτή του NEES. Κατά τη διάρκεια της μαγνητικής τομογραφίας η χαρτογράφηση γίνεται ουσιαστικά ανά φέτες/βήματα των 3mm, αφού χορηγηθεί σκιαγραφικό σε δοσολογία το πολύ 2 mL/kg και δόση συντήρησης αν είναι απαραίτητο και με κρατημένη την αναπνοή του ασθενούς. Η ανακατασκευή της εικόνας έγινε με βήμα του 1.5mm και τοποθετήθηκε εικονικό πλέγμα για καλύτερη χωρική κατανόηση της εικόνας. Με την χρήση του αξονικού τομογράφου και με μετρήσεις διάρκειας 15-30 sec μέσα από ειδικευμένο υπολογιστικό σύστημα δημιουργήθηκε τρισδιάστατο καρδιακό μοντέλο στο οποίο ένα

χρώμα αναπαριστούσε και ένα επίπεδο διέγερσης. Αυτός ο χάρτης με τον χρωματικό κώδικα έδειχνε και το σημείο πρώτης διέγερσης στο οποίο ήταν απαραίτητη η εκτομή.



Εικόνα 5.8: Συνοπτική παρουσίαση διαδικασίας NEES

Για την αξιολόγηση του συστήματος NEES επιστρατεύτηκε το σύστημα CARTO με το οποίο δημιουργήθηκαν νέοι χάρτες διέγερσης με χαρτογράφηση από σημείο σε σημείο. Οι χάρτες που προέκυψαν από τις δυο τεχνικές διαμέσω ειδικού λογισμικού επικάλυψαν ο ένας τον άλλο για να διαπιστωθούν τυχόν ασυμφωνίες. Το αποτέλεσμα έδειξε ότι η μέθοδος NEES είναι ασφαλής και πολύ έγκυρη για την χαρτογράφηση της διέγερσης της καρδιάς παρόλα αυτά η επεμβατική μέθοδος παρουσιάζει πλεονεκτήματα καθώς μπορεί να εφαρμοστεί σε πολλά διαφορετικά σημεία ενώ η νέα μη επεμβατική περιορίζεται σε συγκεκριμένες ανατομικές δομές. [63] Στην εικόνα 5.9 φαίνεται ανακατασκευασμένη εικόνα της καρδιάς με χρωματική κωδικοποίηση έτσι όπως δημιουργείται από το σύστημα NEES.

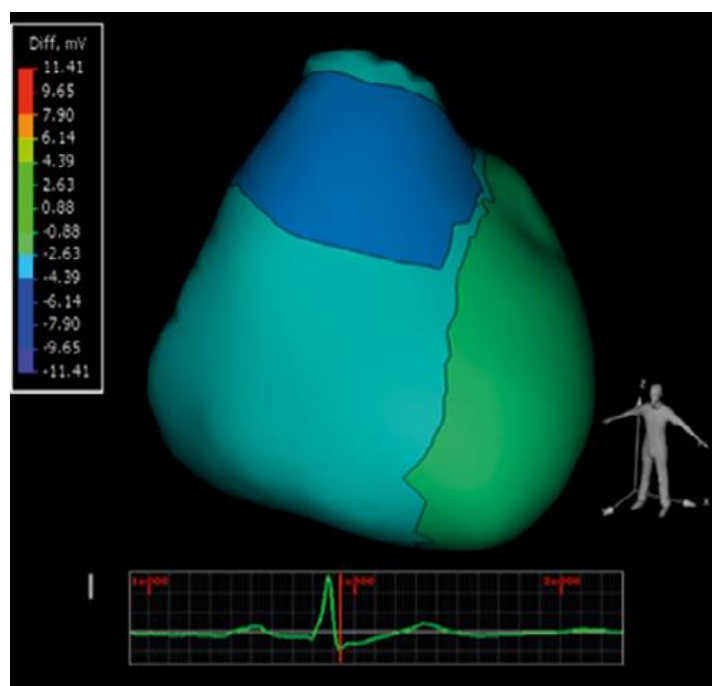


Εικόνα 5.9: Χρωματικά κωδικοποιημένο αποτέλεσμα χρήσης NEES

Όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα το σύνδρομο Brugada είναι μια κληρονομική πάθηση της οποίας οι μηχανισμοί δεν έχουν πλήρως εξακριβωθεί. Το σύστημα NEES είναι σε θέση να χαρτογραφήσει σημεία που θεωρούνται καίρια για την συγκεκριμένη πάθηση όπως η δεξιά κοιλιακή οδός εκροής. [64]

Το σύστημα NEES αποτελείται από τα ίδια στάδια με την μέθοδο ECGI διαφορά ότι στην αξονική τομογραφία τα ηλεκτροκαρδιογραφήματα λήφθηκαν ανάμεσα σε συχνότητες 0.05-500Hz και ψηφιοποιήθηκαν σε συχνότητα 1000 samples/s. Από τα δεδομένα αντλήθηκαν η μέση τιμή του δυναμικού QRS, η ανύψωση του τμήματος ST, ο χρόνος ενεργοποίησης, και οι συνιστώσες των ενδοκαρδιακών και των επικαρδιακών δυναμικών. Ως χρόνος ενεργοποίησης ορίστηκε η διαφορά μεταξύ της αρχής του συμπλέγματος QRS και της ελάχιστης συνιστώσας του.

Γενικά οι ασθενείς με σύνδρομο Brugada παρουσιάζουν πιο πολλές ανωμαλίες στο επικάρδιο παρά στο ενδοκάρδιο, αυτές περιλαμβάνουν ανωμαλίες στην εκπόλωση, καθυστέρηση στην ενεργοποίηση των κοιλιών που εμφανίζεται ως τμήμα AT μεγάλης διάρκειας, αναστροφή του κύματος T, ενώ στο ενδοκάρδιο οι ανωμαλίες που συνοδεύουν το σύνδρομο Brugada είναι πολύ μικρότερο τμήμα AT απ' ότι στο ενδοκάρδιο. Στην εικόνα 5.10 βλέπουμε την μορφή της εξόδου κατά το τέλος την κοιλιακής εκπόλωσης



Εικόνα 5.10: Δυναμικά στο τέλος της κοιλιακής εκπόλωσης

Συγκεντρωμένα τα βασικά χαρακτηριστικά των μη επεμβατικών μεθόδων βρίσκονται στον παρακάτω πίνακα:

Μη επεμβατική μέθοδος	ECGI	NICE	NEES
Χαρακτηριστικά			
Κύριο είδος αρρυθμίας	στεφανιαία νόσο χρόνιο κολπικό πτερυγισμό κολπικής μαρμαρυγής επιδιόρθωση αορτικού ανευρύσματος ασθενείς με βηματοδότη	Όλα	Brugada Κοιλιακή ασυγχρονία
Περιορισμοί	Περιοδικότητα και εύρος σημάτων	Κανέναν	Συγκεκριμένες ανατομικές δομές
Σημεία χαρτογράφησης	Ολόκληρη η καρδιά σε έναν παλμό	Σημεία ενδιαφέροντος	Περικάρδιο και ενδοκάρδιο
Αξιοπιστία	√	√	√

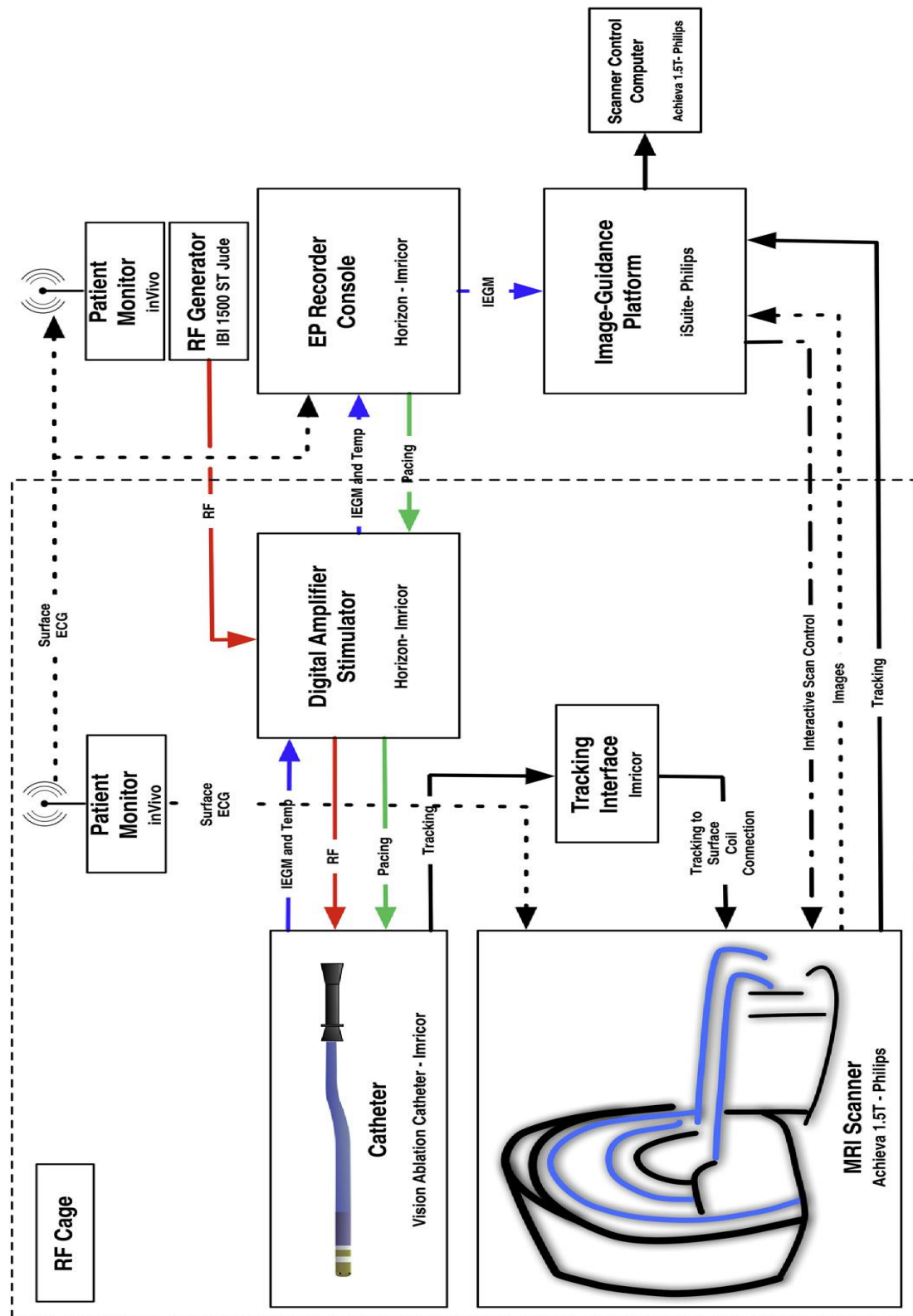
Πίνακας 9: Κύρια χαρακτηριστικά μη επεμβατικών μεθόδων

5.4 Η ΜΕΘΟΔΟΣ CRM-EP

Μια λύση στην συνεχόμενη επανεμφάνιση των αρρυθμιών παρά τις τεχνολογικές προόδους που έχουν σημειωθεί είναι η οπτικοποίηση της περιοχής ενδιαφέροντος μέσω ηλεκτρομαγνητισμού. Αυτή η μέθοδος ονομάζεται CRM-EP, το βήμα από την έρευνα και την αξιολόγηση των μεθόδων στην ουσιαστική εφαρμογή σε ασθενείς έγινε μόλις φέτος, στις αρχές του 2017 πραγματοποιήθηκε από το τμήμα Βιοϊατρικής του Kings College του Λονδίνου και η σχετική δημοσίευση. Σύμφωνα με αυτήν κατόρθωσαν οι ερευνητές να περάσουν από την παθητική ανίχνευση της ραδιοσυχνότητας που χρησιμοποιείται για εκτομή στην ενεργητική, η διαφορά τους βρίσκεται στο γεγονός ότι στην παθητική έχουμε οπτική επισκόπηση της τοποθεσίας του καθετήρα που φέρει την ραδιοσυχνότητα ενώ στην ενεργητική η διαδικασία είναι αυτοματοποιημένη και έτσι μειώνεται το σφάλμα επιτρέποντας στον χειριστή να εργαστεί σε πραγματικό χρόνο σε όλη την επιφάνεια ενδιαφέροντος. Αυτό το βήμα είναι πολύ σπουδαίο καθώς επιτρέπει εκτός των άλλων την εκμετάλλευση όλων των δυνατών στοιχείων της ηλεκτροανατομικής χαρτογράφησης όπως την χαρτογράφηση της τοπικής ενεργοποίησης (local activation time mapping) και της χαρτογράφησης του ηλεκτρικού δυναμικού και τον συνδυασμό τους με την απεικόνιση σε πραγματικό χρόνο της ανατομίας της περιοχής. Οι τεχνικές αυτές στις οποίες η ηλεκτροανατομική

χαρτογράφηση γίνεται με την βοήθεια μαγνητικού τομογράφου ονομάζονται CMR-EP και στην συνέχεια παρουσιάζονται οι τεχνολογικές πρόοδοι πάνω σε αυτά τα συστήματα και το πώς αυτές προσαρμόζονται στα ήδη υπάρχοντα.

Η διάταξη ενός CMR-EP αποτελείται από μαγνητικό τομογράφο 1.5-T (Achieva Philips Healthcare), ένα καταγραφικό μηχάνημα παρακολούθησης ασθενούς κατάλληλο για χρήση σε συνδυασμό με μαγνητισμό (Expression, Invivo, Gainesville, Florida), μια τυπική γεννήτρια ραδιοσυχνοτήτων (IBI 1500, St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota) με σύστημα ηλεκτροανατομικής καταγραφής κατάλληλο για χρήση σε συνδυασμό με μαγνητισμό (Horizon, Imricor, Medical Systems, Burnsville, Minnesota), νέοι σύγχρονοι καθετήρες εκτομής και νέα πλατφόρμα οδηγός για χαρτογράφηση και εκτομή αρρυθμιών (MRI Suite Philips). Η ενεργητική ανίχνευση είναι δυνατή μέσω τοποθέτησης πολύ μικρών σωληνοειδών πηνίων που λειτουργούν σαν δέκτες στην άκρη του καθετήρα σε απόσταση 2 και 11mm από την άκρη του ηλεκτροδίου, ο εντοπισμός του σημείου και της φοράς του ηλεκτροδίου γίνεται από ειδική ακολουθία παρακολούθησης της ηχούς με ανάλυση 0.3mm και 10Hz ταχύτητα ανίχνευσης. Η τοποθεσία του ηλεκτροδίου που λαμβάνεται με αυτό τον τρόπο τοποθετείται μέσω λογισμικού σε ήδη υπάρχουσα τρισδιάστατη απεικόνιση της ανατομίας της περιοχής. Στην εικόνα 5.11 παρακάτω φαίνεται ολόκληρη η διάταξη και οι επιμέρους βαθμίδες της.



Εικόνα 5.11: Ολοκληρωμένη διάταξη CMR-EP

Η τοποθεσία του καθετήρα χρησιμοποιήθηκε για την αυτόματη καταγραφή της εικόνας της γύρω περιοχής και για την λήψη της σε πραγματικό χρόνο ενώ τα ενδοκαρδιακά ηλεκτρόδια τοποθετήθηκαν μέσω σύρματος μέσα σε ειδικό αγωγό με νέα σπειροειδή δομή ραδιοσυχνότητας που μεταφέρει μικρά δυναμικά ενώ διατηρεί

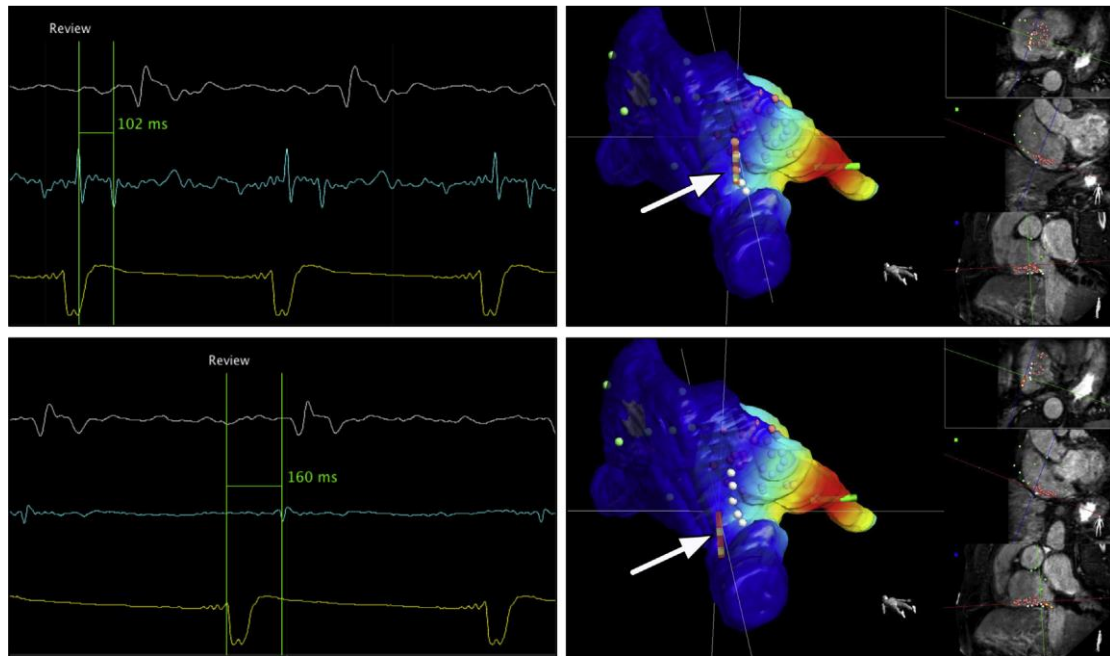
υψηλή αντίσταση γύρω από τα 64-MHz. Τα διπλά δυναμικά καταγράφηκαν στο Horizon ενώ η χαρτογράφηση χρόνου ενεργοποίησης χρησιμοποιήθηκε για παραγωγή χαρτών διέγερσης.

Η έρευνα που πραγματοποιήθηκε αποτελούνταν από δυο στάδια, στο πρώτο έγινε δοκιμή σε γουρούνια και στο δεύτερο στάδιο πήραν μέρος δέκα ασθενείς από 18 μέχρι 80 ετών που έπασχαν από κολπικό πτερυγισμό και δεν είχαν υποβληθεί σε καμία σχετική επέμβαση, δεν θα αναφερθεί το προκαταρκτικό στάδιο αλλά μόνο στο τι ισχύει στην περίπτωση εφαρμογής της μεθόδου σε ανθρώπους. Η επέμβαση πραγματοποιήθηκε στο νοσοκομείο St. Thomas στο Λονδίνο εφόσον εγκρίθηκε από την επιτροπή κλινικών δοκιμών και με την συγκατάθεση των ασθενών.

Για την κλινική μελέτη όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ολική αναισθησία, δυο μακριές φλεβικές θήκες 10-French τοποθετήθηκαν διαδερμικά στη δεξιά μηριαία φλέβα και στην συνέχεια έγινε η μεταφορά στον σαρωτή CMR. Για την λήψη της εικόνας της περιοχής πριν την εκτομή χρησιμοποιήθηκε διάταξη bSSFP-3DWH με 32 κανάλια από πηνία σε σειρά και η λήψη της εικόνας έγινε κατά την διάρκεια της κοιλιακής διαστολής. Ο δεξιός κόλπος χωρίστηκε χειροκίνητα χρησιμοποιώντας το ελεύθερο λογισμικό για τρισδιάστατη κατάτμηση ιατρικής εικόνας itk-SNAP version 2.2.0 και το κέλυφος που παράχθηκε μεταβιβάστηκε στο iSuite προκειμένου να λειτουργήσει ως οδηγικός χάρτης της εκτομής. Σε αυτό το στάδιο χρησιμοποιήθηκε επίσης η τεχνική T2 χαρτογράφησης για την λήψη εικόνων με τις οποίες θα συγκριθεί η εικόνα μετά την επέμβαση. Στους ασθενείς με κολπικό πτερυγισμό έγινε DC καρδιοανάταξη 50-100J και όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν δυο φορές για επιβεβαίωση. Η ηλεκτροανατομική εκτομή έγινε σημείο-σημείο με εφαρμογή ραδιοσυχνότητας 35-40W, 60 sec διάρκεια εφαρμογής και ρίψη νερού 17ml/min. Το μπλοκάρισμα της αγωγιμότητας του ιστού που συνδέει ηλεκτρικά την κάτω κοίλη φλέβα με την βαλβίδα επιβεβαιώθηκε μέσω χαρτογράφησης του χρόνου ενεργοποίησης στο πλευρικό τοίχωμα του στεφανιαίου κόλπου. Συνολικός επιτρεπόμενος χρόνος της επέμβασης ήταν οι 2 ώρες, αν τυχόν κάποιος είχε υπερβεί τις δυο ώρες τότε μεταφερόταν σε δωμάτιο για συμβατική εκτομή με φθοριοσκοπία χρησιμοποιώντας συμβατικούς καθετήρες 8mm Blazer II. Μετά την εκτομή πραγματοποιήθηκε αμέσως μετά χαρτογράφηση αλλά και μετά από 3 μήνες κατά την οποία εξετάστηκε και η ουλή που δημιουργήθηκε από την εφαρμογή της ραδιοσυχνότητας.

Σε όλες τις περιπτώσεις ασθενών ο ενεργός εντοπισμός του καθετήρα, οι χάρτες ενεργοποίησης λήφθηκαν χωρίς προβλήματα, η έκθεση των ασθενών σε φθοριοσκοπία περιορίστηκε σε 2 περιπτώσεις και στην επαναληπτική χαρτογράφηση δεν φάνηκε να συσχετίζονται ο χρόνος επέμβασης με το μέγεθος της ουλής. Παρότι δεν έχει το ποσοστό επιτυχίας των συμβατικών μεθόδων ακόμα και μόνο το 72% των ασθενών δεν είχαν επανεμφάνιση αρρυθμίας πρόκειται για μια πολλά υποσχόμενη μέθοδο αντιμετώπισης ασθενειών που πηγάζουν από σύνθετα αίτια και δυσπρόσιτες περιοχές στην καρδιά όπως ο κολπικός πτερυγισμός και η κοιλιακή ταχυκαρδία.

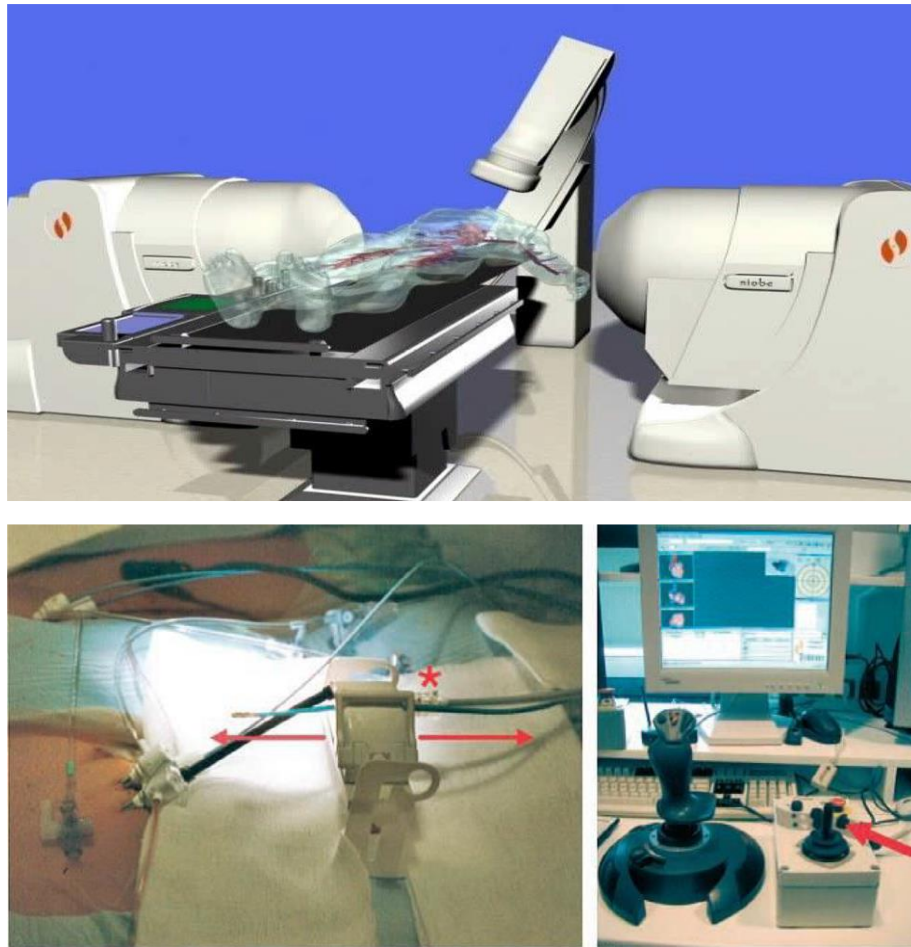
Στην εικόνα 5.12 είναι το αποτέλεσμα στην οθόνη του υπολογιστή που δείχνει το ηλεκτροκαρδιογράφημα αριστερά και δεξιά το σημείο που βρίσκεται ο καθετήρας με λευκή διακεκομμένη και κόκκινη το σημείο εκτομής. [65]



Εικόνα 5.12: Αποτέλεσμα τεχνικής CMR-EP

6. ΑΠΟΜΑΚΡΥΣΜΕΝΗ ΡΟΜΠΟΤΙΚΗ ΠΛΟΗΓΗΣΗ

Κατά την τελευταία δεκαετία η ανάπτυξη της ρομποτικής έχει επηρεάσει και τον κλάδο της ιατρικής. Συγκεκριμένα στον κλάδο της καρδιολογίας έχουν αναπτυχθεί ρομποτικές διατάξεις με την βοήθεια των οποίων επιτυγχάνεται μεγάλη ακρίβεια, η ελάχιστη δυνατή διάρκεια στην επεμβατική διαδικασία και μικρή ανθρώπινη παρέμβαση πράγμα το οποίο ελαχιστοποιεί τις πιθανότητες λάθους και την ακτινοβολία στην οποία υπόκεινται και οι ασθενείς αλλά και το εξειδικευμένο προσωπικό. Το πρώτο Σύστημα Μαγνητικής Πλοήγησης όπως ονομάστηκε αναπτύχθηκε στο Missouri των Ηνωμένων Πολιτειών για να εξυπηρετήσει αυτόν τον σκοπό και έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία τόσο σε απλές διαδικασίες όσο και σε πιο σύνθετες. Επιγραμματικά αυτό το σύστημα πλοήγησης για να λειτουργήσει απαιτεί την ύπαρξη δυο εξωτερικών μαγνητών δεξιά και αριστερά από τον ασθενή οι οποίοι δημιουργούν μαγνητικό πεδίο από 0.08-0.1 Tesla το οποίο εκμεταλλεύεται ο χειριστής για να καθοδηγήσει μέσω των συνιστωσών του ειδικά σχεδιασμένους καθετήρες οι οποίοι επίσης φέρουν μαγνήτες. Η ένταση του μαγνητικού πεδίου προσαρμόζεται ανάλογα τις ανάγκες της επέμβασης από τον χειριστή αλλά για ευαισθητα σημεία στα οποία θέλουμε να εξαλείψουμε οπωσδήποτε το ανθρώπινο λάθος υπάρχει και η δυνατότητα προκαθορισμού των κινήσεων ώστε η διαδικασία να γίνεται αυτοματοποιημένη [66]. Το μαγνητικό πεδίο εφαρμόζεται τμηματικά στο σώμα του ασθενή ανά 20cm, ο καθετήρας εναρμονίζεται με το μαγνητικό πεδίο και η πλοήγησή του γίνεται αλλάζοντας τις σχετικές θέσεις των δυο εξωτερικών μαγνητών με την δυνατότητα πρόσθετης χειροκίνητης διόρθωσης της θέσης αν αυτό χρειάζεται. Στην εικόνα 6.1 φαίνεται η αναπαράσταση της διάταξης με τους δυο μαγνήτες δεξιά και αριστερά του ασθενή, η διάταξη στο σώμα του ασθενή και η κονσόλα χειρισμού στην οποία επισημαίνεται το επιπρόσθετο χειριστήριο για διόρθωση θέσης του ηλεκτροδίου. Η διάταξη της απομακρυσμένης πλοήγησης έχει το εξαιρετικό πλεονέκτημα ότι μπορεί να συνδυαστεί με ήδη υπάρχουσες μεθόδους χαρτογράφησης όπως η Carto 3 στις οποίες την διάταξη προσαρμόζεται ο καθετήρας τύπου λάσο ο οποίος μεταφέρει τα δεδομένα πολύ γρήγορα και επιτρέπει την άμεση τρισδιάστατη απεικόνιση. [67]



Εικόνα 6.1: Διάταξη μαγνητικής πλοήγησης

Το Σύστημα Μαγνητικής πλοήγησης μπορεί να χρησιμοποιηθεί όπως είπα και πριν σε συνδυασμό με ήδη υπάρχουσες πλατφόρμες, εκτός από την Carto 3 υπάρχει και η EnSite Precision η οποία είναι μια παραλλαγή της EnSite που έχω αναφέρει παραπάνω και είναι ικανή να συλλέγει μαγνητικά δεδομένα και να επιβεβαιώνει την σταθερότητα του πεδίου ώστε να προχωρήσει η διαδικασία με ασφάλεια, επίσης είναι ανοιχτή σαν διάταξη ώστε να επιλέγει κάθε φορά το εξειδικευμένο προσωπικό τους κατάλληλους καθετήρες.

Σε μελέτη που δημοσιεύθηκε τον Αύγουστο του 2017 [68] ασθενείς χωρίστηκαν σε ομάδες και υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις με χρήση αυτών των διατάξεων. Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν σε αυτή την έρευνα έπασχαν από κοιλιακή μαρμαρυγή είχαν πάρει αντιαρρυθμικά φάρμακα χωρίς επιτυχία ή είχαν ανεπιθύμητα συμπτώματα κατά την διάρκεια της αγωγής τους ενώ ηλικιακά ήταν ανάμεσα σε 18 και 80 ετών. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δυο ομάδες, στην πρώτη η επέμβαση έγινε με EnSite Precision και στην δεύτερη με Carto 3 πάντα σε συνδυασμό με το Σύστημα Μαγνητικής Πλοήγησης. Σε όλους τους ασθενείς τοποθετήθηκε ένας εύκαμπτος τετραπολικός καθετήρας TORQR της Medtronic και ένας κατευθυνόμενος καθετήρας Inquiry TM της Jude Medical στην κορυφή της δεξιάς κοιλίας και στον στεφανιαίο κόλπο μέσω της μηριαίας αρτηρίας και παρακολουθούνταν τα επίπεδα της

αρτηριακής πίεσης σε όλη τη διάρκεια της επέμβασης. Στην πρώτη ομάδα ο καθετήρας που χρησιμοποιήθηκε ήταν κυκλικός μαγνητικός καθετήρας εξοπλισμένος με αισθητήρα για την χαρτογράφηση και ο Thermocool για την εκτομή ενώ στην δεύτερη χρησιμοποιήθηκε ο Termocool σε όλη την διαδικασία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι δυο εφαρμογές ήταν ισοδύναμες όσο αφορά την χρονική διάρκεια και την επιτυχία με ένα ελαφρύ προβάδισμα της EnSite Precision σε σχέση με την Carto 3 σε ότι αφορά τον χρόνο φθορισμού και την έκθεση σε ραδιενέργεια. Η μελέτη αυτή έδειξε επίσης ότι η EnSite Precision εκμεταλλεύεται και τα ηλεκτρικά σήματα αλλά και την μαγνητική τεχνολογία πράγμα που καθιστά τους χάρτες που παράγει αλλά και τα αποτελέσματα που δίνει ανώτερα σε ποιότητα από όλες τις άλλες μεθόδους.

Οι ρομποτικές διατάξεις που χρησιμοποιούνται ως συστήματα μαγνητικής πλοήγησης βασίζονται σε δυο διαφορετικές μεθόδους, η μια μέθοδος εκμεταλλεύεται τα διανύσματα ενός μαγνητικού πεδίου ώστε να καθοδηγεί κατάλληλα ειδικούς καθετήρες με αισθητήρα και η άλλη χρησιμοποιεί ηλεκτρομηχανικά χαρακτηριστικά ώστε να μετακινεί ρομποτικά συμβατικούς καθετήρες ή και ειδικές θήκες μέσα στις οποίες τοποθετούνται οι καθετήρες. Βασισμένα σε αυτές τις δυο διαφορετικές προσεγγίσεις έχουν αναπτυχθεί μέχρι στιγμής συνολικά πέντε ολοκληρωμένα συστήματα απομακρυσμένης πλοήγησης καθετήρων. Το Niobe της Stereotaxis USA το οποίο είναι μαγνητικό και τα ηλεκτρομηχανικά τα οποία είναι το Sensei της Hansen Med. Usa το οποίο πρόσφατα μετατράπηκε στο Mangellan, το Amigo της Catheter Precision USA και το CorPath της Corindus Vascular Robotics USA. Το πιο πρόσφατο από αυτά το CathRob το οποίο είναι ηλεκτρομηχανικό, αναπτύχθηκε στο πανεπιστήμιο της Μπολόνια και παρουσιάστηκε στο κοινό το 2017. [69]

Η λειτουργία του συστήματος Niobe βασίζεται στον μαγνητισμό, το αρνητικό είναι ότι χρειάζεται ειδικό δωμάτιο προκειμένου να λειτουργεί σωστά χωρίς παράσιτα σήματα και επίσης η άκρη του καθετήρα ενώ είναι σωστά σχεδιασμένη ώστε να μην ασκεί υπερβολική πίεση στον ιστό λόγω αυτής της προστασίας ενδέχεται να μην είναι σε θέση να δώσει την κατάλληλη ποσότητα ενέργειας ώστε να πραγματοποιηθεί επιτυχής εκτομή. Το σύστημα Sensei χειρίζεται θήκες στις οποίες μπαίνουν συμβατικοί καθετήρες και έχει την δυνατότητα επιπρόσθετου χειροκίνητου ελέγχου υπάρχει κίνδυνος όμως οι καθετήρες να μην υπακούουν στις εντολές λόγω της κατασκευής τους η οποία δεν είναι σύμφωνα με συγκεκριμένο πρότυπο. Κάθε καθετήρας ενδέχεται να αντιδρά διαφορετικά στις εντολές του συστήματος. Το σύστημα Amigo είναι ουσιαστικά ένας ρομποτικός βραχίονας ειδικά προσαρμοσμένος στο κρεβάτι του ασθενή είναι αξιόπιστο προκαλεί επιβάρυνση όμως στο σύστημα. Τέλος το CorPath αποτελείται από δυο χωριστές μονάδες και απαιτεί ειδική κασέτα μιας χρήσης ώστε να λειτουργεί το σύστημα ελέγχου των καθετήρων.

Όλα αυτά τα συστήματα εκτός του CathRob είναι αποδοτικά όμως αυτό που εισάγει η νέα αυτή πλατφόρμα είναι η μικρή σε όγκο διάταξη, η βελτίωση των χρόνων επέμβασης, η συμβατότητα με συνηθισμένα ηλεκτρόδια, η αυτόματη αναπροσαρμογή θέσης σε συνδυασμό με φιλικό περιβάλλον προς τον χειριστή. Στην εικόνα 6.2 φαίνεται

η διάταξη ολοκληρωμένη. Αποτελείται όπως βλέπουμε από μια κεντρική μονάδα ένα πλαίσιο στο οποίο δίνονται οι εντολές, το μόνιτορ, έναν βραχίονα κίνησης και υποδοχή για τον καθετήρα της επιλογής των χειριστών.



Εικόνα 6.2: Ολοκληρωμένη διάταξη CathRob

Στον παρακάτω πίνακα εμφανίζονται συγκεντρωτικά τα χαρακτηριστικά των διατάξεων πλοήγησης των καθετήρων.

Χαρακτηριστικό	CathRob	Niobe	Sensei/Magellan	Amigo	CorPath
Εργονομικό –	√				√
Γρήγορη εγκατάσταση					
Συμβατότητα με πολλούς καθετήρες	√			√	
Φιλικό στον χρήστη	√			√	
Αισθητήρες ασκούμενης πίεσης	√		√		
Αυτόματη πλοήγηση καθετήρων	√	√			

Πίνακας 10: Χαρακτηριστικά ρομποτικών διατάξεων πλοήγησης

7. 3D PRINTING

Η τρισδιάστατη εκτύπωση είναι μια νέα τεχνολογία που επιτρέπει την μετατροπή της δυσδιάστατης εικόνας σε τρισδιάστατο φυσικό αντίγραφο, η εφαρμογή της είναι πολλά υποσχόμενη στον χώρο της ιατρικής καθώς μπορεί να εφαρμοστεί στην ιατρική εικόνα για την ανακατασκευή της ανατομίας του κάθε ασθενούς σε φυσικό μοντέλο και να βοηθήσει στην καλύτερη κατανόηση της φυσιολογίας και της αιτίας πίσω από αρρυθμίες. Η καρδιά είναι όργανο με κοιλότητες πράγμα το οποίο την καθιστά ιδανική για τρισδιάστατη εκτύπωση και παρέχει εξαιρετική βοήθεια στην εξατομίκευση της αγωγής, του προγραμματισμού της επέμβασης αλλά και στην εκπαίδευση νέων ιατρών οι οποίοι μπορούν πλέον να προπονούνται σε όσο το δυνατόν πιο πραγματικές συνθήκες. Ήδη στο ίντερνετ έχει δημιουργηθεί μια πλατφόρμα αφιερωμένη στην βιοτεχνολογία και συγκεκριμένα αφορά ανατομικές και καρδιακές ασθένειες που παρέχει συγκεντρωμένες πληροφορίες και μοντέλα που έχουν δημιουργηθεί από ελεύθερο λογισμικό ώστε να διευρυνθεί η ενημέρωση πάνω σε αυτές και να συνεισφέρει περισσότερος κόσμος στην ανάπτυξη των τεχνολογιών. Στα αρνητικά είναι το κόστος του εξοπλισμού για τρισδιάστατη εκτύπωση ιατρικής εικόνας που κυμαίνεται από μερικές χιλιάδες έως και εκατοντάδες χιλιάδες ευρώ και επίσης το λογισμικό το οποίο έχει μεγάλο κόστος και δυσκολία στον χειρισμό οπότε δεν υπάρχει κάποιος ακόμα που να γνωρίζει ολοκληρωμένα το σύστημα και να είναι σε θέση να εκπαιδεύσει και νέο προσωπικό. Όλες οι προσπάθειες που έχουν γίνει αποτελούν ομαδική προσπάθεια και η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων είναι ακόμη αδύνατη καθώς δεν υπάρχει μέτρο σύγκρισης και επιβεβαιωμένη προσπάθεια. [70]

Υπάρχουν διάφορες τεχνικές για τρισδιάστατη εκτύπωση πολλά υποσχόμενες για την εξέλιξη της ιατρικής. Η στερεογραφία που αναπαράγει στέρεο αντικείμενο από φωτοπολυμεριζόμενα υλικά και ψηφιακό υπεριώδες λέιζερ, η μοντελοποίηση αποκομμένης απόθεσης που δημιουργεί τρισδιάστατη δομή από στρώσεις λιωμένου πλαστικού την μια πάνω στην άλλη που υποστηρίζεται από υλικό το οποίο στην συνέχεια απομακρύνεται, η τεχνική επιλεκτικής τήξης στρώματος που δημιουργεί μοντέλα μεγάλης αντοχής με κεραμική σκόνη και λέιζερ μεγάλης ισχύος και η τεχνολογία PolyJet η οποία εξάγει λεπτές στρώσεις από υγρά φωτοπολυμεριζόμενα υλικά που σκληραίνονται από υπεριώδη ακτινοβολία και μπορεί να συμπεριλάβει πολλά χρώματα και υλικά ταυτόχρονα ενώ παράγει λείες επιφάνειες και κοίλες δομές πράγμα που την καθιστά ιδανική για τρισδιάστατη απεικόνιση καρδιακών δομών και γιατί όχι στο μέλλον και τρισδιάστατη απεικόνιση της διάδοσης της διέγερσης στην καρδιά.[71]. Η τρισδιάστατη απεικόνιση πραγματοποιείται με την βοήθεια μαγνητικής ή αξονικής τομογραφίας ενώ οι εικόνες που εκτυπώνονται μπορούν να λαμβάνονται είτε με την υποστήριξη είτε όχι την ηλεκτροανατομικής χαρτογράφησης ανάλογα με την λειτουργία που επιθυμούμε να αναπαραστήσουμε.[72]

8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στα πλαίσια της διπλωματικής εργασίας συγκεντρώθηκαν οι πλέον σύγχρονες μέθοδοι διέγερσης και χαρτογράφησης ηλεκτρικών δυναμικών της καρδιάς. Μπορεί ο αναγνώστης διαβάζοντας τα στοιχεία που παρατίθενται να αντλήσει το ασφαλές συμπέρασμα ότι κύριος στόχος όλης της προόδου και της έρευνας που πραγματοποιείται στον κλάδο είναι η αυτοματοποιημένη, γρήγορη, όσο το δυνατό λιγότερο επεμβατική και ασφαλής διαδικασία εντοπισμού πάσχοντος ιστού και εκτομής του.

Οι πιο δημοφιλείς ολοκληρωμένες διατάξεις που χρησιμοποιούνται και είναι αμιγώς επεμβατικές είναι οι Rhythmia, Carto και EnSite NavX, μαζί με τις παραλλαγές τους, στις οποίες προσαρμόζονται διάφοροι τύποι ηλεκτροδίων. Αυτές οι διατάξεις παρουσιάζουν μεγάλα πλεονεκτήματα έναντι της κλασικής διαδικασίας όπως η δυνατότητα ανάκτησης δεδομένων από πολλά μέρη ταυτόχρονα. Ανάλογα με την μορφολογία της διάταξης της καθεμίας και τους καθετήρες με τους οποίους είναι συμβατή χρησιμοποιείται και για διαφορετική αρρυθμία. Όλες όμως απαιτούν χρόνο και μεγάλη ακρίβεια από τους χειριστές και ως προς τον εντοπισμό αλλά και ως προς τον σωστό καθετηριασμό της περιοχής που πρέπει έτσι γίνεται στροφή προς πιο φιλικές διαδικασίες.

Στην προσπάθεια εύρεσης πιο φιλικών διαδικασιών έγινε μια στροφή των ερευνών προς μη επεμβατικές διαδικασίες. Οι μη επεμβατικές διαδικασίες εκμεταλλεύονται κατά κύριο λόγο τον μαγνητισμό για την λειτουργία τους, στα πλαίσια αυτών λοιπόν των νέων διατάξεων αναπτύχθηκαν νέου τύπου καθετήρες και νέα αισθητήρια όργανα τα οποία μπορούν να ανταπεξέλθουν σε αυτές τις συνθήκες. Οι μέθοδοι αυτές ονομάζονται NEES NICE και ECGI και είναι ικανές να αποδώσουν τα ηλεκτροφυσιολογικά χαρακτηριστικά της καρδιάς χωρίς να είναι απαραίτητη η επεμβατική διαδικασία. Βασισμένες σε μαγνητικούς τομογράφους και σε ειδικά διαμορφωμένα ηλεκτρόδια μπορούν από την επιφάνεια του δέρματος αλλά και από κάποια μικρή απόσταση ακόμα να φτιάξουν έγκυρο χάρτη διέγερσης τον οποίο μπορούν έπειτα να χρησιμοποιήσουν ως οδηγό για τον εντοπισμό πάσχοντος ιστού. Η ανάπτυξη επίσης της CRM-EP η οποία επίσης βασίζεται σε μαγνητικούς τομογράφους και επιτρέπει την αυτοματοποιημένη εκτίμηση της ενέργειας που πρέπει να χρησιμοποιηθεί για την επιτυχή εκτομή είναι μεγάλα βήματα προς την επίτευξη μεθόδων που συνδυάζουν όλα τα ζητούμενα στοιχεία. Τέλος αναπτύχθηκαν και ρομποτικές διατάξεις οι οποίες μέσω μαγνητικών πεδίων ή ηλεκτρομηχανικών στοιχείων της καρδιακής δομής χειρίζονται καθετήρες χαρτογράφησης και εκτομής χωρίς να είναι απαραίτητη η παρέμβαση χειριστή για την σωστή τους λειτουργία. Αυτές είναι οι Niobe, Sensei, Amigo, CorPath και CathRob οι οποίες λειτουργούν είτε αυτόνομα είτε σε συνδυασμό με την Carto ή την EnSite ανάλογα με το είδος του καθετήρα.

Παρότι στην παρούσα διπλωματική εργασία αναφέρθηκαν πολλοί τύποι καθετήρων και ηλεκτροδίων όπως οι τύπου καλαθιού, λάσο, με σφήνες, ο soundstar και άλλοι, αποδείχτηκε δύσκολη η εύρεση βιβλιογραφίας η οποία συγκεντρώνει τα χαρακτηριστικά και τα δυνατά σημεία καθενός από αυτούς. Έτσι μελλοντικά θα ήταν πολύ χρήσιμη η περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων που μπορούν να αντληθούν πάνω σε ηλεκτρόδια. Μια συγκριτική μελέτη πάνω σε state of the art διατάξεις διέγερσης και χαρτογράφησης ηλεκτρικών δυναμικών της καρδιάς και των συμβατών σε αυτές ηλεκτροδίων είναι αυτό που χρειάζεται ώστε να διαμορφωθεί ολοκληρωμένη άποψη πάνω στις διατάξεις και τους διάφορους συνδυασμούς που επιτρέπουν στους χειριστές να εκμεταλλευτούν στο έπακρο τα όπλα που έχουν στην διάθεσή τους.

9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Δ. Κουτσούρης, Σ. Παυλόπουλος, and Α. Πρέντζα, *Εισαγωγή στη βιοϊατρική τεχνολογία και ανάλυση ιατρικών σημάτων*. 2003.
- [2] Boyett D, Dobrzynski H., “The sinoatrial node is still setting the pace 100 years after its discovery.”
- [3] HisW, Jr., “Die Tätigkeit des embryonalen herzens und deren bedcutung fur die lehre von der herzbewegung beim erwachsenen. Arbeiten aus der Medizinischen Klinik zu Leipzig.”
- [4] T. James, “The connecting pathways between the sinus node and the A-V node between the right and the left atrium,” 1963.
- [5] D. Durrer, “Total Excitation of the Isolated Human Heart,” 1970.
- [6] KOUNTZ WB, PRINZMETAL M, PEARSON, “The effect of position of the heart on the electrocardiogram: I. The electrocardiogram in revived perfused human hearts in normal position.”
- [7] B. Coblentz and M. Harvey, “The relationship between electrical and mechanical events in the caridac cycle of man,” 1948.
- [8] E. Braumwald, “Time Relationship of Dynamic Events in the Cardiac Chambers, Pulmonary Artery and Aorta in Man,” 1955.
- [9] P. Laizzo, *Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices*. 2009.
- [10] Callewaert, G, “Excitation-contraction coupling in mammalian cardiac cells,” 1992.
- [11] Fabiato, A., “Calcium-induced release of calcium from the cardiac sarcoplasmic reticulum,” 1983.
- [12] G. Loewe and Mochella, “Differential Regulation of Two Types of Intracellular Calcium Release Channels during End-Stage Heart Failure,” 1994.
- [13] R. Bosch and Zeng, “Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation,” 1999.
- [14] S. Weidmann, “THE EFFECT OF THE CARDIAC MEMBRANE POTENTIAL ON THE RAPID AVAILABILITY OF THE SODIUM-CARRYING SYSTEM,” 1964.
- [15] Sperelakis N, Geiger SR, “The handbook of physiology Section 2, The cardiovascular system Section 1.”
- [16] A. James Andrew, “Examination of myocardial electrophysiology using novel panoramic optical mapping techniques,” 2016.
- [17] B. Maron, “Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies,” p. 11, 2006.
- [18] A. Sacchetti, “Primary cardiac arrythmias in children,” 1999.
- [19] I. Chaveles *et al.*, “Diagnosis and Treatment of Inappropriate Sinus Tachycardia,” 2017.
- [20] W.-K. Shen, “Modification and Ablation for Inappropriate Sinus Tachycardia: Current Status,” p. 7, 2002.
- [21] P. Brady, P. Low, and W. Shen, “Inappropriate Sinus Tachycardia, Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome, and Overlapping Syndromes,” p. 11, 2005.
- [22] M. Nash and A. Mourad, “Evidence for multiple mechanisms in human ventricular fibrillation,” p. 8, 2006.

- [23] A. Papisipoularides, "Genomic translational research: Paving the way to individualized cardiac functional analyses and personalized cardiology," p. 18, 2016.
- [24] S.-S. Bun, "Ultra-High-Definition of Atrial Arrhythmias," p. 8, 2016.
- [25] Jackman WM, Friday KJ, Yeung-Lai-Wah JA, Fitzgerald DM, Beck and B, Bowman, "New catheter technique for recording left freewall accessory atrioventricular pathway activation: Identification of pathway fiber orientation."
- [26] Haïssaguerre M, Gencel L, Fischer B, Le Métayer P, Poquet F, and Marcus FI, "Successful catheter ablation of atrial fibrillation."
- [27] Anter E, Tschabrunn CM, Josephson, "High-resolution mapping of scar-related atrial arrhythmias using smaller electrodes with closer interelectrode spacing."
- [28] Mahida S, Hooks DA, Nentwich K, Ng GA, Grimaldi M, Shin DI, "Ablation for atrial fibrillation: Results from a multicenter study."
- [29] E. Entcheva and H. Bien, "Macroscopic optical mapping of excitation in cardiac cell networks with ultra-high spatiotemporal resolution. Progress in biophysics and molecular biology," 2006.
- [30] I. Parker, "Photonics for biologists. Methods in enzymology," 2002.
- [31] Liao and Boer, "Sensing Cardiac Electrical Activity With a Cardiac Optogenetic Voltage Indicator.pdf," 2015.
- [32] S. S. Bun and D. G. Latchu, "Atrial flutter: more than just one of a kind," p. 9, 2015.
- [33] A. Yaksh and C. Kik, "Atrial fibrillation: to map or not to map?," p. 8, 2014.
- [34] G. D. VEENHUYZEN and S. KNECHT, "Atrial Tachycardias Encountered during and after Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: Part I: Classification, Incidence, Management," p. 6, 2009.
- [35] M. HAÏSSAGUERRE and L. GENCEL, "Successful Catheter Ablation of Atrial Fibrillation," p. 9, 1994.
- [36] H. Kottkamp and G. Hindricks, "Deep Sedation for Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Prospective Study in 650 Consecutive Patients," p. 5, 2011.
- [37] A. Yaksh, "A novel intra-operative, high-resolution atrial mapping approach," p. 5, 2015.
- [38] P. Knops and C. Kik, "Simultaneous endocardial and epicardial high-resolution mapping of the human right atria wall," p. 3, 2016.
- [39] A. Bhatia, "Repolarization Syndromes," p. 46, 2012.
- [40] A. Wilde, "The pathophysiological mechanism underlying Brugada syndrome Depolarization versus repolarization," p. 11, 2010.
- [41] H. Abriel and E. Zaklyazminskava, "Cardiac channelopathies: Genetic and molecular mechanisms," p. 11, 2012.
- [42] M. Perrin and M. Gollob, "Genetics of Cardiac Electrical Disease," 2013.
- [43] C. Schmitt and G. Ndrepepa, "Recent Advances in Cardiac Mapping Techniques," 1999.
- [44] P. Friedman, "Novel mapping techniques for cardiac electrophysiology," 2002.
- [45] M. Haissaguerre and D. Shah, "Electrophysiological Breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins," p. 4, 2000.
- [46] Anter and Tschabrunn, "Pulmonary vein isolation using the Rhythmia mapping," p. 8, 2015.
- [47] Hilbert and Kosiuk, "A Guide to the Porcine Anatomy for the Interventional Electrophysiologist. Fluoroscopy and High Density Electroanatomical Mapping," 2015.

- [48] A. Bollmann and S. Hilbert, "Insights from preclinical ultra high-density electroanatomical sinus node mapping," p. 6, 2014.
- [49] A. Bollmann and S. Hilbert, "Initial experience with ultra high-density mapping of human right atria," p. 7, 2016.
- [50] R. Proietti and S. Rivera, "Intracardiac echo-facilitated 3D electroanatomical mapping of ventricular arrhythmias from the papillary muscles: assessing the 'fourth dimension' during ablation," p. 8, 2016.
- [51] Koutalas and Rolf, "Contemporary mapping techniques of complex cardiac arrhythmias- identifying and modifying the arrhythmogenic substrate," 2015.
- [52] Jones and McCready, "A multi-purpose spiral high-density mapping catheter initial clinical experience in atrial arrhythmias," p. 11, 2011.
- [53] Karuth and Heist, "Accuracy of left atrial anatomical maps acquired with a multielectrode catheter during catheter ablation for atrial fibrillation," p. 7, 2011.
- [54] Romero and Lupercio, "Electroanatomic mapping systems (CARTO/EnSite NavX) vs. conventional mapping for ablation procedures in a training program," 2015.
- [55] C. Gormick and S. Adler, "Validation of a New Noncontact Catheter System for Electroanatomic Mapping of Left Ventricular Endocardium."
- [56] R. Nagarakanti and S. Saksena, "Three-dimensional mapping and intracardiac echocardiography in the treatment of sinoatrial nodal tachycardias," p. 7, 2015.
- [57] T. Nitta and M. Wakita, "Double Potential Mapping A Novel Technique for Locating the Site of Incomplete Ablation," p. 6, 2012.
- [58] T. Berger, F. Hintringer, and G. Fischer, "Noninvasive Imaging of Cardiac Electrophysiology," p. 6, 2007.
- [59] C. J. Harland, T. D. Clark, and R. J. Prance, "Electric potential probes - new directions in the remote sensing of the human body," p. 8, 2001.
- [60] C. Ramanathan and R. Ghanem, "Noninvasive electrocardiographic imaging for cardiac electrophysiology and arrhythmia," Technical, 2004.
- [61] R. Ghanem and P. Jia, "Noninvasive Electrocardiographic Imaging (ECGI): Comparison to intraoperative mapping in patients," p. 16, 2005.
- [62] T. Berger and G. Fischer, "Single-Beat Noninvasive Imaging of Cardiac Electrophysiology of Ventricular Pre-Excitation," p. 8, 2006.
- [63] A. Revishvili and E. Wissner, "Validation of the mapping accuracy of a novel non-invasive epicardial and endocardial electrophysiology system." 2015.
- [64] B. Rudic and M. Chaykovskaya, "Simultaneous non-invasive epicardial and endocardial mapping in patients with Brugada syndrome: New insights into arrhythmia mechanisms," 2016.
- [65] H. Chubb and J. Harrison, "Development, Preclinical Validation, and Clinical Translation of a Cardiac Magnetic Resonance - Electrophysiology System With Active Catheter Tracking for Ablation of Cardiac Arrhythmia," p. 15, 2017.
- [66] M. Shurrab *et al.*, "Robotically assisted ablation of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis," p. 9, 2013.
- [67] A. Da Costa, J. B. Guichard, C. Bouchard, A. Gerbay, and K. Isaaz, "Robotic magnetic navigation for ablation of human arrhythmias," p. 9, 2016.
- [68] C. Lin, S. Pehrson, P. K. Jacobsen, and X. Chen, "Initial experience of a novel mapping system combined with remote magnetic navigation in the catheter ablation of atrial fibrillation," p. 7, 2017.
- [69] L. Cercenelli, B. Bortolani, and E. Marcelli, "CathROB: A Highly Compact and Versatile Remote Catheter Navigation System," p. 14, 2017.

- [70] M. Bramlet and L. Olivieri, "Impact of Three-Dimensional Printing on the Study and Treatment of Congenital Heart Disease," p. 5, 2017.
- [71] M. Vukicevic, and B. Mosadegh, "Cardiac 3DPrinting anditsFutureDirections," p. 14, 2017.
- [72] L. . Meier, M. Meineri, J. Q. Hiansen, and E. M. Horlick, "Structural and congenital heart disease interventions: the role of three-dimensional printing," p. 11, 2017.