



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ

ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

**Πρόσφατα ευρήματα και εφαρμογές της βιοϊατρικής μηχανικής
για τη μάχη ενάντια στον Covid**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

της

ΦΑΡΜΑΚΗ ΜΑΡΙΑΣ-ΠΕΤΡΟΥΛΑΣ

Επιβλέπων : Δημήτριος – Διονύσιος Κουτσούρης
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Συνεπιβλέπουσα : Ουρανία Πετροπούλου
ΕΔΙΠ Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Αύγουστος 2022

Η σελίδα αυτή είναι σκόπιμα λευκή.



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

Πρόσφατα ευρήματα και εφαρμογές της βιοϊατρικής μηχανικής ενάντια στον Covid

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

της

ΦΑΡΜΑΚΗ ΜΑΡΙΑΣ-ΠΕΤΡΟΥΛΑΣ

Επιβλέπων : Δημήτριος – Διονύσιος Κουτσούρης
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Συνεπιβλέπουσα : Ουρανία Πετροπούλου
ΕΔΙΠ Ε.Μ.Π.

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 23 Αυγούστου 2022.

(Υπογραφή)

.....
Δ. –Δ. Κουτσούρης
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

(Υπογραφή)

.....
Γ. Ματσόπουλος
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

(Υπογραφή)

.....
Π. Τσανάκας
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Αύγουστος 2022

(Υπογραφή)

.....

ΦΑΡΜΑΚΗ ΜΑΡΙΑ-ΠΕΤΡΟΥΛΑ

Διπλωματούχος Ηλεκτρολόγος Μηχανικός και Μηχανικός Υπολογιστών Ε.Μ.Π.

Copyright © Μαρία-Πετρούλα Φαρμάκη, 2022.

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας 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 στον συγγραφέα.

Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν τον συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

Περίληψη

Ο COVID-19 είναι μια από τις πιο σοβαρές παγκόσμιες κρίσεις υγείας που έχει αντιμετωπίσει ποτέ η ανθρωπότητα. Η προσοχή και το ενδιαφέρον των ερευνητών έχει επικεντρωθεί στην ανάπτυξη λύσεων για την παρακολούθηση και τον εντοπισμό του ιού, του SARS-CoV-2, ως ζωτικής σημασίας βήματα προκειμένου να διασπαστεί η αλυσίδα της μόλυνσης, να πραγματοποιηθεί έγκαιρη πρόγνωση και διάγνωση και κατά συνέπεια αποτελεσματική αντιμετώπιση της υγειονομικής κρίσης. Παρόλο που η βιοϊατρική μηχανική θεωρείται ένας ανερχόμενος τομέας των ιατρικών επιστημών, έχει αποδείξει τον κεντρικό ρόλο της στην καλλιέργεια της ωρίμανσης των διαγνωστικών τεχνολογιών COVID-19, αλλά και στη διαχείριση του ιού για περιορισμό της διασποράς, καθώς και ρηξικέλευθη και καινοτόμα αντιμετώπιση και ίαση. Μέσα σε πολύ σύντομο χρονικό διάστημα, η έρευνα που εφαρμόζεται έχει προχωρήσει με συνεχώς αυξανόμενες γνώσεις και εφευρέσεις (Internet of Things (IoT), τηλεϊατρική, e-Health, m-Health, έξυπνοι αισθητήρες, ρομποτική ιατρική, καρδιοαναπνευστικές συσκευές κ.λ.π.) ειδικά στην προσαρμογή των διαθέσιμων τεχνολογιών ανίχνευσης και στην εκμετάλλευση της δύναμης της διεπιστημονικής έρευνας για το σχεδιασμό νέων εργαλείων και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής ατόμων που νοσούν.

Λέξεις κλειδιά: βιοϊατρική μηχανική, covid-19, εφαρμογές, πρόσφατες ανακαλύψεις, βιοϊατρική τεχνολογία

Η σελίδα αυτή είναι σκόπιμα λευκή.

Abstract

COVID-19 is one of the most serious global health crises that mankind has ever experienced. Researchers' attention has been focused on developing solutions for monitoring and detecting the SARS-CoV-2 virus as vital steps to break the infection chain, make timely prognosis and diagnosis, and therefore effective dealing with the health crisis. Although biomedical engineering is considered an emerging field of medical sciences, it has proven its central role in cultivating the maturation of COVID-19 diagnostic technologies, but also in managing the virus to reduce the spread, as well as groundbreaking and innovative treatment and cure. In a very short period of time, the applied research has advanced with ever-increasing knowledge and inventions (Internet of Things (IoT), telemedicine, e-Health, m-Health, smart sensors, robotic medicine, cardiorespiratory devices, etc.) specifically in adapting available detection technologies and harnessing the power of interdisciplinary research to design new tools and improve the quality of life of people with the disease.

Key words: biomedical engineering, covid-19, applications, recent findings, bioengineering technology

Η σελίδα αυτή είναι σκόπιμα λευκή.

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή κ. Δημήτριο Κουτσούρη, και τη Δρ. Ουρανία Πετροπούλου (Ε.ΔΙ.Π. Ε.Μ.Π.), που μου εμπιστεύτηκαν το συγκεκριμένο θέμα και μου έδωσαν την ευκαιρία να ασχοληθώ με αυτό, σε μια περίοδο όπου η βιοϊατρική μηχανική έχει συνεισφέρει σε αξιοσημείωτο βαθμό στην αντιμετώπιση της πανδημίας. Επίσης ευχαριστώ τους καθηγητές κ. Γεώργιο Ματσόπουλο και κ. Παναγιώτη Τσανάκα, για τη συμμετοχή τους στην εξεταστική επιτροπή.

Τέλος, ευχαριστώ την οικογένειά μου, το σύζυγο και τις κόρες μου για τη στήριξή τους σε όλο αυτό το δύσκολο χρονικό διάστημα της συγγραφής της εν λόγω διπλωματικής, καθώς και σε όλα τα χρόνια των σπουδών μου.

Αθήνα, Αύγουστος 2022
Φαρμάκη Μαρία-Πετρούλα

Πίνακας Περιεχομένων

<i>Ευρετήριο Εικόνων</i>	12
<i>Ευρετήριο Πινάκων</i>	15
<i>Εισαγωγή</i>	16
<i>Κεφάλαιο 1: Η ιστορία της βιοϊατρικής μηχανικής</i>	18
1.1 Γενικά.....	18
1.2 Βιοπληροφορική	19
1.3 Εμβιομηχανική	20
1.4 Βιοϋλικό	20
1.5 Βιοϊατρική οπτική	20
1.6 Μηχανική ιστών	21
1.7 Γενετική μηχανική	21
1.8 Νευρωνική μηχανική	22
1.9 Φαρμακευτική μηχανική	22
1.10 Ιατρικές συσκευές	22
1.10.1 Ιατρική απεικόνιση.....	24
1.10.1 Εμφυτεύματα	25
1.10.3 Bionics.....	25
1.10.4 Βιοϊατρικοί αισθητήρες	26
1.11 Κλινική μηχανική.....	26
1.12 Μηχανική αποκατάστασης.....	27
1.13 Ρυθμιστικά θέματα	29
1.13.1 RoHS II.....	31
1.13.2 IEC 60601.....	32
1.13.3 AS/NZS 3551:2012	32
1.14 Αξιοσημείωτα στοιχεία	33
<i>Κεφάλαιο 2: Covid-19</i>	35
2.1 Γενικά.....	35
2.2 Συμπτώματα	37
2.3 Μετάδοση.....	38
2.4 Γεωγραφική Κατανομή	41
2.5 Η πανδημία στην Ελλάδα.....	44
<i>Κεφάλαιο 3: Μεθοδολογία Έρευνας</i>	48

3.1 Στόχος της βιβλιογραφικής ανασκόπησης	48
3.2 Ερευνητικά ερωτήματα	48
3.3 Πηγές δεδομένων	49
3.4 Ανασκόπηση βιβλιογραφίας	49
3.5 Ανάλυση δεδομένων	51
Κεφάλαιο 4: Πρόσφατα ευρήματα και εφαρμογές της βιοϊατρικής μηχανικής.....	55
4.1 Γενικά.....	55
4.2 Εργαστηριακές μέθοδοι ανοσοπροσδιορισμού.....	56
4.3 Δοκιμές ταχείας ανίχνευσης (RDTs) για POCT	59
4.4 Μέθοδοι δοκιμής ενίσχυσης νουκλεϊκού οξέος (NAAT).	60
4.5 Μέθοδοι δοκιμής ενίσχυσης ισοθερμικού νουκλεϊκού οξέος (iNAAT).	64
4.6 Διαγνωστικά με βάση το CRISPR	67
4.7 Μικρορρευτικές συσκευές και βιοαισθητήρες για διαγνωστικά SARS-CoV-2	70
4.8 Διαγνωστικά με τη βοήθεια τεχνητής νοημοσύνης.....	74
4.9 Wearables για την παρακολούθηση ασθενών που βρίσκονται σε καραντίνα λόγω νόσησης από Covid-19.....	76
4.9.1 Προτεινόμενος σχεδιασμός συστήματος.....	79
4.9.2 Ανάλυση συστήματος για συμπτώματα COVID-19	82
4.10 Έξυπνα συστήματα ανίχνευσης υγείας στο σπίτι	93
4.11 Η τηλεαποκατάσταση ως λύση εξ αποστάσεως κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19.....	104
4.12 Προσωπικός αναπνευστήρας για το υγειονομικό προσωπικό	107
4.12.1 Μεθοδολογία	107
4.12.2 Υποψήφιοι τύποι εξαρτημάτων.....	110
4.12.3 Συναρμολόγηση πρωτοτύπου.....	111
4.12.4 Συμμετοχή ασθενών και κοινού.....	114
4.12.5 Αποτελέσματα	114
Συμπεράσματα.....	120
Βιβλιογραφία.....	122

Ευρετήριο Εικόνων

Εικόνα 1: Παράδειγμα 1 ως εφαρμογή βιοϊατρικής μηχανικής: σύστημα τηλεϊατρικής, Ομοσπονδιακό Κέντρο Νευροχειρουργικής στο Tyumen, 2013.[2]	19
Εικόνα 2: Παράδειγμα 2 ως εφαρμογή βιοϊατρικής μηχανικής, μηχανημα αιμοκάθαρσης, μιας διαδικασίας καθαρισμού του αίματος ασθενούς με ανεπάρκεια νεφρικής λειτουργίας.[2]	19
Εικόνα 3: Βιοπληροφορική: παράδειγμα μιας μικροσυστοιχίας ολίγο με κηλίδες περίπου 40.000 ανιχνευτών με μεγενθυμένο ένθετο για εμφάνιση λεπτομέρειας. [2].....	20
Εικόνα 4: Γενετική μηχανική: καλλιέργειες μικρομάζας κυττάρων C3H-10T1/2 σε ποικίλες τάσεις οξυγόνου χρωματισμένες με μπλε Alcian. [2]	22
Εικόνα 5: Μια μαγνητική τομογραφία ανθρώπινου κεφαλιού, ένα παράδειγμα εφαρμογής βιοϊατρικής μηχανικής της ηλεκτρικής μηχανικής στη διαγνωστική απεικόνιση.[2].....	24
Εικόνα 6: Τεχνητά άκρα: ο δεξιός βραχίονας είναι ένα παράδειγμα πρόσθεσης και ο αριστερός είναι ένα παράδειγμα μυοηλεκτρικού ελέγχου. [2].....	25
Εικόνα 7: Ένα προσθετικό μάτι, ένα παράδειγμα εφαρμογής βιοϊατρικής μηχανικής και βιοσυμβατών υλικών στην οφθαλμολογία. [2]	26
Εικόνα 8: Υπερηχογραφική αναπαράσταση της ουροδόχου κύστης (σχήμα μαύρης πεταλούδας) ενός υπερπλαστικού προστάτη. Ένα παράδειγμα πρακτικής επιστήμης και ιατρικής επιστήμης που συνεργάζονται. [2]	28
Εικόνα 9: Σχηματική αναπαράσταση ενός φυσιολογικού ίχνους ΗΚΓ που δείχνει φλεβοκομβικό ρυθμό. Ένα παράδειγμα ευρέως χρησιμοποιούμενου κλινικού ιατρικού εξοπλισμού (λειτουργεί με την εφαρμογή της ηλεκτρονικής μηχανικής στην ηλεκτροφυσιολογία και την ιατρική διάγνωση). [2].....	29
Εικόνα 10: Η σχηματική γονιδιωματική δομή του κορωνοϊού. (α) COVID-19. (β) MERS-CoV. (γ) SARS-CoV. Το τυπικό γονιδίωμα του κορωνοϊού είναι ένα μονόκλωνο, που είναι περίπου 25–32 kb. Περιέχει 5' καλύμματα και ουρές 3'-UTR. (δ) δομικές πρωτεΐνες που κωδικοποιούν τον κορωνοϊό, τέσσερα δομικά γονίδια, συμπεριλαμβανομένων των γονιδίων ακίδας, περιβλήματος, μεμβράνης και νουκλεοκαψιδίου, καθώς και βοηθητικές πρωτεΐνες (3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8b, 9b και ORFs [40].....	36
Εικόνα 11: Μόριο και γονιδίωμα β-coronavirus.[43]	36
Εικόνα 12: Αναπαράσταση μετάδοσης του COVID-19. [50].....	40
Εικόνα 13: Χρονοδιάγραμμα και ροή πορείας νόσησης από τον COVID-19. [51]	40
Εικόνα 14: Κατανομή κρουσμάτων COVID-19 ανά ήπειρο (αναφερόμενα κρούσματα σύμφωνα με τις εφαρμοσμένες τεχνικές και στρατηγικές της εκάστοτε χώρας) (ECDC, 2021).	41

Εικόνα 15: Κατανομή θανάτων COVID-19 ανά ήπειρο (αναφερόμενα κρούσματα σύμφωνα με τις εφαρμοσμένες τεχνικές και στρατηγικές της εκάστοτε χώρας) (ECDC, 2021).	41
Εικόνα 16: Χώρες, Επικράτειες και Περιοχές που αναφέρουν μεταβλητές Ανησυχίας για τις μεταλλάξεις Alpha, beta, gamma, Delta, μέχρι 10 Αυγούστου 2021 (World Health Organization, 2020).....	42
Εικόνα 17: 14 ημερών δείκτης επισημάνσης κρουσμάτων COVID-19 για τις εβδομάδες 30-31 του 2021 (ECDC, 2021).	43
Εικόνα 18: Θάνατοι COVID-19 ανά 100.000 πληθυσμού για το χρονικό διάστημα 2-8 Αυγούστου 2021(ECDC, 2021).	44
Εικόνα 19: Επιδημιολογικά δεδομένα στην Ελλάδα για την πανδημία, από την έναρξη μέχρι τις 18 Απρ 2022. Μέχρι στιγμής έχουν σημειωθεί 3.238.169 επιβεβαιωμένα κρούσματα και 28.588 θάνατοι. Ο πληθυσμός που έχει εμβολιαστεί πλήρως αγγίζει τα 7.609.063 , περίπου το 71% του συνολικού πληθυσμού της χώρας. [55].....	47
Εικόνα 20: Διάγραμμα ροής για την επιλογή άρθρων.	54
Εικόνα 21: Γενική διαγνωστική ροή εργασιών για τον COVID-19 με χρήση μοριακών δοκιμών (NAAT, iNAAT και ανίχνευση με βάση την ανοσοδοκιμασία). (1) Μέθοδοι συλλογής δειγμάτων. (2) Τύποι δειγμάτων. (3) Επεξεργασία ή προεπεξεργασία δειγμάτων. (4) Δοκιμή αντίδρασης και ανάγνωσης αποτελεσμάτων. Οι μέθοδοι που απεικονίζονται είναι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες για τη διάγνωση του COVID-19 και οι εναλλακτικές σε κάθε βήμα είναι επι το πλείστον εναλλάξιμες, εκτός από το ότι τα δείγματα αίματος δε χρησιμοποιούνται για τις τεχνικές NAAT και iNAAT και το εξαγόμενο RNA δε χρησιμοποιείται για ανίχνευση ανοσοδοκιμασίας. [58].....	57
Εικόνα 22: Ανίχνευση SARS-CoV-2 με βάση το CRISPR-Cas13a. Ρινοφαρυγγικά και στοματοφαρυγγικά δείγματα συλλέγονται μέσω αποστειρωμένων επιχρισμάτων. Το δείγμα που συλλέγεται στη συνέχεια αραιώνεται σε κατάλληλο ρυθμιστικό διάλυμα, ακολουθούμενο από μερικά βήματα θέρμανσης του δείγματος απελευθερώνουν ssRNA από τον ιό και διευκολύνουν την απενεργοποίηση της νουκλεάσης εάν υπάρχει στο δείγμα. Μετά το στάδιο θέρμανσης, το ιικό RNA υποβάλλεται σε RT-RPA για την ενίσχυση των αλληλουχιών-στόχων με τη μορφή cDNA, τα οποία με τη σειρά τους μεταγράφονται από T7 RNA πολυμεράση. Τα συσσωρευμένα προϊόντα ενίσχυσης της στοχευόμενης αλληλουχίας RNA παρέχονται για δοκιμασία ανίχνευσης που βασίζεται σε Cas13a. Το Cas13a αναγνωρίζει αλληλουχίες RNA που έχουν μεταγραφεί από T7 εάν παρουσιάζεται το κατάλληλο οδηγό RNA (gRNA). Αυτό οδηγεί στην ενεργοποίηση του Cas13a και εμφανίζει τη μη ειδική δραστηριότητα RNAάσης του, με αποτέλεσμα τη μη ειδική διάσπαση του συμπλόκου φθοροφόρου-ssRNA-αποστάτη. Ο φθορισμός που εκπέμπεται από το φθοροφόρο μπορεί να ποσοτικοποιηθεί μέσω φασματοσκοπίας, υποδεικνύοντας τη συγκέντρωση του προτύπου ssRNA. Εναλλακτικά, το	

διασπασμένο μόριο αναφοράς μπορεί να ανιχνευθεί μέσω LFA χαρτιού. [58]**Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.**

Εικόνα 23: Πλαίσιο σχεδίασης IoT για τον προτεινόμενο σχεδιασμό συστήματος.[223]	80
Εικόνα 24: Αλγόριθμος αναγνώρισης βήχα βασισμένος σε Τεχνητή Νοημοσύνη. [223].....	88
Εικόνα 25: Δείγμα δοκιμαστικού σήματος με ένα βήχα με ρυθμό δειγματοληψίας 12000/δευτερόλεπτο. [223].....	90
Εικόνα 26: Διάγραμμα κυκλώματος με 2 BLE NANO Sense σε διασύνδεση με ARDUINO MKR. [223].....	92
Εικόνα 27: Μοντέλο δια ψηφιακού αισθητήρα.[249].....	101
Εικόνα 28: Μπλοκ διάγραμμα δικτύου αισθητήρων (CO S/D, αριστερός/δεξιός χωρητικός αισθητήρας, CDC, χωρητικός ψηφιακός μετατροπέας, D1, D2, οπτικοί αισθητήρες). [249]	102
Εικόνα 29:Εισαγωγή του δια ψηφιακού χωρητικού δικτύου αισθητήρων στο παλτό. [249].	102
Εικόνα 30:Δίκτυο αισθητήρων τοποθετημένο στο κολάρο έτοιμο για δοκιμές. [249].....	102
Εικόνα 31: Επίθεση σε τρύπα από καταβόθρα. [258].....	104
Εικόνα 32: Σκιαγραφημένο διάγραμμα συστήματος για έναν απλό ηλεκτρικό αναπνευστήρα καθαρισμού αέρα (PAPR).[261].....	107
Εικόνα 33: Πρωτότυπη διάταξη συστήματος αναπνευστήρα PerSo (αριστερά), και φορεμένη από ένα χρήστη για να δείξει την εργονομία (δεξιά). [261]	112
Εικόνα 34: Αποδόσεις βασικών λειτουργικών στοιχείων (Α) συνολικό σύστημα με αφαιρεμένη κουκούλα (Β) πλεξούδα κεφαλής, συμπεριλαμβανομένης της ταινίας κεφαλής και των προσαρτημάτων στον αναπνευστικό σωλήνα. Τα εξαρτήματα είναι 3D εκτυπωμένα στο πρώτο πρωτότυπο και (Γ) συγκρότημα μονάδας ανεμιστήρα, συμπεριλαμβανομένης της στοίβας διασύνδεσης φίλτρου ανεμιστήρα και προστατευτικού καλύμματος από ακρυλικό κομμένο με λέιζερ. [261].....	113
Εικόνα 35: Πλάκες ελέγχου (αριστερά) και δοκιμής (δεξιά) που εμφανίζουν 10 και 0 μονάδες βακτηρίων που σχηματίζουν αποικίες, αντίστοιχα. [261]	117

Ευρετήριο Πινάκων

Πίνακας 1: Διάφοροι αισθητήρες που χρησιμοποιούνται ως διαγνωστικός εξοπλισμός για την παρακολούθηση και την ανίχνευση συμπτωμάτων Covid-19.[223].....	77
Πίνακας 2: Ρύθμιση PIN του αισθητήρα θερμοκρασίας στο Arduino MKR.[223].....	84
Πίνακας 3: Pink Configuration στο παλμικό οξύμετρο Spark fun και στον καρδιακό παλμό στο arduino MKR. [223].....	86
Πίνακας 4: Pink Configuration στο Arduino Nano και στο arduino MKR. [223].....	87
Πίνακας 5: Ανοιχτές Προδιαγραφές PerSo. [261]	109
Πίνακας 6: Εκτιμώμενο κόστος ανταλλακτικών και υλικών. [261]	113
Πίνακας 7: Κορυφαία επίπεδα συσσώρευσης CO2 στον πρωτότυπο αναπνευστήρα και τη χειρουργική μάσκα. [261]	116

Εισαγωγή

Η νόσος του κορονοϊού (COVID-19) είναι μια ασθένεια που προκαλείται από έναν νέο κορονοϊό που ανακαλύφθηκε. Οι περισσότεροι άνθρωποι που έχουν μολυνθεί από τον ιό δεν θα παρουσιάσουν συμπτώματα ή ήπια έως μέτρια αναπνευστική νόσο και θα αναρρώσουν χωρίς ειδική θεραπεία. Ωστόσο, η ασθένεια μπορεί να είναι σοβαρή, ειδικά σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας και σε άτομα με προϋπάρχουσες ιατρικές παθήσεις (όπως υψηλή αρτηριακή πίεση, καρδιακά προβλήματα ή διαβήτη). Η ασθένεια είναι εξαιρετικά μεταδοτική και έχει εξελιχθεί σε πανδημία, φέρνοντας πολλές κοινωνικές, οικονομικές και υγειονομικές προκλήσεις.

Λαμβάνοντας υπόψη το τρέχον πλαίσιο και την κατάσταση αβεβαιότητας σχετικά με το μέλλον, η επιστημονική κοινότητα έχει συμβάλει με τεχνολογικές προόδους σε αρκετούς τομείς προκειμένου να καταπολεμηθεί η εξέλιξη της νόσου και οι συνέπειές της. Ο κλάδος της επιστήμης που ασχολείται ασταμάτητα με την αντιμετώπιση της πανδημίας είναι αυτός της βιοϊατρικής μηχανικής.

Η τεχνολογία της βιοϊατρικής μηχανικής έχει σημαντική επίδραση στο περιβάλλον της υγειονομικής περίθαλψης. Αυτό έχει αυξηθεί σταθερά ιδιαίτερα από τότε που η ιατρική πρακτική έχει γίνει περισσότερο βασισμένη στην τεχνολογία. Στη εργασία αυτή έγινε μια προσπάθεια για αξιολόγηση του αντίκτυπου της βιοϊατρικής μηχανικής στην αντιμετώπιση της πανδημίας COVID-19. Παρουσιάστηκαν οι πρακτικές επιπτώσεις αυτών των τεχνολογιών στην καταπολέμηση της τρέχουσας παγκόσμιας πανδημίας υγείας. Υπήρξε μια κοινή προσπάθεια σε όλο τον κόσμο για την αξιοποίηση των προόδων της βιομηχανικής για την καταπολέμηση του COVID-19. Αυτές οι προσπάθειες κυμάνθηκαν από μικρές ομάδες εθελοντών έως έρευνα μεγάλης κλίμακας και μαζική παραγωγή. Μαζί οι τομείς της μηχανικής και της ιατρικής έχουν εργαστεί για να αντιμετωπίσουν τομείς κρίσιμων αναγκών, συμπεριλαμβανομένης της παραγωγής και παράδοσης εξοπλισμού ατομικής προστασίας, αναπνευστήρων καθώς και της δημιουργίας ενός βιώσιμου εμβολίου. Η καταπολέμηση του COVID-19 βοήθησε να αναδειχθεί το έργο και η συμβολή τόσων επαγγελματιών στους τομείς της βιοϊατρικής που εργάζονται ακούραστα για να βοηθήσουν τις υπηρεσίες υγείας μας να αντεπεξέλθουν. Μέσα από την εκτενή και αναλυτική περιγραφή και παρουσίαση κάθε είδους εφαρμογή, η οποία σχετίζεται με την πρόληψη, τη διάγνωση και την αντιμετώπιση του ιού, καθίσταται δυνατή η αξιολόγηση της επιστήμης αυτής, και σε τι

βαθμό έχει καταφέρει να βελτιώσει την ποιότητα ζωής των νοσούντων από τον ιό. Σκοπός είναι να λάβουμε καινοτόμες συνεισφορές σε τεχνικές και εφαρμογές βιομηχανικής κατά του COVID-19. Τα θέματα τα οποία θα αναλυθούν στην εν λόγω μελέτη είναι τα κάτωθι:

- Τεχνικές πρόληψης ασθενειών.
- Προσομοιώσεις που καθιστούν δυνατή την πρόβλεψη της συμπεριφοράς του ιού.
- Ανάπτυξη, βελτιστοποίηση και επικύρωση μεθόδων έγκαιρης διάγνωσης, σε πλαίσιο εκπαίδευσης και εθνικής αυτονομίας για τη διάγνωση του COVID.
- Μέθοδοι για την έγκαιρη ανίχνευση της λοίμωξης και για την πρόγνωση της νόσου.
- Χαρακτηρισμός της ανοσολογικής απόκρισης, ανοσοπαθολογία και ανοσογενετικοί παράγοντες.
- Ανάπτυξη νέων θεραπειών ή νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων ή πρωτοκόλλων.
- Κλινικές μελέτες για τη διαχείριση και παρακολούθηση μολυσμένων ατόμων και ομάδων κινδύνου με χρήση υπολογιστικών προσεγγίσεων.
- Εξοπλισμός ή συσκευές για τη βελτίωση της απόκρισης των συστημάτων υγείας.
- Υποστήριξη εργαλείων που βοηθούν τις διαδικασίες λήψης αποφάσεων της κλινικής σε περιβάλλοντα με περιορισμένους πόρους.

Κεφάλαιο 1: Η ιστορία της βιοϊατρικής μηχανικής

1.1 Γενικά

Η βιοϊατρική μηχανική (Biomedical Engineering-BME) ή η ιατρική μηχανική είναι η εφαρμογή αρχών μηχανικής και σχεδιαστικών εννοιών στην ιατρική και τη βιολογία για σκοπούς υγειονομικής περίθαλψης (π.χ. διαγνωστικούς ή θεραπευτικούς). Η BME είναι επίσης γνωστό παραδοσιακά ως "βιομηχανική", αλλά αυτός ο όρος αναφέρεται επίσης στη βιολογική μηχανική. Αυτός ο τομέας επιδιώκει να κλείσει το χάσμα μεταξύ μηχανικής και ιατρικής, συνδυάζοντας τις δεξιότητες σχεδιασμού και επίλυσης προβλημάτων της μηχανικής με ιατρικές βιολογικές επιστήμες για την προώθηση της θεραπείας υγειονομικής περίθαλψης, συμπεριλαμβανομένης της διάγνωσης, της παρακολούθησης και της θεραπείας. [1] Στο πεδίο εφαρμογής του βιοϊατρικού μηχανικού περιλαμβάνεται επίσης η διαχείριση του τρέχοντος ιατρικού εξοπλισμού στα νοσοκομεία με ταυτόχρονη τήρηση των σχετικών βιομηχανικών προτύπων. Αυτό περιλαμβάνει την υποβολή προτάσεων εξοπλισμού, την προμήθεια, τις συνήθειες δοκιμές και την προληπτική συντήρηση, ένας ρόλος γνωστός και ως Τεχνικός Βιοϊατρικού Εξοπλισμού ή ως κλινικός μηχανικός. [2]

Η βιοϊατρική μηχανική αναδείχθηκε πρόσφατα ως δική της μελέτη, σε σύγκριση με πολλά άλλα πεδία μηχανικής. Μια τέτοια εξέλιξη είναι συνηθισμένη ως ένα νέο πεδίο μετάβασης από μια διεπιστημονική εξειδίκευση μεταξύ ήδη καθιερωμένων πεδίων στο να θεωρείται πεδίο από μόνο του. Μεγάλο μέρος της εργασίας στη βιοϊατρική μηχανική αποτελείται από έρευνα και ανάπτυξη, που εκτείνεται σε ένα ευρύ φάσμα υποπεδίων (βλ. παρακάτω). Οι εξέχουσες εφαρμογές βιοϊατρικής μηχανικής περιλαμβάνουν την ανάπτυξη βιοσυμβατών προσθετικών, διαφόρων διαγνωστικών και θεραπευτικών ιατρικών συσκευών που κυμαίνονται από κλινικό εξοπλισμό έως μικροεμφυτεύματα, κοινό εξοπλισμό απεικόνισης όπως μαγνητική τομογραφία και ΗΚΓ /ΗΚΓ, ανάπτυξη αναγεννητικών ιστών, φαρμακευτικά φάρμακα και θεραπευτικά βιολογικά. [3][4]



Εικόνα 1: Παράδειγμα 1 ως εφαρμογή βιοϊατρικής μηχανικής: σύστημα τηλεϊατρικής, Ομοσπονδιακό Κέντρο Νευροχειρουργικής στο Tyumen, 2013.[2]



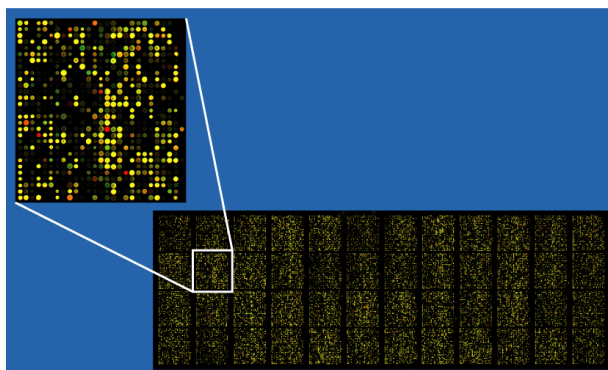
Εικόνα 2: Παράδειγμα 2 ως εφαρμογή βιοϊατρικής μηχανικής, μηχανημα αιμοκάθαρσης, μιας διαδικασίας καθαρισμού του αίματος ασθενούς με ανεπάρκεια νεφρικής λειτουργίας.[2]

1.2 Βιοπληροφορική

Η βιοπληροφορική είναι ένα διεπιστημονικό πεδίο που αναπτύσσει μεθόδους και εργαλεία λογισμικού για την κατανόηση βιολογικών δεδομένων. Ως διεπιστημονικό πεδίο της επιστήμης, η βιοπληροφορική συνδυάζει την επιστήμη των υπολογιστών, τη στατιστική, τα μαθηματικά και τη μηχανική για την ανάλυση και την ερμηνεία βιολογικών δεδομένων. [5][6]

Η βιοπληροφορική θεωρείται τόσο ως όρος ομπρέλα για το σύνολο των βιολογικών μελετών που χρησιμοποιούν προγραμματισμό υπολογιστή ως μέρος της μεθοδολογίας τους, όσο και ως αναφορά σε «αγωγούς» ειδικής ανάλυσης που χρησιμοποιούνται επανειλημμένα, ιδιαίτερα στον τομέα της γονιδιωματικής. [7] Οι κοινές χρήσεις της βιοπληροφορικής περιλαμβάνουν την αναγνώριση υποψηφίων γονιδίων και νουκλεοτιδίων (SNPs). Συχνά, μια τέτοια αναγνώριση γίνεται με στόχο την καλύτερη κατανόηση της γενετικής βάσης της νόσου, των μοναδικών προσαρμογών, των επιθυμητών ιδιοτήτων (κυρίως σε γεωργικά είδη) ή των διαφορών

μεταξύ των πληθυσμών. Με λιγότερο επίσημο τρόπο, η βιοπληροφορική προσπαθεί επίσης να κατανοήσει τις οργανωτικές αρχές εντός των αλληλουχιών νουκλεϊκών οξέων και πρωτεϊνών. [8]



Εικόνα 3: Βιοπληροφορική: παράδειγμα μιας μικροσυστοιχίας ολίγο με κηλίδες περίπου 40.000 ανιχνευτών με μεγενθυμένο ένθετο για εμφάνιση λεπτομέρειας. [2]

1.3 Εμβιομηχανική

Η εμβιομηχανική είναι η μελέτη της δομής και της λειτουργίας των μηχανικών πτυχών των βιολογικών συστημάτων, σε οποιοδήποτε επίπεδο από ολόκληρους οργανισμούς έως όργανα, κύτταρα και κυτταρικά οργανίδια χρησιμοποιώντας τις μεθόδους της μηχανικής. [9] [10]

1.4 Βιοϋλικό

Βιοϋλικό είναι οποιαδήποτε ύλη, επιφάνεια ή κατασκεύασμα που αλληλεπιδρά με ζωντανά συστήματα. Ως επιστήμη, τα βιοϋλικά είναι περίπου πενήντα ετών. Η μελέτη των βιοϋλικών ονομάζεται επιστήμη βιοϋλικών ή μηχανική βιοϋλικών. Έχει βιώσει σταθερή και ισχυρή ανάπτυξη κατά τη διάρκεια της ιστορίας της, με πολλές εταιρείες να επενδύουν μεγάλα ποσά για την ανάπτυξη νέων προϊόντων. Η επιστήμη των βιοϋλικών περιλαμβάνει στοιχεία της ιατρικής, της βιολογίας, της χημείας, της μηχανικής ιστών και της επιστήμης των υλικών. [11]

1.5 Βιοϊατρική οπτική

Η βιοϊατρική οπτική αναφέρεται στην αλληλεπίδραση βιολογικού ιστού και φωτός και πώς μπορεί να αξιοποιηθεί για ανίχνευση, απεικόνιση και θεραπεία. [4]

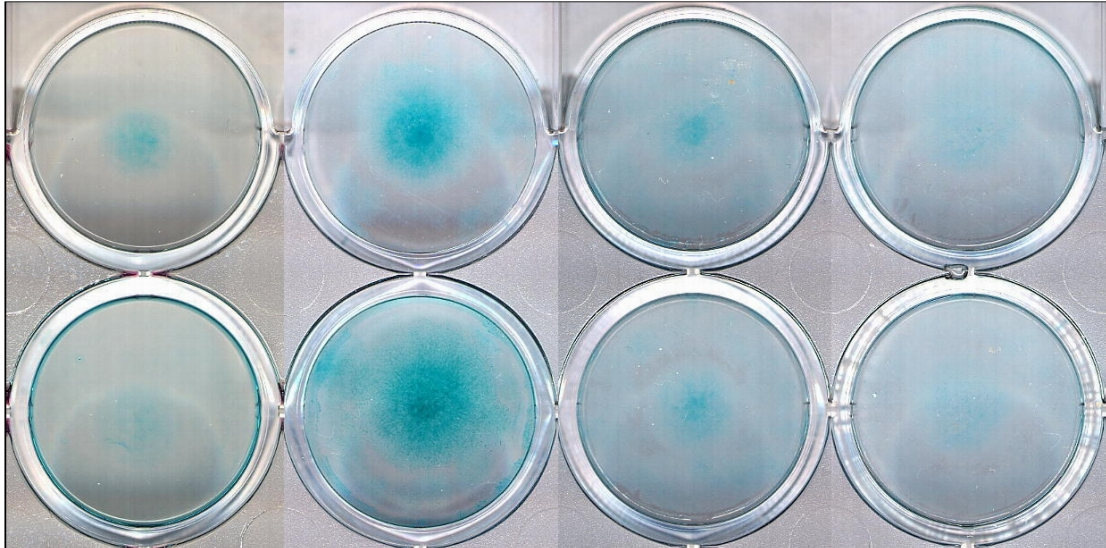
1.6 Μηχανική ιστών

Η μηχανική ιστών, όπως και η γενετική μηχανική (βλ. παρακάτω), είναι ένα σημαντικό τμήμα της βιοτεχνολογίας – το οποίο επικαλύπτεται σημαντικά με το ΒΜΕ.

Ένας από τους στόχους της μηχανικής ιστών είναι η δημιουργία τεχνητών οργάνων (μέσω βιολογικού υλικού) για ασθενείς που χρειάζονται μεταμόσχευση οργάνων. [12] Οι βιοϊατρικοί μηχανικοί ερευνούν επί του παρόντος μεθόδους δημιουργίας τέτοιων οργάνων. Οι ερευνητές έχουν αναπτύξει συμπαγή οστά γνάθων τραχεία από ανθρώπινα βλαστοκύτταρα προς αυτή την κατεύθυνση. Αρκετές τεχνητές ουροδόχοι κύστες έχουν αναπτυχθεί σε εργαστήρια και έχουν μεταμοσχευθεί με επιτυχία σε ανθρώπους ασθενείς. [13] Τα βιοτεχνητά όργανα, τα οποία χρησιμοποιούν τόσο συνθετικό όσο και βιολογικό συστατικό, αποτελούν επίσης μια περιοχή εστίασης στην έρευνα, όπως με συσκευές ηπατικής υποβοήθησης που χρησιμοποιούν ηπατικά κύτταρα σε μια κατασκευή τεχνητού βιοαντιδραστήρα. [14]

1.7 Γενετική μηχανική

Η γενετική μηχανική, η τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA, η γενετική τροποποίηση/χειρισμός (GM) και το μάτισμα γονιδίων είναι όροι που ισχύουν για τον άμεσο χειρισμό των γονιδίων ενός οργανισμού. Σε αντίθεση με την παραδοσιακή αναπαραγωγή, μια έμμεση μέθοδο γενετικής χειραγώγησης, η γενετική μηχανική χρησιμοποιεί σύγχρονα εργαλεία όπως η μοριακή κλωνοποίηση και ο μετασχηματισμός για να αλλάξει άμεσα τη δομή και τα χαρακτηριστικά των γονιδίων-στόχων. [15] Οι τεχνικές γενετικής μηχανικής έχουν βρει επιτυχία σε πολλές εφαρμογές. Μερικά παραδείγματα περιλαμβάνουν τη βελτίωση της τεχνολογίας των καλλιεργειών (όχι ιατρική εφαρμογή, αλλά βλέπε μηχανική βιολογικών συστημάτων), την παρασκευή συνθετικής ανθρώπινης ινσουλίνης μέσω της χρήσης τροποποιημένων βακτηρίων, την παραγωγή ερυθροποιητίνης σε κύτταρα ωοθηκών χάμστερ και την παραγωγή νέων τύπων πειραματικών ποντικών όπως το oncomouse (καρκινικό ποντίκι) για έρευνα. [16]



Εικόνα 4: Γενετική μηχανική: καλλιέργειες μικρομάζας κυττάρων C3H-10T1/2 σε ποικίλες τάσεις οξυγόνου χρωματισμένες με μπλε Alcian. [2]

1.8 Νευρωνική μηχανική

Η νευρωνική μηχανική (γνωστή και ως νευρομηχανική) είναι ένας κλάδος που χρησιμοποιεί τεχνικές μηχανικής για την κατανόηση, την επιδιόρθωση, την αντικατάσταση ή τη βελτίωση των νευρικών συστημάτων. Οι νευρωνικοί μηχανικοί διαθέτουν μοναδικά προσόντα για την επίλυση προβλημάτων σχεδιασμού στη διεπαφή ζωντανού νευρικού ιστού και μη ζωντανών κατασκευών. [1] [17]

1.9 Φαρμακευτική μηχανική

Η Φαρμακευτική Μηχανική είναι μια διεπιστημονική επιστήμη που περιλαμβάνει τη μηχανική φαρμάκων, τη χορήγηση και στόχευση νέων φαρμάκων, τη φαρμακευτική τεχνολογία, τις λειτουργίες μονάδας της Χημικής Μηχανικής και τη Φαρμακευτική Ανάλυση. Μπορεί να θεωρηθεί ως μέρος της φαρμακευτικής λόγω της εστίασής του στη χρήση τεχνολογίας σε χημικούς παράγοντες για την παροχή καλύτερης φαρμακευτικής θεραπείας. [18]

1.10 Ιατρικές συσκευές

Αυτή είναι μια *εξαιρετικά ευρεία κατηγορία* —που ουσιαστικά καλύπτει όλα τα προϊόντα υγειονομικής περίθαλψης που δεν επιτυγχάνουν τα επιδιωκόμενα

αποτελέσματα μέσω κυρίως χημικών (π.χ. φαρμακευτικών) ή βιολογικών (π.χ. εμβολίων) μέσων και δεν περιλαμβάνουν μεταβολισμό.

Μια ιατρική συσκευή προορίζεται για χρήση σε:

- τη διάγνωση ασθένειας ή άλλων καταστάσεων
- στη θεραπεία, τον μετριασμό, τη θεραπεία ή την πρόληψη ασθένειας.

Μερικά παραδείγματα περιλαμβάνουν βηματοδότες, αντλίες έγχυσης, το μηχάνημα καρδιάς-πνεύμονα, μηχανές αιμοκάθαρσης, τεχνητά όργανα, εμφυτεύματα, τεχνητά άκρα, διορθωτικούς φακούς, κοχλιακά εμφυτεύματα, οφθαλμικά προσθετικά, προσθετικά προσώπου, σωματοπροσθετικά και οδοντικά εμφυτεύματα. [19]

Η στερεολιθογραφία είναι ένα πρακτικό παράδειγμα *ιατρικής μοντελοποίησης* που χρησιμοποιείται για τη δημιουργία φυσικών αντικειμένων. Πέρα από τη μοντελοποίηση οργάνων και του ανθρώπινου σώματος, οι αναδυόμενες τεχνικές μηχανικής χρησιμοποιούνται επίσης επί του παρόντος στην έρευνα και ανάπτυξη νέων συσκευών για καινοτόμες θεραπείες, θεραπείες, παρακολούθηση ασθενών, περίπλοκων ασθενειών. [20] [21]

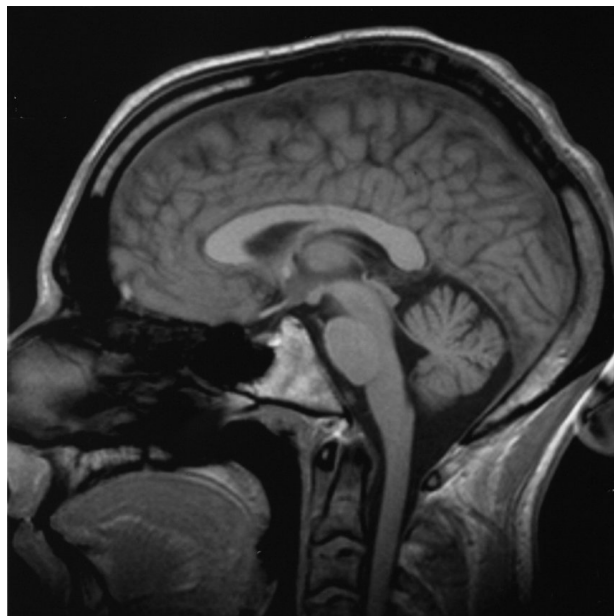
Τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα ελέγχονται και ταξινομούνται (στις ΗΠΑ) ως εξής (βλ. επίσης *Κανονισμό*) [22]:

- Οι συσκευές Κατηγορίας I παρουσιάζουν ελάχιστες πιθανότητες να βλάψουν τον χρήστη και είναι συχνά απλούστερες στο σχεδιασμό από τις συσκευές Κλάσης II ή Κλάσης III. Οι συσκευές αυτής της κατηγορίας περιλαμβάνουν γλωσσοπίεστρα, ταψιά, ελαστικούς επίδεσμούς, γάντια εξέτασης και χειρουργικά εργαλεία χειρός και άλλους παρόμοιους τύπους κοινού εξοπλισμού.
- Οι συσκευές Κλάσης II υπόκεινται σε ειδικούς ελέγχους εκτός από τους γενικούς ελέγχους των συσκευών Κλάσης I. Οι ειδικοί έλεγχοι μπορεί να περιλαμβάνουν ειδικές απαιτήσεις επισήμανσης, υποχρεωτικά πρότυπα απόδοσης και επιτήρηση μετά τη διάθεση στην αγορά. Οι συσκευές αυτής της κατηγορίας είναι συνήθως μη επεμβατικές και περιλαμβάνουν μηχανήματα ακτίνων X, PACS, μηχανοκίνητα αναπηρικά αμαξίδια, αντλίες έγχυσης και χειρουργικές κουρτίνες.
- Οι συσκευές Κατηγορίας III γενικά απαιτούν έγκριση πριν από την αγορά (PMA) ή ειδοποίηση πριν από την αγορά (510k), μια

επιστημονική ανασκόπηση για τη διασφάλιση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της συσκευής, επιπλέον των γενικών ελέγχων της Κλάσης I. Παραδείγματα περιλαμβάνουν αντικατάσταση βαλβίδων καρδιάς, εμφυτεύματα αρθρώσεων ισχίου και γόνατος, Εμφυτεύματα στήθους γεμάτα με γέλη σιλικόνης, εμφυτευμένοι διεγέρτες παρεγκεφαλίδας, εμφυτεύσιμοι παλμογεννήτριες βηματοδότη και ενδοοστικά (ενδοοστικά) εμφυτεύματα.

1.10.1 Ιατρική απεικόνιση

Η ιατρική/βιοϊατρική απεικόνιση είναι ένα σημαντικό τμήμα των ιατρικών συσκευών. Αυτός ο τομέας ασχολείται με τη δυνατότητα στους κλινικούς γιατρούς να «βλέπουν» άμεσα ή έμμεσα πράγματα που δεν είναι ορατά σε κοινή θέα (όπως λόγω του μεγέθους ή/και της θέσης τους). [23], [24] Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει τη χρήση υπερήχων, μαγνητισμού, υπεριώδους ακτινοβολίας, ακτινολογίας και άλλων μέσων. Οι τεχνολογίες απεικόνισης είναι συχνά απαραίτητες για την ιατρική διάγνωση και είναι συνήθως ο πιο περίπλοκος εξοπλισμός που βρίσκεται σε ένα νοσοκομείο, όπως: ακτινοσκόπηση, μαγνητική τομογραφία (MRI), πυρηνική ιατρική, τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET), σαρώσεις PET-CT, ακτινογραφία προβολής όπως π. Ακτινογραφίες και αξονική τομογραφία, τομογραφία, υπερηχογράφημα, οπτική μικροσκοπία και ηλεκτρονική μικροσκοπία. [25]



Εικόνα 5: Μια μαγνητική τομογραφία ανθρώπινου κεφαλιού, ένα παράδειγμα εφαρμογής βιοϊατρικής μηχανικής της ηλεκτρικής μηχανικής στη διαγνωστική απεικόνιση.[2]

1.10.1 Εμφυτεύματα

Το εμφύτευμα είναι ένα είδος ιατρικής συσκευής που κατασκευάζεται για να αντικαταστήσει και να λειτουργεί ως βιολογική δομή που λείπει (σε σύγκριση με ένα μύσχαυμα, το οποίο υποδεικνύει μεταμοσχευμένο βιοϊατρικό ιστό). Η επιφάνεια των εμφυτευμάτων που έρχονται σε επαφή με το σώμα μπορεί να είναι κατασκευασμένη από βιοϊατρικό υλικό όπως τιτάνιο, σιλικόνη ή απατίτη, ανάλογα με το ποιο είναι το πιο λειτουργικό. Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα εμφυτεύματα περιέχουν ηλεκτρονικά, π.χ. τεχνητούς βηματοδότες και κοχλιακά εμφυτεύματα. Ορισμένα εμφυτεύματα είναι βιοενεργά, όπως συσκευές υποδόριας χορήγησης φαρμάκων με τη μορφή εμφυτεύσιμων χαπιών ή στεντ που εκλύουν φάρμακα . [26]

1.10.3 Bionics

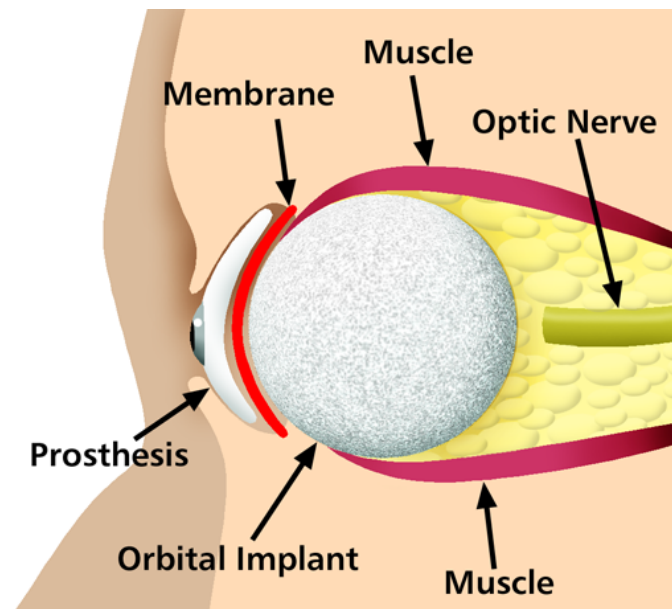
Οι αντικαταστάσεις τεχνητών τμημάτων του σώματος είναι μία από τις πολλές εφαρμογές της βιονικής. Όσον αφορά την περίπλοκη και ενδελεχή μελέτη των ιδιοτήτων και της λειτουργίας των συστημάτων του ανθρώπινου σώματος, η βιονική μπορεί να εφαρμοστεί για την επίλυση ορισμένων προβλημάτων μηχανικής. Η προσεκτική μελέτη των διαφορετικών λειτουργιών και διεργασιών των ματιών, των αυτιών και άλλων οργάνων άνοιξε το δρόμο για βελτιωμένες κάμερες, τηλεόραση, πομπούς και δέκτες ραδιοφώνου και πολλά άλλα εργαλεία.[27], [28]



Εικόνα 6: Τεχνητά άκρα: ο δεξιός βραχίονας είναι ένα παράδειγμα πρόσθεσης και ο αριστερός είναι ένα παράδειγμα μυοηλεκτρικού ελέγχου. [2]

1.10.4 Βιοϊατρικοί αισθητήρες

Τα τελευταία χρόνια οι βιοϊατρικοί αισθητήρες που βασίζονται στην τεχνολογία μικροκυμάτων έχουν κερδίσει περισσότερη προσοχή. Μπορούν να κατασκευαστούν διαφορετικοί αισθητήρες για συγκεκριμένες χρήσεις τόσο για τη διάγνωση όσο και για την παρακολούθηση παθήσεων, για παράδειγμα οι αισθητήρες μικροκυμάτων μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως συμπληρωματική τεχνική της ακτινογραφίας για την παρακολούθηση του τραύματος των κάτω άκρων. [29] Ο αισθητήρας παρακολουθεί τις διηλεκτρικές ιδιότητες και έτσι μπορεί να παρατηρήσει αλλαγή στον ιστό (οστά, μύες, λίπος κ.λπ.) κάτω από το δέρμα, έτσι κατά τη μέτρηση σε διαφορετικούς χρόνους κατά τη διάρκεια της διαδικασίας επούλωσης, η απόκριση από τον αισθητήρα θα αλλάξει καθώς θεραπεύεται το τραύμα. [30]



Εικόνα 7: Ένα προσθετικό μάτι, ένα παράδειγμα εφαρμογής βιοϊατρικής μηχανικής και βιοσυμβατών υλικών στην οφθαλμολογία. [2]

1.11 Κλινική μηχανική

Η κλινική μηχανική είναι ο κλάδος της βιοϊατρικής μηχανικής που ασχολείται με την πραγματική εφαρμογή ιατρικού εξοπλισμού και τεχνολογιών σε νοσοκομεία ή άλλα κλινικά περιβάλλοντα. Οι κύριοι ρόλοι των κλινικών μηχανικών περιλαμβάνουν την εκπαίδευση και την επίβλεψη τεχνικών βιοϊατρικού εξοπλισμού (BMETs), επιλέγοντας τεχνολογικά προϊόντα/υπηρεσίες και υλικοτεχνική διαχείριση της υλοποίησής τους, συνεργαζόμενοι με κυβερνητικές ρυθμιστικές αρχές για επιθεωρήσεις/ελέγχους και υπηρετώντας ως τεχνολογικοί σύμβουλοι για άλλο νοσοκομειακό προσωπικό (π.χ. ιατροί, διοικητικοί υπάλληλοι, πληροφορική κ.λπ.). Οι

κλινικοί μηχανικοί συμβουλεύουν επίσης και συνεργάζονται με παραγωγούς ιατροτεχνολογικών προϊόντων σχετικά με μελλοντικές βελτιώσεις σχεδιασμού με βάση τις κλινικές εμπειρίες, καθώς και παρακολουθούν την πρόοδο της τελευταίας τεχνολογίας, ώστε να ανακατευθύνουν ανάλογα τα πρότυπα προμηθειών. [31]

Η εγγενής εστίασή τους στην *πρακτική* εφαρμογή της τεχνολογίας τείνει να τους κρατά προσανατολισμένους περισσότερο προς την *σταδιακή-επανασχεδιασμούς* και αναδιαρθρώσεις σε επίπεδο, σε αντίθεση με την επαναστατική έρευνα και ανάπτυξη ή ιδέες που θα χρειαστούν πολλά χρόνια από την κλινική υιοθέτηση. Ωστόσο, υπάρχει μια αυξανόμενη προσπάθεια να επεκταθεί αυτός ο χρονικός ορίζοντας, στον οποίο οι κλινικοί μηχανικοί μπορούν να επηρεάσουν την τροχιά της βιοϊατρικής καινοτομίας. [32] Στους διάφορους ρόλους τους, σχηματίζουν μια «γέφυρα» μεταξύ των αρχικών σχεδιαστών και των τελικών χρηστών, συνδυάζοντας τις προοπτικές του να είναι και οι δύο κοντά στο σημείο χρήσης, ενώ παράλληλα έχουν εκπαιδευτεί στη μηχανική προϊόντων και διεργασιών. Τα τμήματα κλινικής μηχανικής μερικές φορές προσλαμβάνουν όχι μόνο βιοϊατρικούς μηχανικούς, αλλά και μηχανικούς βιομηχανικών/συστημάτων για να βοηθήσουν στην αντιμετώπιση της επιχειρησιακής έρευνας/βελτιστοποίησης, ανθρώπινων παραγόντων, ανάλυσης κόστους κ.λπ. Επίσης, ανατρέξτε στη μηχανική ασφάλειας για μια συζήτηση των διαδικασιών που χρησιμοποιούνται για το σχεδιασμό ασφαλών συστημάτων. Το τμήμα κλινικής μηχανικής είναι κατασκευασμένο με διευθυντή, επόπτη, μηχανικό και τεχνικό. Ένας μηχανικός ανά ογδόντα κλίνες στο νοσοκομείο είναι η αναλογία. Οι κλινικοί μηχανικοί είναι επίσης εξουσιοδοτημένοι να ελέγχουν φαρμακευτικά και συναφή καταστήματα για να παρακολουθούν τις ανακλήσεις επεμβατικών ειδών από την FDA.[33]

1.12 Μηχανική αποκατάστασης

Η μηχανική αποκατάστασης είναι η συστηματική εφαρμογή των επιστημών της μηχανικής για το σχεδιασμό, την ανάπτυξη, την προσαρμογή, τη δοκιμή, την αξιολόγηση, την εφαρμογή και τη διανομή τεχνολογικών λύσεων σε προβλήματα που αντιμετωπίζουν τα άτομα με αναπηρία. Οι λειτουργικοί τομείς που αντιμετωπίζονται μέσω της μηχανικής αποκατάστασης μπορεί να περιλαμβάνουν την κινητικότητα, τις επικοινωνίες, την ακοή, την όραση και τη γνώση και δραστηριότητες που σχετίζονται

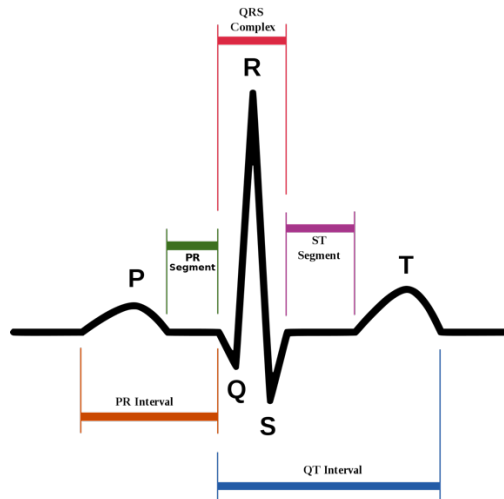
με την απασχόληση, την ανεξάρτητη διαβίωση, την εκπαίδευση και την ένταξη στην κοινότητα. [34]

Ενώ ορισμένοι μηχανικοί αποκατάστασης έχουν μεταπτυχιακές σπουδές στη μηχανική αποκατάστασης, συνήθως μια υποειδίκευση της Βιοϊατρικής μηχανικής, οι περισσότεροι μηχανικοί αποκατάστασης έχουν προπτυχιακά ή μεταπτυχιακά πτυχία στη βιοϊατρική μηχανική, τη μηχανολογία ή την ηλεκτρική μηχανική. Ένα πορτογαλικό πανεπιστήμιο παρέχει προπτυχιακό και μεταπτυχιακό δίπλωμα στη Μηχανική Αποκατάστασης και Προσβασιμότητα. Η απόκτηση προσόντων για να γίνει Μηχανικός Rehab' στο Ηνωμένο Βασίλειο είναι δυνατή μέσω ενός μαθήματος πανεπιστημιακού πτυχίου BSc Honours όπως το Health Design & Technology Institute, Coventry University.

Η διαδικασία αποκατάστασης για τα άτομα με αναπηρία συχνά συνεπάγεται το σχεδιασμό βοηθητικών συσκευών, όπως τα βοηθήματα βάδισης που έχουν σκοπό να προωθήσουν την ένταξη των χρηστών τους στην επικρατούσα τάση της κοινωνίας, του εμπορίου και της αναψυχής. [35]



Εικόνα 8: Υπερηχογραφική αναπαράσταση της ουροδόχου κύστης (σχήμα μαύρης πεταλούδας) ενός υπερπλαστικού προστάτη. Ένα παράδειγμα πρακτικής επιστήμης και ιατρικής επιστήμης που συνεργάζονται. [2]



Εικόνα 9: Σχηματική αναπαράσταση ενός φυσιολογικού ίχνους ΗΚΓ που δείχνει φλεβοκομβικό ρυθμό. Ένα παράδειγμα ευρέως χρησιμοποιούμενου κλινικού ιατρικού εξοπλισμού (λειτουργεί με την εφαρμογή της ηλεκτρονικής μηχανικής στην ηλεκτροφυσιολογία και την ιατρική διάγνωση). [2]

1.13 Ρυθμιστικά θέματα

Τα ρυθμιστικά ζητήματα αυξάνονται συνεχώς τις τελευταίες δεκαετίες για να ανταποκριθούν στα πολλά περιστατικά που προκαλούνται από συσκευές σε ασθενείς. Για παράδειγμα, από το 2008 έως το 2011, στις ΗΠΑ, υπήρξαν 119 ανακλήσεις από τον FDA ιατροτεχνολογικών προϊόντων που ταξινομήθηκαν ως κατηγορίας I. Σύμφωνα με την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA), η ανάκληση κατηγορίας I σχετίζεται με "μια κατάσταση στην οποία υπάρχει εύλογη πιθανότητα η χρήση ή η έκθεση σε ένα προϊόν να προκαλέσει σοβαρές αρνητικές συνέπειες για την υγεία ή θάνατο»

Ανεξάρτητα από τη νομοθεσία για κάθε χώρα, οι κύριοι κανονιστικοί στόχοι συμπίπτουν παγκοσμίως. [36] Για παράδειγμα, στους κανονισμούς ιατροτεχνολογικών προϊόντων, ένα προϊόν πρέπει να είναι: 1) ασφαλές, 2) αποτελεσματικό και 3) για όλες τις κατασκευασμένες συσκευές

Ένα προϊόν είναι ασφαλές εάν οι ασθενείς, οι χρήστες και τρίτα μέρη δεν διατρέχουν απαράδεκτους φυσικούς κινδύνους (θάνατος, τραυματισμοί, ...) κατά τη χρήση για την οποία προορίζονται. Πρέπει να εισαχθούν προστατευτικά μέτρα στις συσκευές για τη μείωση των υπολειπόμενων κινδύνων σε αποδεκτό επίπεδο σε σύγκριση με το όφελος που προκύπτει από τη χρήση τους.

Ένα προϊόν είναι αποτελεσματικό εάν λειτουργεί όπως ορίζει ο κατασκευαστής στην προβλεπόμενη χρήση. Η αποτελεσματικότητα επιτυγχάνεται μέσω κλινικής

αξιολόγησης, συμμόρφωσης με πρότυπα απόδοσης ή επίδειξης ουσιαστικής ισοδυναμίας με μια συσκευή που κυκλοφορεί ήδη στο εμπόριο.

Τα προηγούμενα χαρακτηριστικά πρέπει να διασφαλίζονται για όλα τα κατασκευασμένα είδη της ιατρικής συσκευής. Αυτό απαιτεί να υπάρχει ένα σύστημα ποιότητας για όλες τις σχετικές οντότητες και διαδικασίες που ενδέχεται να επηρεάσουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα σε ολόκληρο τον κύκλο ζωής των ιατροτεχνολογικών προϊόντων.

Ο τομέας της μηχανικής ιατρικών συσκευών είναι ένας από τους πιο αυστηρά ρυθμιζόμενους τομείς της μηχανικής και οι ασκούμενοι βιοϊατρικοί μηχανικοί πρέπει να συμβουλευονται και να συνεργάζονται τακτικά με νομικούς δικηγόρους και άλλους ειδικούς. Ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) είναι η κύρια ρυθμιστική αρχή υγειονομικής περίθαλψης στις Ηνωμένες Πολιτείες, που έχει δικαιοδοσία για ιατροτεχνολογικά προϊόντα, φάρμακα, βιολογικά και συνδυαστικά προϊόντα. Οι πρωταρχικοί στόχοι που οδηγούν τις αποφάσεις πολιτικής από τον FDA είναι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των προϊόντων υγειονομικής περίθαλψης που πρέπει να διασφαλίζονται μέσω ενός συστήματος ποιότητας που έχει τεθεί σε εφαρμογή, όπως ορίζεται στον κανονισμό CFR 829. Επιπλέον, επειδή οι βιοϊατρικοί μηχανικοί συχνά αναπτύσσουν συσκευές και τεχνολογίες για "καταναλωτική" χρήση, όπως συσκευές φυσικοθεραπείας (οι οποίες είναι επίσης "ιατρικές" συσκευές), αυτές μπορεί επίσης να διέπονται από ορισμένες απόψεις από την Επιτροπή Ασφάλειας Καταναλωτικών Προϊόντων. Τα μεγαλύτερα εμπόδια τείνουν να είναι η "εκκαθάριση" 510K (συνήθως για συσκευές Κλάσης 2) ή η "έγκριση" πριν από την αγορά (συνήθως για φάρμακα και συσκευές κατηγορίας 3).

Στο ευρωπαϊκό πλαίσιο, η αποτελεσματικότητα και η ποιότητα της ασφάλειας διασφαλίζονται μέσω της «Αξιολόγησης Συμμόρφωσης» η οποία ορίζεται ως «η μέθοδος με την οποία ένας κατασκευαστής αποδεικνύει ότι η συσκευή του συμμορφώνεται με τις απαιτήσεις της Ευρωπαϊκής Οδηγίας για τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα. Το στάδιο διαχείρισης κινδύνου οδηγεί το προϊόν έτσι ώστε οι κίνδυνοι του προϊόντος να μειώνονται σε αποδεκτό επίπεδο σε σχέση με τα οφέλη που αναμένονται για τους ασθενείς από τη χρήση της συσκευής. Το τεχνικό αρχείο περιέχει όλα τα δεδομένα τεκμηρίωσης και τα αρχεία που υποστηρίζουν την πιστοποίηση ιατροτεχνολογικού προϊόντος. Το τεχνικό αρχείο FDA έχει παρόμοιο περιεχόμενο αν και είναι οργανωμένο σε διαφορετική δομή. Τα παραδοτέα του Συστήματος Ποιότητας συνήθως περιλαμβάνουν διαδικασίες που διασφαλίζουν την ποιότητα σε όλους τους

κύκλους ζωής του προϊόντος. Το ίδιο πρότυπο (ISO EN 13485) εφαρμόζεται συνήθως για συστήματα διαχείρισης ποιότητας στις ΗΠΑ και παγκοσμίως.

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, υπάρχουν φορείς πιστοποίησης με την επωνυμία « Κοινοποιημένοι Φορείς », διαπιστευμένοι από τα ευρωπαϊκά κράτη μέλη. Οι κοινοποιημένοι οργανισμοί πρέπει να διασφαλίζουν την αποτελεσματικότητα της διαδικασίας πιστοποίησης για όλα τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα, εκτός από τα προϊόντα κατηγορίας I, όπου μια δήλωση συμμόρφωσης που εκπονήθηκε από τον κατασκευαστή αρκεί για την εμπορία. Όταν ένα προϊόν έχει περάσει όλα τα βήματα που απαιτούνται από την Οδηγία για τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα, η συσκευή δικαιούται να φέρει σήμανση CE, υποδεικνύοντας ότι η συσκευή πιστεύεται ότι είναι ασφαλής και αποτελεσματική όταν χρησιμοποιείται όπως προορίζεται και, ως εκ τούτου, μπορεί να διατεθεί στην αγορά εντός στον χώρο της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Οι διαφορετικές ρυθμιστικές ρυθμίσεις οδηγούν μερικές φορές στην ανάπτυξη συγκεκριμένων τεχνολογιών πρώτα είτε για τις ΗΠΑ είτε για την Ευρώπη, ανάλογα με την ευνοϊκότερη μορφή ρύθμισης. Ενώ τα έθνη συχνά προσπαθούν για ουσιαστική αρμονία για να διευκολύνουν τη διακρατική διανομή, οι φιλοσοφικές διαφορές σχετικά με τη βέλτιστη έκταση της ρύθμισης μπορεί να αποτελούν εμπόδιο. Οι πιο περιοριστικοί κανονισμοί φαίνονται ελκυστικοί σε διαισθητικό επίπεδο, αλλά οι επικριτές αποδοκιμάζουν το κόστος ανταλλαγής από την άποψη της επιβράδυνσης της πρόσβασης σε σωτήριες εξελίξεις.

1.13.1 RoHS II

Η οδηγία 2011/65/EU, πιο γνωστή ως RoHS 2 είναι μια αναδιατύπωση της νομοθεσίας που εισήχθη αρχικά το 2002. Η αρχική νομοθεσία της ΕΕ "Περιορισμοί ορισμένων επικίνδυνων ουσιών σε ηλεκτρικές και ηλεκτρονικές συσκευές" (RoHS Directive 2002/95/EC) αντικαταστάθηκε από το 2011/65/EE που δημοσιεύθηκε τον Ιούλιο του 2011 και είναι κοινώς γνωστό ως RoHS 2. Το RoHS επιδιώκει να περιορίσει τις επικίνδυνες ουσίες που κυκλοφορούν σε ηλεκτρονικά προϊόντα, ιδίως τις τοξίνες και τα βαρέα μέταλλα, τα οποία στη συνέχεια απελευθερώνονται στο περιβάλλον όταν ανακυκλώνονται τέτοιες συσκευές .

Το πεδίο εφαρμογής του RoHS 2 διευρύνεται για να συμπεριλάβει προϊόντα που προηγουμένως είχαν αποκλειστεί, όπως ιατροτεχνολογικά προϊόντα και βιομηχανικός εξοπλισμός. Επιπλέον, οι κατασκευαστές είναι πλέον υποχρεωμένοι να

παρέχουν αξιολογήσεις κινδύνου συμμόρφωσης και εκθέσεις δοκιμών – ή να εξηγούν γιατί λείπουν. Για πρώτη φορά, όχι μόνο οι κατασκευαστές αλλά και οι εισαγωγείς και οι διανομείς μοιράζονται την ευθύνη να διασφαλίζουν ότι ο Ηλεκτρικός και Ηλεκτρονικός Εξοπλισμός εντός του πεδίου εφαρμογής του RoHS συμμορφώνεται με τα όρια επικίνδυνων ουσιών και φέρει σήμα CE στα προϊόντα τους.[3]

1.13.2 IEC 60601

Το νέο Διεθνές Πρότυπο IEC 60601 για ηλεκτροϊατρικές συσκευές οικιακής υγειονομικής περίθαλψης καθορίζει τις απαιτήσεις για συσκευές που χρησιμοποιούνται στο περιβάλλον οικιακής υγειονομικής περίθαλψης. Το IEC 60601-1-11 (2010) πρέπει τώρα να ενσωματωθεί στο σχεδιασμό και την επαλήθευση ενός ευρέος φάσματος ιατρικών συσκευών οικιακής χρήσης και σημείου φροντίδας μαζί με άλλα ισχύοντα πρότυπα της σειράς 3ης έκδοσης IEC 60601.

Η υποχρεωτική ημερομηνία για την εφαρμογή της ευρωπαϊκής έκδοσης EN του προτύπου είναι η 1η Ιουνίου 2013. Η FDA των ΗΠΑ απαιτεί τη χρήση του προτύπου στις 30 Ιουνίου 2013, ενώ η Health Canada παρέτεινε πρόσφατα την απαιτούμενη ημερομηνία από τον Ιούνιο του 2012 έως τον Απρίλιο του 2013. Οι υπηρεσίες της Βόρειας Αμερικής θα απαιτήσουν αυτά τα πρότυπα μόνο για τις υποβολές νέων συσκευών, ενώ η ΕΕ θα ακολουθήσει την πιο αυστηρή προσέγγιση να απαιτεί από όλες τις ισχύουσες συσκευές που διατίθενται στην αγορά να λαμβάνουν υπόψη το πρότυπο οικιακής υγειονομικής περίθαλψης. [3]

1.13.3 AS/NZS 3551:2012

Το AS/ANS 3551:2012 είναι τα πρότυπα της Αυστραλίας και της Νέας Ζηλανδίας για τη διαχείριση ιατροτεχνολογικών προϊόντων. Το πρότυπο καθορίζει τις διαδικασίες που απαιτούνται για τη διατήρηση ενός ευρέος φάσματος ιατρικών περιουσιακών στοιχείων σε κλινικό περιβάλλον (π.χ. Νοσοκομείο). Τα πρότυπα βασίζονται στα πρότυπα IEC 606101.

Το πρότυπο καλύπτει ένα ευρύ φάσμα στοιχείων διαχείρισης ιατρικού εξοπλισμού, συμπεριλαμβανομένων των προμηθειών, των δοκιμών αποδοχής, της συντήρησης (δοκιμές ηλεκτρικής ασφάλειας και προληπτικής συντήρησης) και του παροπλισμού. [3]

1.14 Αξιοσημείωτα στοιχεία

Μεγάλοι επιστήμονες και κοινωνοί της προαγωγής της βιοϊατρικής μηχανικής είναι οι παρακάτω:

- Earl Bakken (αποθανόντος) – Εφηύρε τον πρώτο βηματοδότη με τρανζίστορ, συνιδρυτής της Medtronic .
- Forrest Bird (αποθανόντος) – αεροπόρος και πρωτοπόρος στην εφεύρεση μηχανικών αναπνευστήρων
- YC Fung (απεβίωσε) – ομότιμος καθηγητής στο Πανεπιστήμιο της Καλιφόρνια, στο Σαν Ντιέγκο , που θεωρείται από πολλούς ως ο ιδρυτής της σύγχρονης εμβιομηχανικής
- Ο Leslie Geddes (απεβίωσε) – ομότιμος καθηγητής στο Πανεπιστήμιο Purdue , ηλεκτρολόγος μηχανικός, εφευρέτης και εκπαιδευτικός περισσότερων από 2000 βιοϊατρικών μηχανικών, έλαβε το Εθνικό Μετάλλιο Τεχνολογίας το 2006 από τον Πρόεδρο Τζορτζ Μπους για τη συνεισφορά του για περισσότερα από 50 χρόνια που γέννησαν καινοτομίες, που κυμαίνονται από θεραπείες εγκαυμάτων έως μικροσκοπικούς απινιδωτές, επισκευή συνδέσμων έως μικροσκοπικά πιεσόμετρα για πρόωρα βρέφη, καθώς και μια νέα μέθοδο για την εκτέλεση καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης (CPR).
- Willem Johan Kolff (απεβίωσε) – πρωτοπόρος στην αιμοκάθαρση καθώς και στον τομέα των τεχνητών οργάνων
- Robert Langer – Καθηγητής Ινστιτούτου στο MIT , διευθύνει το μεγαλύτερο εργαστήριο BME στον κόσμο, πρωτοπόρο στη χορήγηση φαρμάκων και στη μηχανική ιστών ^[33]
- John Macleod (απεβίωσε) – ένας από τους συνανακαλύπτες της ινσουλίνης στο Case Western Reserve University .
- Alfred E. Mann – Φυσικός, επιχειρηματίας και φιλόanthρωπος. Πρωτοπόρος στον τομέα της Βιοϊατρικής Μηχανικής.
- J. Thomas Mortimer – Ομότιμος καθηγητής βιοϊατρικής μηχανικής στο Case Western Reserve University. Πρωτοπόρος στη Λειτουργική ηλεκτρική διέγερση (FES)
- Robert M. Nerem – ομότιμος καθηγητής στο Georgia Institute of Technology . Πρωτοπόρος στον αναγεννητικό ιστό, την εμβιομηχανική και

συγγραφέας περισσότερων από 300 δημοσιευμένων έργων. Τα έργα του έχουν αναφερθεί περισσότερες από 20.000 φορές σωρευτικά.

- P. Hunter Peckham – Donnell Καθηγητής Βιοϊατρικής Μηχανικής και Ορθοπαιδικής στο Case Western Reserve University. Πρωτοπόρος στη λειτουργική ηλεκτρική διέγερση (FES)
- Nicholas A. Peppas – Πρόεδρος Καθηγητής Μηχανικής, Πανεπιστήμιο του Τέξας στο Ώστιν, πρωτοπόρος στη διανομή φαρμάκων, βιοϋλικά, υδρογέλες και νανοβιοτεχνολογία.
- Robert Plonsey – ομότιμος καθηγητής στο Πανεπιστήμιο Duke, πρωτοπόρος της ηλεκτροφυσιολογίας
- Otto Schmitt (απεβίωσε) – βιοφυσικός με σημαντικές συνεισφορές στο BME, που εργάζεται με βιομιμητικά
- Ascher Shapiro (απεβίωσε) – Καθηγητής Ινστιτούτου στο MIT, συνέβαλε στην ανάπτυξη του πεδίου BME, ιατρικών συσκευών (π.χ. μπαλόνια ενδοαορτής)
- Gordana Vunjak-Novakovic – Καθηγήτρια Πανεπιστημίου στο Πανεπιστήμιο Columbia, πρωτοπόρος στη μηχανική ιστών και στο σχεδιασμό βιοαντιδραστήρα
- John G. Webster – ομότιμος καθηγητής στο Πανεπιστήμιο του Wisconsin–Madison, πρωτοπόρος στον τομέα των ενισχυτών οργάνων για την καταγραφή ηλεκτροφυσιολογικών σημάτων
- Fred Weibell, συν-συγγραφέας του *Biomedical Instrumentation and Measurements*

Κεφάλαιο 2: Covid-19

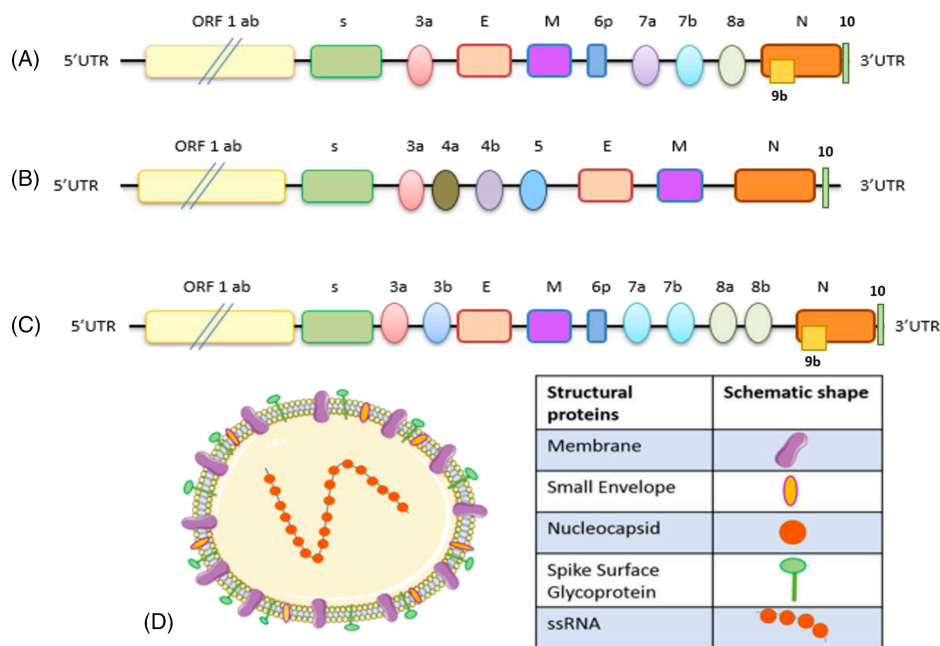
2.1 Γενικά

Η νόσος του κοροναϊού 2019 (COVID-19) είναι μια μεταδοτική ασθένεια που προκαλείται από έναν ιό, το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο κοροναϊός 2 (SARS-CoV-2). Το πρώτο γνωστό κρούσμα εντοπίστηκε στη Γουχάν της Κίνας τον Δεκέμβριο του 2019. Έκτοτε η ασθένεια εξαπλώθηκε σε όλο τον κόσμο, οδηγώντας στη συνεχιζόμενη πανδημία COVID-19. [37]

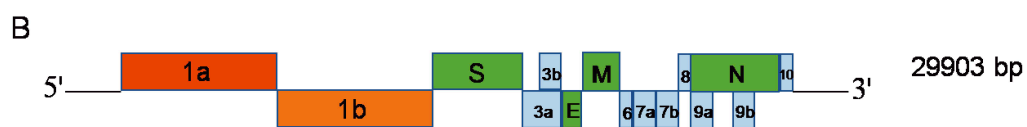
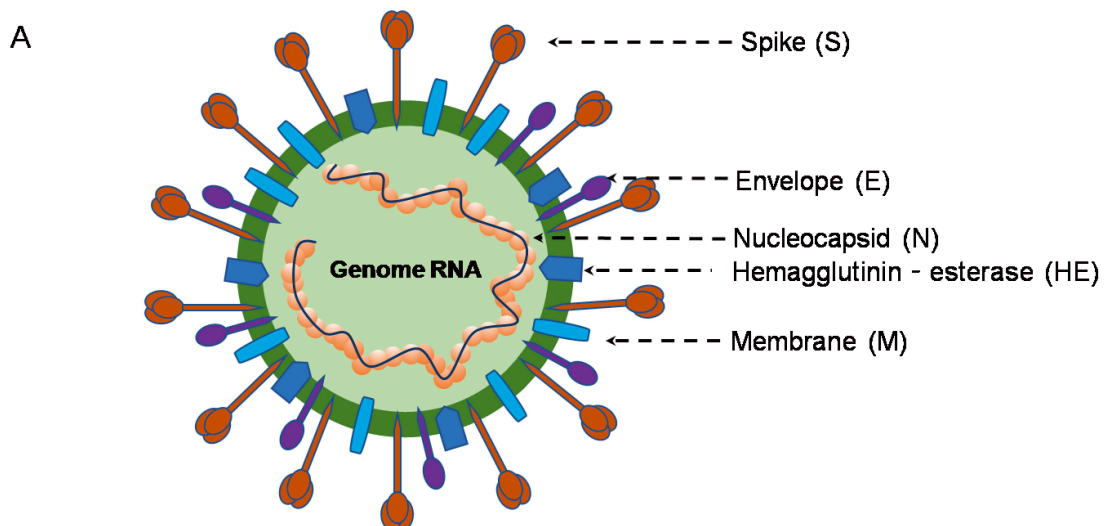
Τα συμπτώματα του COVID-19 είναι ποικίλα, αλλά συχνά περιλαμβάνουν πυρετό, βήχα, πονοκέφαλο, κόπωση, δυσκολία στην αναπνοή, απώλεια όσφρησης και απώλεια γεύσης. Τα συμπτώματα μπορεί να ξεκινήσουν μία έως δεκατέσσερις ημέρες μετά την έκθεση στον ιό. Τουλάχιστον το ένα τρίτο των ατόμων που έχουν μολυνθεί δεν εμφανίζουν εμφανή συμπτώματα. [38] Από εκείνους τους ανθρώπους που αναπτύσσουν συμπτώματα αρκετά αισθητά ώστε να ταξινομηθούν ως ασθενείς, οι περισσότεροι (81%) αναπτύσσουν ήπια έως μέτρια συμπτώματα (έως ήπια πνευμονία), ενώ το 14% αναπτύσσουν σοβαρά συμπτώματα (δύσπνοια, υποξία ή περισσότερο από 50% προσβολή των πνευμόνων στην απεικόνιση) και το 5% υποφέρει κρίσιμα συμπτώματα (αναπνευστική ανεπάρκεια, σοκ ή πολυοργανική δυσλειτουργία). Οι ηλικιωμένοι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν σοβαρά συμπτώματα. Μερικοί άνθρωποι συνεχίζουν να αντιμετωπίζουν μια σειρά επιπτώσεων (μακροχρόνια COVID) για μήνες μετά την ανάρρωσή τους και έχει παρατηρηθεί βλάβη στα όργανα. Πολυετείς μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη για την περαιτέρω διερεύνηση των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων της νόσου. [39][40]

Ο COVID-19 μεταδίδεται όταν οι άνθρωποι αναπνέουν αέρα μολυσμένο από σταγονίδια και μικρά αερομεταφερόμενα σωματίδια που περιέχουν τον ιό. Ο κίνδυνος εισπνοής αυτών είναι υψηλότερος όταν οι άνθρωποι βρίσκονται σε κοντινή απόσταση, αλλά μπορούν να εισπνευστούν σε μεγαλύτερες αποστάσεις, ιδιαίτερα σε εσωτερικούς χώρους. Η μετάδοση μπορεί επίσης να συμβεί εάν πιτσιλιστεί ή ψεκαστεί με μολυσμένα υγρά στα μάτια, τη μύτη ή το στόμα και, σπάνια, μέσω μολυσμένων

επιφανειών. Οι άνθρωποι παραμένουν μεταδοτικοί για έως και 20 ημέρες και μπορούν να μεταδώσουν τον ιό ακόμα κι αν δεν εμφανίσουν συμπτώματα. [41]



Εικόνα 10: Η σχηματική γονιδιοματική δομή του κορωνοϊού. (α) COVID-19. (β) MERS-CoV. (γ) SARS-CoV. Το τυπικό γονιδίωμα του κορωνοϊού είναι ένα μονόκλωνο, που είναι περίπου 25–32 kb. Περιέχει 5' καλύμματα και ουρές 3'-UTR. (δ) δομικές πρωτεΐνες που κωδικοποιούν τον κορωνοϊό, τέσσερα δομικά γονίδια, συμπεριλαμβανομένων των γονιδίων ακίδας, περιβλήματος, μεμβράνης και νουκλεοκαπιδίου, καθώς και βοηθητικές πρωτεΐνες (3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8b, 9b και ORFs [40]



Εικόνα 11: Μόριο και γονιδίωμα β-coronavirus.[43]

Έχουν αναπτυχθεί αρκετές μέθοδοι δοκιμών για τον COVID-19 για τη διάγνωση της νόσου. Η τυπική διαγνωστική μέθοδος είναι με ανίχνευση του

νουκλειϊκού οξέος του ιού με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης αντίστροφης μεταγραφής σε πραγματικό χρόνο (rRT-PCR), ενίσχυση μέσω μεταγραφής (TMA) ή με ισοθερμική ενίσχυση με τη μεσολάβηση βρόχου αντίστροφης μεταγραφής (RT-LAMP) από ένα ρινοφαρυγγικό επίχρισμα. [42]

Πολλά εμβόλια κατά του COVID-19 έχουν εγκριθεί και διανεμηθεί σε διάφορες χώρες, οι οποίες έχουν ξεκινήσει εκστρατείες μαζικού εμβολιασμού. Άλλα προληπτικά μέτρα περιλαμβάνουν τη σωματική ή κοινωνική απόσταση, την καραντίνα, τον αερισμό των εσωτερικών χώρων, την κάλυψη του βήχα και του φτερνίσματος, το πλύσιμο των χεριών και τη διατήρηση των άπλυτων χεριών μακριά από το πρόσωπο. Η χρήση μάσκας προσώπου ή καλυμμάτων έχει προταθεί σε δημόσιους χώρους για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος μετάδοσης. Ενώ βρίσκονται σε εξέλιξη εργασίες για την ανάπτυξη φαρμάκων που αναστέλλουν τον ιό, η κύρια θεραπεία είναι συμπτωματική. Η διαχείριση περιλαμβάνει τη θεραπεία των συμπτωμάτων, υποστηρικτική φροντίδα, απομόνωση και πειραματικά μέτρα. [43][44]

2.2 Συμπτώματα

Τα συμπτώματα του COVID-19 ποικίλλουν και κυμαίνονται από ήπια συμπτώματα έως κρίσιμη και πιθανώς θανατηφόρα ασθένεια. Τα κοινά συμπτώματα περιλαμβάνουν βήχα, πυρετό, απώλεια όσφρησης (ανοσμία) και γεύση (αγευσία), με λιγότερο συχνά όπως πονοκεφάλους, ρινική συμφόρηση και καταρροή, μυϊκός πόνος, πονόλαιμος, διάρροια, ερεθισμός των ματιών, και τα δάχτυλα των ποδιών πρήζονται ή γίνονται μοβ, και σε μέτριες έως σοβαρές περιπτώσεις αναπνευστικές δυσκολίες. Τα άτομα με λοίμωξη COVID-19 μπορεί να έχουν διαφορετικά συμπτώματα και τα συμπτώματά τους μπορεί να αλλάξουν με την πάροδο του χρόνου. [45] Έχουν εντοπιστεί τρεις κοινές ομάδες συμπτωμάτων: μία ομάδα αναπνευστικών συμπτωμάτων με βήχα, πύελα, δύσπνοια και πυρετό, ένα σύμπλεγμα μυοσκελετικών συμπτωμάτων με πόνο στους μύες και τις αρθρώσεις, πονοκέφαλο και κόπωση. ένα σύμπλεγμα πεπτικών συμπτωμάτων με κοιλιακό άλγος, έμετο και διάρροια. Σε άτομα χωρίς προηγούμενες διαταραχές του αυτιού, της μύτης και του λαιμού, η απώλεια γεύσης σε συνδυασμό με απώλεια όσφρησης σχετίζεται με τον COVID-19 και αναφέρεται σε έως και 88% των συμπτωματικών περιπτώσεων. [46]

Από τα άτομα που εμφανίζουν συμπτώματα, το 81% αναπτύσσει μόνο ήπια έως μέτρια συμπτώματα (έως ήπια πνευμονία), ενώ το 14% αναπτύσσει σοβαρά

συμπτώματα (δύσπνοια , υποξία ή περισσότερο από 50% εμπλοκή των πνευμόνων στην απεικόνιση) που απαιτούν νοσηλεία και το 5% των ασθενών υποφέρετε από κρίσιμα συμπτώματα (αναπνευστική ανεπάρκεια , σηπτικό σοκ ή πολυοργανική δυσλειτουργία) που απαιτούν εισαγωγή στη ΜΕΘ. Τουλάχιστον το ένα τρίτο των ανθρώπων που έχουν μολυνθεί από τον ιό δεν αναπτύσσουν αισθητά συμπτώματα σε καμία χρονική στιγμή. Αυτοί οι ασυμπτωματικοί φορείς τείνουν να μην υποβάλλονται σε εξετάσεις και μπορούν ακόμα να μεταδώσουν τη νόσο. Άλλα μολυσμένα άτομα θα αναπτύξουν συμπτώματα αργότερα, που ονομάζονται "προσυμπτωματικά" ή θα έχουν πολύ ήπια συμπτώματα και μπορούν επίσης να μεταδώσουν τον ιό. [47]

Όπως συμβαίνει συνήθως με τις λοιμώξεις, υπάρχει μια καθυστέρηση μεταξύ της στιγμής που ένα άτομο μολύνεται για πρώτη φορά και της εμφάνισης των πρώτων συμπτωμάτων. Η διάμεση καθυστέρηση για το COVID-19 είναι τέσσερις έως πέντε ημέρες που πιθανώς να είναι μολυσματική 1-4 από αυτές τις ημέρες. Οι περισσότεροι συμπτωματικοί άνθρωποι εμφανίζουν συμπτώματα εντός δύο έως επτά ημερών μετά την έκθεση και σχεδόν όλοι θα εμφανίσουν τουλάχιστον ένα σύμπτωμα εντός 12 ημερών. [48]

Οι περισσότεροι άνθρωποι αναρρώνουν από την οξεία φάση της νόσου. Ωστόσο, μερικοί άνθρωποι – πάνω από το ήμισυ μιας κοόρτης νεαρών ενηλίκων που είναι απομονωμένοι στο σπίτι – συνεχίζουν να βιώνουν μια σειρά επιπτώσεων, όπως κόπωση , για μήνες ακόμη και μετά την ανάρρωσή τους, μια κατάσταση που ονομάζεται μακρά COVID . έχει παρατηρηθεί μακροχρόνιες βλάβες στα όργανα. Σε εξέλιξη βρίσκονται πολυετείς μελέτες για την περαιτέρω διερεύνηση των πιθανών μακροπρόθεσμων επιπτώσεων της νόσου. [49]

2.3 Μετάδοση

Το COVID-19 μεταδίδεται κυρίως όταν οι άνθρωποι αναπνέουν αέρα μολυσμένο από σταγονίδια / αερολύματα και μικρά αιωρούμενα σωματίδια που περιέχουν τον ιό. Τα μολυσμένα άτομα εκπνέουν αυτά τα σωματίδια καθώς αναπνέουν, μιλούν, βήχουν, φτερνίζονται ή τραγουδούν. [47] Η μετάδοση είναι πιο πιθανή όσο πιο σωματικά στενοί είναι οι άνθρωποι. Ωστόσο, η μόλυνση μπορεί να συμβεί σε μεγαλύτερες αποστάσεις, ιδιαίτερα σε εσωτερικούς χώρους.

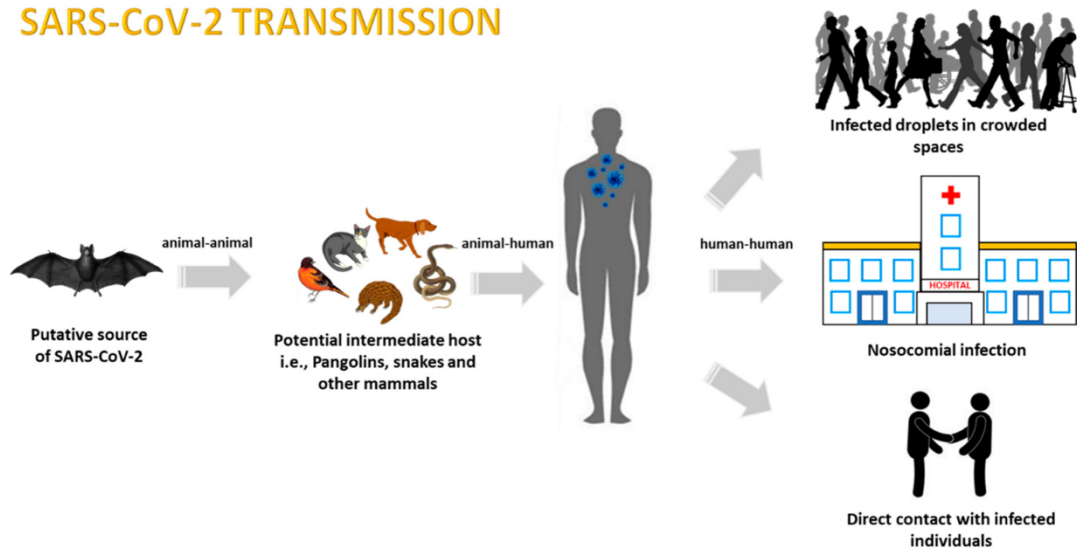
Η μολυσματικότητα μπορεί να ξεκινήσει τέσσερις έως πέντε ημέρες πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων, αν και η αντίχενυση επαφής τυπικά ξεκινά μόνο δύο

έως τρεις ημέρες πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων. Τα μολυσμένα άτομα μπορούν να μεταδώσουν τη νόσο ακόμα κι αν είναι προσυμπτωματικά ή ασυμπτωματικά. Συνηθέστερα, το μέγιστο ιικό φορτίο στα δείγματα της ανώτερης αναπνευστικής οδού εμφανίζεται κοντά στον χρόνο έναρξης των συμπτωμάτων και μειώνεται μετά την πρώτη εβδομάδα μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Τα τρέχοντα στοιχεία υποδηλώνουν διάρκεια αποβολής του ιού και περίοδο μολυσματικότητας έως και δέκα ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων για άτομα με ήπιο έως μέτριο COVID-19 και έως 20 ημέρες για άτομα με σοβαρό COVID-19, συμπεριλαμβανομένων των ανοσοκατεσταλμένων ατόμων. [50], [51]

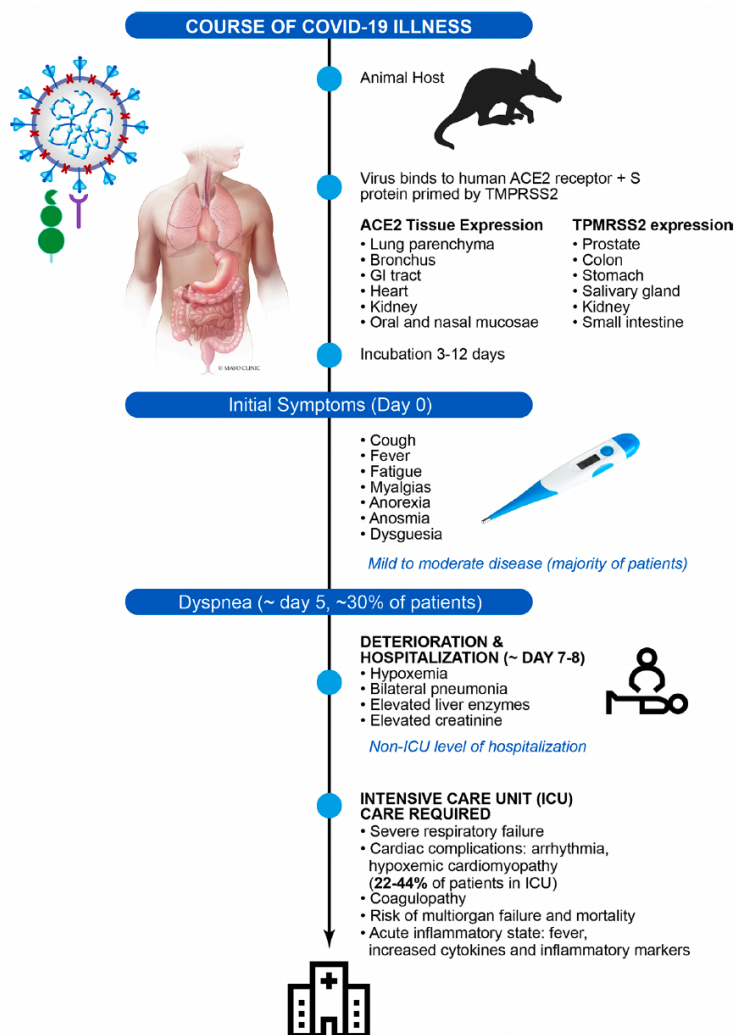
Τα μολυσματικά σωματίδια ποικίλλουν σε μεγέθη από αερολύματα που παραμένουν αιωρούμενα στον αέρα για μεγάλες χρονικές περιόδους έως μεγαλύτερα σταγονίδια που παραμένουν στον αέρα για λίγο ή πέφτουν στο έδαφος. Επιπλέον, η έρευνα για το COVID-19 έχει επαναπροσδιορίσει την παραδοσιακή κατανόηση του τρόπου με τον οποίο μεταδίδονται οι ιοί του αναπνευστικού. Τα μεγαλύτερα σταγονίδια αναπνευστικού υγρού δεν ταξιδεύουν μακριά, αλλά μπορούν να εισπνευστούν ή να προσγειωθούν στους βλεννογόνους στα μάτια, τη μύτη ή το στόμα για να μολύνουν. Τα αερολύματα έχουν υψηλότερη συγκέντρωση όταν οι άνθρωποι βρίσκονται σε κοντινή απόσταση, γεγονός που οδηγεί σε ευκολότερη μετάδοση του ιού όταν οι άνθρωποι είναι σωματικά κοντά, αλλά η αεροπορική μετάδοση μπορεί να συμβεί σε μεγαλύτερες αποστάσεις, κυρίως σε τοποθεσίες που δεν αερίζονται καλά. Σε αυτές τις συνθήκες τα μικρά σωματίδια μπορούν να παραμείνουν αιωρούμενα στον αέρα για λεπτά έως ώρες. [52][53]

Ο αριθμός των ατόμων που μολύνονται γενικά από ένα μολυσμένο άτομο ποικίλλει, αλλά εκτιμάται ότι ο αριθμός R_0 ("R nought" ή "R zero") είναι περίπου 2,5. Η ασθένεια συχνά εξαπλώνεται σε ομάδες, όπου οι λοιμώξεις μπορούν να εντοπιστούν σε μια περίπτωση ευρετηρίου ή σε γεωγραφική τοποθεσία. Συχνά σε αυτές τις περιπτώσεις, συμβαίνουν υπερδιασπαρμένα γεγονότα, όπου πολλοί άνθρωποι μολύνονται από ένα άτομο.

SARS-CoV-2 TRANSMISSION

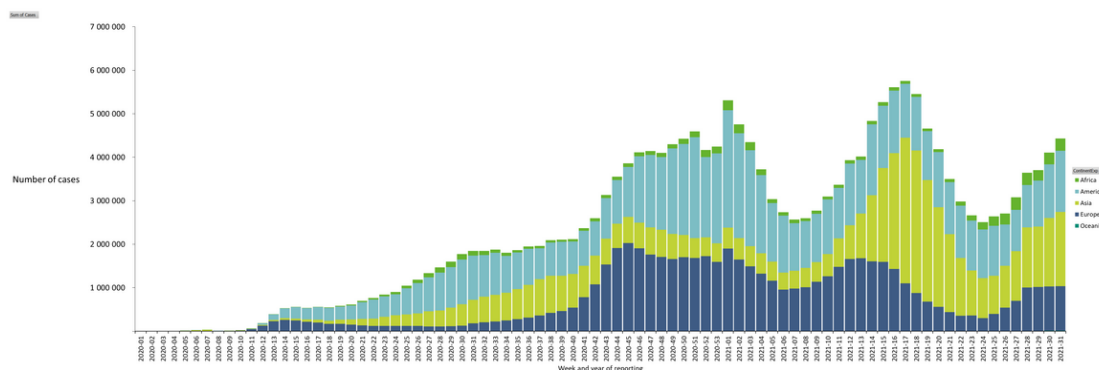


Εικόνα 12: Αναπαράσταση μετάδοσης του COVID-19. [50]

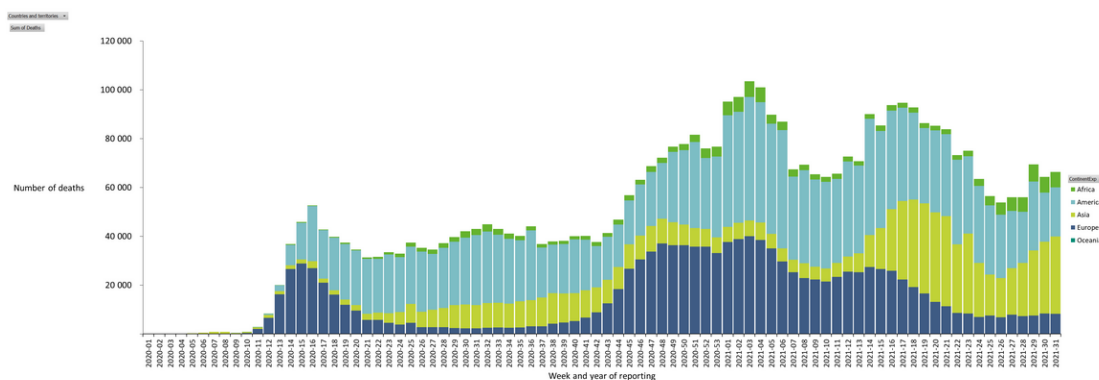


Εικόνα 13: Χρονοδιάγραμμα και ροή πορείας νόσησης από τον COVID-19. [51]

2.4 Γεωγραφική Κατανομή

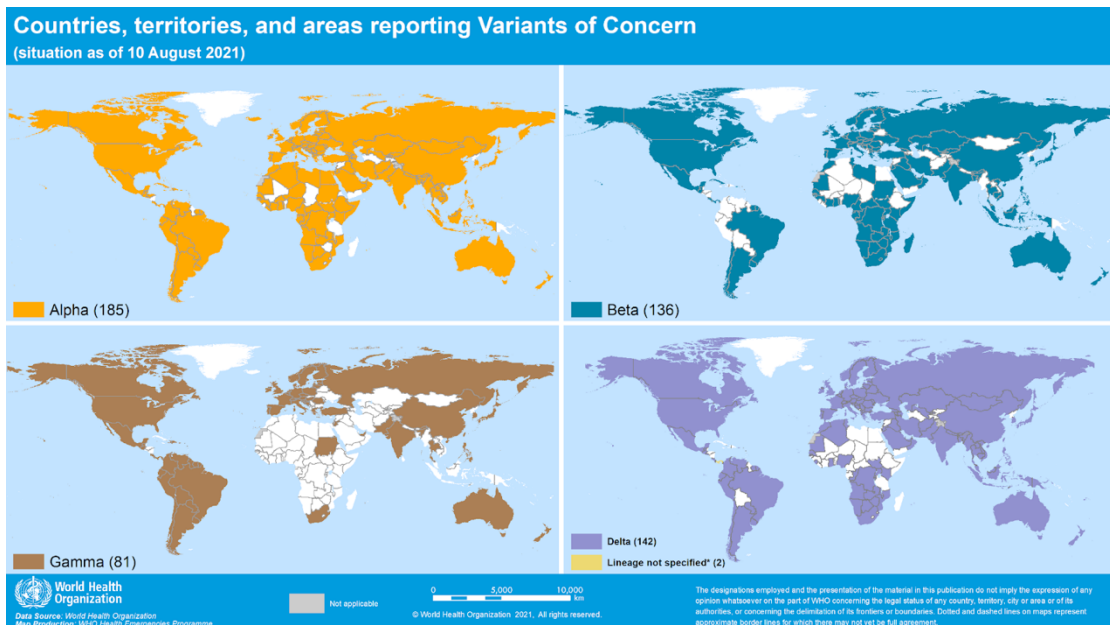


Εικόνα 14: Κατανομή κρουσμάτων COVID-19 ανά ήπειρο (αναφερόμενα κρούσματα σύμφωνα με τις εφαρμοσμένες τεχνικές και στρατηγικές της εκάστοτε χώρας) (ECDC, 2021).



Εικόνα 15: Κατανομή θανάτων COVID-19 ανά ήπειρο (αναφερόμενα κρούσματα σύμφωνα με τις εφαρμοσμένες τεχνικές και στρατηγικές της εκάστοτε χώρας) (ECDC, 2021).

Καθώς οι δραστηριότητες παρακολούθησης για τον εντοπισμό μεταλλάξεων του SARS-CoV-2 ενισχύονται σε εθνικό και υποεθνικό επίπεδο, συμπεριλαμβανομένης της επέκτασης της ικανότητας γονιδιωματικής αλληλουχίας, ο αριθμός των χωρών/περιοχών/εδαφών (εφεξής χώρες) που αναφέρουν VOC συνεχίζει να αυξάνεται (Εικόνα 16) (World Health Organization, 2021). Ωστόσο, αυτή η κατανομή θα πρέπει να ερμηνευθεί λαμβάνοντας δεόντως υπόψη τους περιορισμούς επιτήρησης, συμπεριλαμβανομένων των διαφορών στην ικανότητα προσδιορισμού αλληλουχίας και στρατηγικών δειγματοληψίας μεταξύ των χωρών (ECDC, 2021).

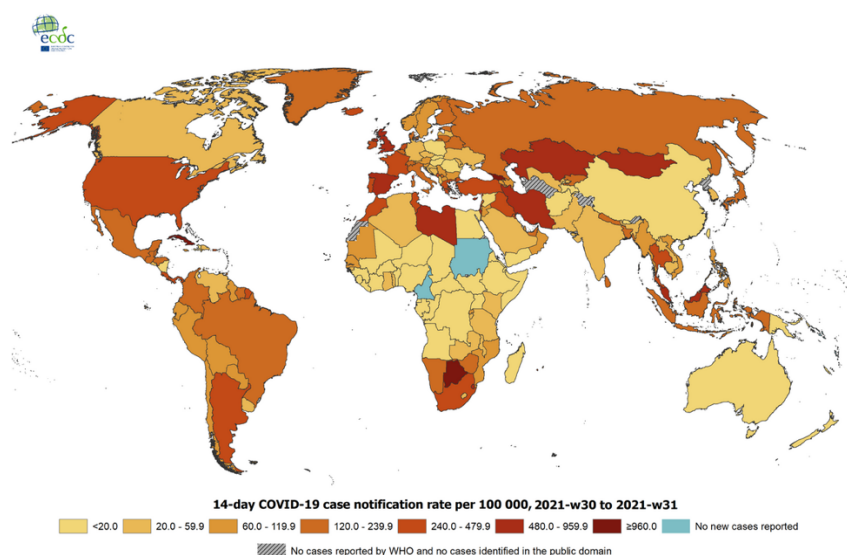


Εικόνα 16: Χώρες, Επικράτειες και Περιοχές που αναφέρουν μεταβλητές Ανησυχίας για τις μεταλλάξεις Alpha, beta, gamma, Delta, μέχρι 10 Αυγούστου 2021 (World Health Organization, 2020).

Όπως κάθε άλλη ασθένεια, οι γενετικές παραλλαγές σε πληθυσμούς σε διάφορες περιοχές του κόσμου μπορούν να επηρεάσουν τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα που σχετίζονται με τον COVID-19. Επιπλέον, το σύστημα παρακολούθησης ασθενειών και η πληρότητα και η επικαιρότητα των περιστατικών ή/και των αναφορών των θανάτων μπορεί να προκαλέσουν διαφορές στα ποσοστά θνησιμότητας και νοσηρότητας των ασθενειών σε διάφορα μέρη του κόσμου. Ωστόσο, η γεωγραφική διακύμανση σε κρούσματα COVID-19 και οι θάνατοι είναι πολύ μεγάλη, ακολουθώντας ένα μυστηριώδες μοτίβο [54]. Όπως φαίνεται στην Εικόνα 6, ενώ η επικράτηση αυτής της νόσου είναι πολύ υψηλή στο δυτικό ημισφαίριο, η επικράτηση της νόσου δεν είναι πολύ ψηλά στο ανατολικό ημισφαίριο, ανεξάρτητα από τα οικονομικά επίπεδα των χωρών. Μια πλειοψηφία χωρών με επικράτηση πάνω από 10.000 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο να εντοπίζονται στην Αμερική, ενώ ένας μικρός αριθμός χωρών στο ανατολικό ημισφαίριο, που και αυτές έχουν τόσο μεγάλη επικράτηση [54]. Η παραλλαγή στο ποσοστό θνησιμότητας από τον COVID-19 είναι πολύ μεγαλύτερη από την επικράτηση της νόσου στο δυτικό και ανατολικό ημισφαίριο. Η πλειοψηφία των χωρών με ποσοστά άνω των 200 θανάτων ανά εκατομμύρια βρίσκονται στο δυτικό ημισφαίριο, συμπεριλαμβανομένης της Αμερικής και άλλων χωρών της Δυτικής Ευρώπης, με το ποσοστό θνησιμότητας να είναι τόσο υψηλό, ενώ σπάνια έχει σημειωθεί τόσο υψηλό ποσοστό σε χώρες του ανατολικού ημισφαιρίου (Εικόνα 18).

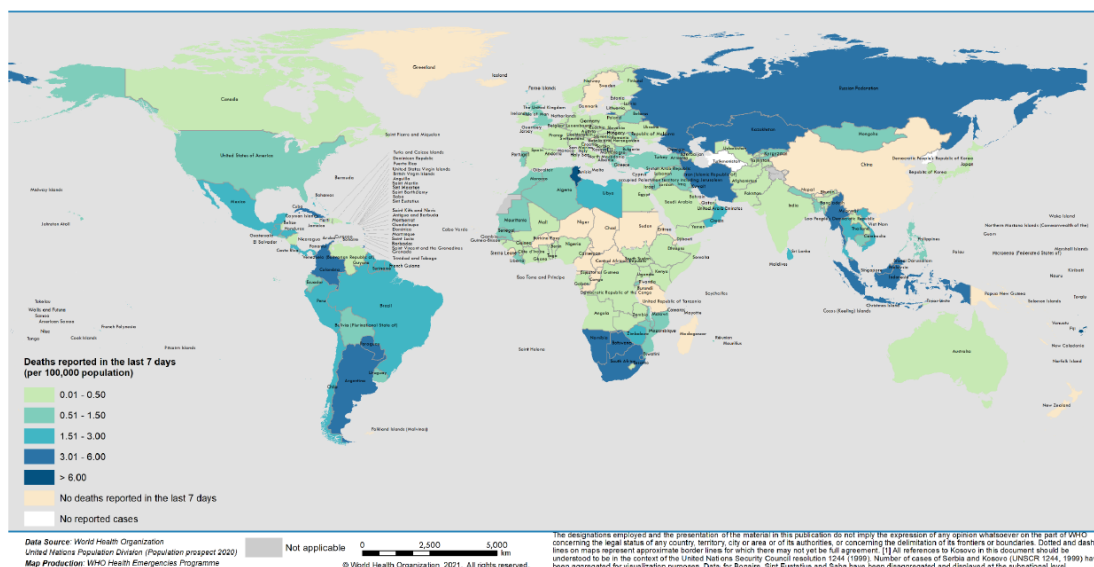
Η γεωγραφική κατανομή αυτού του ιού δε φαίνεται να σχετίζεται με το οικονομικό επίπεδο των χωρών. Αν αυτό ήταν πραγματικότητα, θα ήταν αναμενόμενο ότι η επικράτηση των ποσοστών ασθένειας και των θανάτων, λόγω COVID-19, θα ακολουθούσε το πρότυπο του οικονομικού επιπέδου των εκάστοτε χωρών. Κατά συνέπεια, η επικράτηση των ποσοστών ασθένειας και θνησιμότητας θα ήταν χαμηλότερη στις αναπτυγμένες χώρες σε σχέση με τις αναπτυσσόμενες. Ωστόσο, η γεωγραφική κατανομή της νόσου δεν δείχνει κάτι τέτοιο. Κάτι που τραβάει την προσοχή με την πρώτη ματιά είναι ότι η γεωγραφική κατανομή της νόσου ποικίλλει σημαντικά δυτικά και ανατολικά του πλανήτη. Ακολουθεί ένα είδος ανατολικής και δυτικής κατανομής. Επομένως, αυτή η παραλλαγή φαίνεται να είναι πέρα από το οικονομικό επίπεδο των χωρών. [54]e

Ένα άλλο θέμα που φαίνεται πολύ περίεργο για το η γεωγραφική κατανομή του κορωνοϊού COVID-19 είναι ότι η επικράτηση και το ποσοστό θνησιμότητας της νόσου είναι πολύ χαμηλό στις περιοχές που έχουν κάποια σχέση με την προέλευση αυτής της ασθένειας. Ο κορωνοϊός COVID-19 εντοπίστηκε πρώτα στην Κίνα και εξαπλώθηκε από εκεί σε άλλα μέρη του κόσμου. Ωστόσο, αυτή η χώρα, η οποία είναι η προέλευση της νόσου και η πολυπληθέστερη χώρα στον κόσμο, ήταν πολύ λιγότερο επηρεασμένη από τη νόσο από πολλές τις άλλες χώρες. Αυτή η μυστηριώδης γεωγραφική κατανομή σε περιπτώσεις COVID-19 και θανάτους είναι ένα ερώτημα που πρέπει να απαντηθεί.



Administrative boundaries: © EuroGeographics © UN-FAO © Turkstat. The boundaries and names shown on this map do not imply official endorsement or acceptance by the European Union. Date of production: 11/08/2021

Εικόνα 17: 14 ημερών δείκτης επισημάνσης κρουσμάτων COVID-19 για τις εβδομάδες 30-31 του 2021 (ECDC, 2021).



Εικόνα 18: Θάνατοι COVID-19 ανά 100.000 πληθυσμού για το χρονικό διάστημα 2-8 Αυγούστου 2021(ECDC, 2021).

2.5 Η πανδημία στην Ελλάδα

Η πανδημία COVID-19 στην Ελλάδα αποτελεί μέρος της παγκόσμιας πανδημίας της νόσου του κορωνοϊού(COVID-19) που προκαλείται από το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο Covid (SARS-CoV-2). Το πρώτο κρούσμα στην Ελλάδα επιβεβαιώθηκε στις 26 Φεβρουαρίου 2020 όταν μια 38χρονη από τη Θεσσαλονίκη που είχε επισκεφθεί πρόσφατα τη Βόρεια Ιταλία, επιβεβαιώθηκε ότι έχει μολυνθεί. Μεταγενέστερες περιπτώσεις στα τέλη Φεβρουαρίου και αρχές Μαρτίου αφορούσαν άτομα που είχαν ταξιδέψει στην Ιταλία και μια ομάδα προσκυνητών που είχαν ταξιδέψει στο Ισραήλ και την Αίγυπτο, καθώς και οι επαφές τους. Ο πρώτος θάνατος από τον COVID-19 στην Ελλάδα ήταν ένας 66χρονος άνδρας, ο οποίος πέθανε στις 12 Μαρτίου. Από το άνοιγμα των ελληνικών συνόρων για τους τουρίστες στα τέλη Ιουνίου 2020, ο ημερήσιος αριθμός των επιβεβαιωμένων κρουσμάτων που ανακοινώθηκε περιλαμβάνει αυτά που εντοπίστηκαν μετά από τεστ στα σημεία εισόδου της χώρας.

Μετά την επιβεβαίωση των τριών πρώτων κρουσμάτων στην Ελλάδα, όλες οι καρναβαλικές εκδηλώσεις στη χώρα ακυρώθηκαν στις 27 Φεβρουαρίου 2020. Οι υγειονομικές και κρατικές αρχές εξέδωσαν προληπτικές οδηγίες και συστάσεις, ενώ μέτρα έως τις αρχές Μαρτίου λήφθηκαν τοπικά και περιελάμβαναν το κλείσιμο σχολείων και την αναστολή των πολιτιστικών εκδηλώσεων στις πληγείσες περιοχές (ιδιαίτερα Ηλείας, Αχαΐας, και Ζάκυνθος). Στις 10 Μαρτίου, με 89 επιβεβαιωμένα

κρούσματα και κανέναν θάνατο στη χώρα, η κυβέρνηση αποφάσισε να αναστείλει τη λειτουργία των εκπαιδευτικών ιδρυμάτων όλων των βαθμίδων σε εθνικό επίπεδο και στη συνέχεια, στις 13 Μαρτίου, να κλείσει όλα τα καφέ, τα αθλητικά πρωταθλήματα, τα μουσεία, τα εμπορικά κέντρα, αθλητικές εγκαταστάσεις και εστιατόρια στη χώρα. Στις 16 Μαρτίου, όλα τα καταστήματα λιανικής έκλεισαν και όλες οι υπηρεσίες σε όλους τους χώρους θρησκευτικής λατρείας οποιασδήποτε θρησκείας ή δόγματος ανεστάλησαν. Η κυβέρνηση ανακοίνωσε μια σειρά μέτρων συνολικής αξίας περίπου 24 δισ. ευρώ, το 14% του ΑΕΠ της χώρας, για τη στήριξη της οικονομίας.

Στις 22 Μαρτίου, οι ελληνικές αρχές ανακοίνωσαν περιορισμούς σε όλες τις μη απαραίτητες μετακινήσεις σε όλη τη χώρα, από τις 6 το πρωί της 23ης Μαρτίου. Από εκείνη την ημερομηνία, η μετακίνηση έξω από το σπίτι επιτρεπόταν μόνο για επτά κατηγορίες λόγων: i) μετακίνηση από ή προς τον χώρο εργασίας κατά τις ώρες εργασίας, ii) μετάβαση στο φαρμακείο ή επίσκεψη σε γιατρό iii) μετάβαση σε κατάσταση τροφίμων iv) μετάβαση σε η τράπεζα για υπηρεσίες που δεν είναι δυνατές στο διαδίκτυο, v) βοήθεια σε άτομο που χρειάζεται βοήθεια vi) μετάβαση σε μια μεγάλη τελετουργία (κηδεία, γάμος, βάπτισμα) ή μετακίνηση, για χωρισμένους γονείς, που είναι απαραίτητη για την επαφή με τα παιδιά τους, και vii) μετακινήσεις σε εξωτερικούς χώρους για άσκηση ή για να βγάλεις το κατοικίδιο σου έξω, μεμονωμένα ή σε ζευγάρια. Οι πολίτες που βγαίνουν από τα σπίτια τους είναι υποχρεωμένοι να φέρουν την αστυνομική τους ταυτότητα ή διαβατήριο, καθώς και υπογεγραμμένη βεβαίωση στην οποία αναφέρεται ο σκοπός ή η κατηγορία του ταξιδιού. Στις 4 Απριλίου, οι περιορισμοί αυτοί παρατάθηκαν έως τις 27 Απριλίου και στις 23 Απριλίου παρατάθηκαν και πάλι έως τις 4 Μαΐου.

Τα μέτρα που εφαρμόζονται στην Ελλάδα είναι από τα πιο προληπτικά και αυστηρότερα στην Ευρώπη και έχουν αναγνωριστεί διεθνώς για την επιβράδυνση της εξάπλωσης της νόσου και τη διατήρηση του αριθμού των θανάτων μεταξύ των χαμηλότερων στην Ευρώπη.

Από τις 4 Μαΐου 2020, μετά από ένα lockdown 42 ημερών, η Ελλάδα άρχισε σταδιακά να αίρει τους περιορισμούς στις μετακινήσεις και να επανεκκινεί την επιχειρηματική δραστηριότητα.

Η Ελλάδα έθεσε νέα μέτρα και περιορισμούς στη μετακίνηση και την επιχειρηματική δραστηριότητα από τις 7 Νοεμβρίου 2020. Τα νηπιαγωγεία, τα δημοτικά σχολεία και τα ειδικά σχολεία παρέμειναν αρχικά ανοιχτά, σε αντίθεση με το πρώτο lockdown τον Μάρτιο, ενώ τα Γυμνάσια και Λύκεια πέρασαν στην εξ

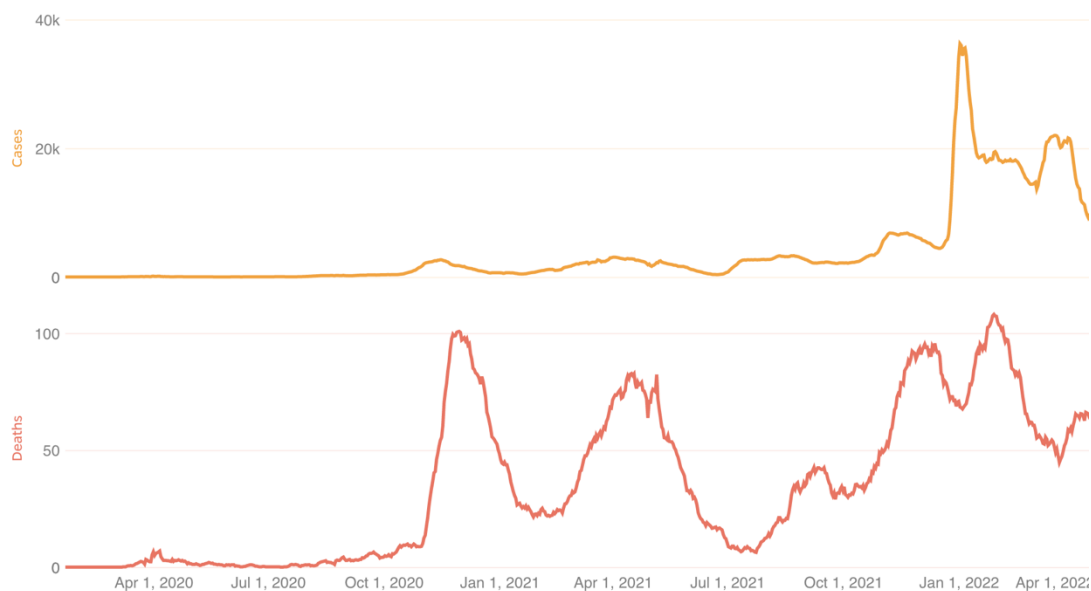
αποστάσεως εκπαίδευση. Στις 14 Νοεμβρίου 2020, τα δημοτικά σχολεία και τα νηπιαγωγεία έκλεισαν, αρχικά για δύο εβδομάδες, και από τις 18 Νοεμβρίου 2020, πέρασαν στην εξ αποστάσεως εκπαίδευση. Στις 20 Νοεμβρίου 2020, η Ελλάδα ξεπέρασε την Κίνα ως προς τον αριθμό των επιβεβαιωμένων κρουσμάτων COVID-19. Η χώρα έφτασε τα 100.000 κρούσματα στις 27 Νοεμβρίου.

Στις 14 Δεκεμβρίου 2020, επιτράπη να ανοίξουν καταστήματα (χρησιμοποιώντας τη μέθοδο click away) καθώς και κομμωτήρια και άλλες εγκαταστάσεις, ενώ σχολεία και εστιατόρια παρέμειναν κλειστά. Δύο εβδομάδες αργότερα, στις 28 Δεκεμβρίου, η Ελλάδα ξεπέρασε την Κίνα ως προς τον αριθμό των θανάτων από τον COVID-19. Στα τέλη του 2020, υπήρχαν σχεδόν 140.000 κρούσματα και περίπου 4.800 θάνατοι στη χώρα. Στις 2 Ιανουαρίου 2021, αρχής γενομένης από την επόμενη μέρα, όλα τα μέτρα που είχαν άρει ή χαλαρώσει στις 14 Δεκεμβρίου αποκαταστάθηκαν έως τις 18 Ιανουαρίου, αναφέροντας το άνοιγμα των σχολείων ως λόγο για αυτά τα μέτρα. Ωστόσο, η προγραμματισμένη επαναλειτουργία όλων των σχολείων από την κυβέρνηση στις 8 ή 11 Ιανουαρίου επικρίθηκε από πολλούς επιδημιολόγους στη χώρα και, τελικά, μόνο τα δημοτικά σχολεία άνοιξαν ξανά στις 11 Ιανουαρίου, με τα σχολεία της δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης να ανοίγουν ξανά την 1η Φεβρουαρίου.

Στα τέλη Ιανουαρίου 2021, ο αριθμός των κρουσμάτων αυξήθηκε. Στις 12 Φεβρουαρίου 2021, η Αττική τέθηκε ξανά σε lockdown με το κλείσιμο των κατώτερων σχολείων (τα γυμνάσια είχαν ήδη κλείσει από τις αρχές Νοεμβρίου) και των καταστημάτων λιανικής, αλλά τα κρούσματα ιού συνέχισαν την ταχεία ανάπτυξή τους φτάνοντας τα 3.215 στις 9 Μαρτίου. Τοπικά lockdown επιβλήθηκαν σε όλο και περισσότερες τοπικές συνοικίες. Στις 4 Μαρτίου, ελήφθησαν νέα μέτρα, συμπεριλαμβανομένης της τοποθέτησης ολόκληρης της Ελλάδας στο υψηλότερο επίπεδο μέτρων. Στις 5 Μαρτίου, η Ελλάδα έφτασε τα 200.000 κρούσματα. Περίπου οι μισοί νομοί ήταν στο βαθύ κόκκινο επίπεδο (πλήρες κλείσιμο όλων των σχολείων και των καταστημάτων λιανικής) και στις 12 Μαρτίου όλα τα σχολεία έκλεισαν για δύο εβδομάδες. Ο αριθμός των θανάτων από τον COVID-19 στη χώρα ξεπέρασε τους 10.000 στις 25 Απριλίου. Στις 3 Μαΐου, το lockdown έληξε και τα μέτρα χαλάρωσαν και στις 14 Μαΐου, η Ελλάδα, συμπεριλαμβανομένων των νησιών, άνοιξε για τουρίστες από πολλές χώρες. Η χώρα έφτασε τις 300.000 υποθέσεις στις 13 Απριλίου, 400.000 στις 30 Μαΐου, 500.000 στις 3 Αυγούστου, 600.000 στις 6 Σεπτεμβρίου, 700.000 στις 19 Οκτωβρίου, 800.000 στις 9 Νοεμβρίου και 900.000 στις 2 Νοεμβρίου και 4

Δεκεμβρίου. Μέχρι το τέλος του 2021, υπήρχαν περίπου 1,2 εκατομμύρια κρούσματα και σχεδόν 21.000 θάνατοι στην Ελλάδα.[55]

Timeline Comparisons



Εικόνα 19: Επιδημιολογικά δεδομένα στην Ελλάδα για την πανδημία, από την έναρξη μέχρι τις 18 Απρ 2022. Μέχρι στιγμής έχουν σημειωθεί 3.238.169 επιβεβαιωμένα κρούσματα και 28.588 θάνατοι. Ο πληθυσμός που έχει εμβολιαστεί πλήρως αγγίζει τα 7.609.063 , περίπου το 71% του συνολικού πληθυσμού της χώρας. [55]

Κεφάλαιο 3: Μεθοδολογία Έρευνας

3.1 Στόχος της βιβλιογραφικής ανασκόπησης

Η παρούσα βιβλιογραφική έρευνα έχει ως στόχο να ελέγξει και να εξετάσει κατά πόσο η τεχνολογία της τρισδιάστατης εκτύπωσης έχει συμβάλλει στην αντιμετώπιση προβλημάτων στον τομέα της υγείας τα οποία σχετίζονται με τη διάγνωση, την πρόληψη καθώς και τη θεραπεία διαφόρων ασθενειών που μαστίζουν τη σημερινή παγκόσμια κοινότητα. Σε αυτό το κεφάλαιο, γίνεται μια διεξοδική και λεπτομερής μελέτη των επιστημονικών ερευνών καθώς και της αρθρογραφίας που σχετίζεται με το συγκεκριμένο θέμα, και εξετάζει κατά πόσο η βιοϊατρική μηχανική έχει ενεργό ρόλο στην αντιμετώπιση προβλημάτων που προκύπτουν εξαιτίας της πανδημίας και του ιού, με ποιόν τρόπο το επιτυγχάνει αυτό, καθώς και πόσο εύκολα εφαρμόσιμη μπορεί να γίνει, εξαιτίας των μέσων που απαιτούνται για την εφαρμογή της. Επιπλέον, γίνεται μια εκτενής μελέτη επάνω στη συμβολή αυτής της καινοτόμου τεχνολογίας ενάντια στη μάχη σχετικά με την πανδημία του ιού Sars-Covid 19, και κατά πόσο κατόρθωσε να καλύψει την έλλειψη πρώτων υλών, ΜΑΠ, και τη βελτίωση ποιότητας ζωής των νοσούντων, με τα τελευταία τεχνολογικά ευρήματα.

3.2 Ερευνητικά ερωτήματα

Στη συγκεκριμένη έρευνα μελετάμε την εφαρμογή της βιοϊατρικής μηχανικής στη μάχη ενάντια στην πανδημία του covid-19, αναλύονται σε εκτενές επίπεδο οι εν λόγω εφαρμογές, και με δεδομένα και αξιολόγηση αυτών, αποδεικνύεται εν τέλει, κατά πόσο έχει βελτιωθεί ή όχι η καθημερινότητα των νοσούντων, οποιασδήποτε ηλικιακής ομάδας. Επομένως, δημιουργούνται τα εξής ερευνητικά ερωτήματα γύρω από τη χρήση της τεχνολογίας αυτής:

- Συμβάλλει η βιοϊατρική μηχανική στην αντιμετώπιση προβλημάτων και κρίσεων υγείας;
- Μπορεί η βιοϊατρική μηχανική, σε συνδυασμό με τη σωστή διαχείριση και αντιμετώπιση, να βοηθήσει σε μια καλύτερη καθημερινότητα και ποιότητα ζωής ενός ανθρώπου;

- Τι αντικείμενα και εφαρμογές μπορώ να έχω στην κατοχή μου, τα οποία είναι διαθέσιμα στο ευρύ κοινωνικό σύνολο και είναι αποτέλεσμα της βιοϊατρικής τεχνολογίας;
- Ποιος ο ρόλος της βιομηχανικής σε μελλοντικές, παγκόσμιας κλίμακας, μεταδοτικές ασθένειες;
- Πως μπορεί να βοηθήσει με τις εφαρμογές της η βιοϊατρική μηχανική, την ποιότητα ζωής ατόμων κάθε ηλικίας που νοσούν από τον ιό;
- Οι συνεχείς εξελίξεις στον τομέα της πανδημίας, και η εμφάνιση συνεχώς νέων στελεχών του ιού, πιο επικίνδυνων όσον αφορά τη μετάδοση και τη θνησιμότητα, μπορούν να επηρεάσουν το έργο των βιοϊατρικών μηχανικών;
- Πως συνέβαλε η βιοϊατρική τεχνολογία και η βιοϊατρική μηχανική ενάντια στην πανδημία; Τι εικόνα έχουμε μετά την πάροδο δυο χρόνων πανδημίας;

3.3 Πηγές δεδομένων

Το Φεβρουάριο του 2022 διεξήχθη ηλεκτρονική αναζήτηση στις παρακάτω ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων:

- PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)
- Science Direct (<http://www.sciencedirect.com/>)
- Google Scholar (<https://scholar.google.gr/>)
- IEEE Explore (<http://ieeexplore.ieee.org/>)

Χρησιμοποιήθηκαν συγκεκριμένοι όροι και προτάσεις στο πεδίο αναζήτησης της κάθε βάσης όπως ‘biomedical engineering’, ‘covid-19’, ‘applications’, ‘recent findings’, ‘bioengineering technology’)’ (οι αντίστοιχες μεταφράσεις των λέξεων στα ελληνικά: ‘βιοϊατρική μηχανική’, ‘covid-19’, ‘εφαρμογές’, ‘πρόσφατες ανακαλύψεις’, ‘βιοϊατρική τεχνολογία’). Ως εύρος ετών ορίστηκε το 2004 μέχρι το 2022, ενώ δεν εφαρμόστηκαν επιπλέον περιορισμοί.

3.4 Ανασκόπηση βιβλιογραφίας

Η βιβλιογραφική ανασκόπηση είναι και ερευνητική εργασία η οποία αξιοποιεί την υπάρχουσα επιστημονική γνώση και τα ερευνητικά δεδομένα, η επιλογή των οποίων έχει γίνει εξαιτίας της σχετικότητας τους με το αντικείμενο και τη θεματολογία

της εργασίας. Είναι ουσιαστικά μια συστηματική μελέτη των ερευνών που έχουν διεξαχθεί σε ένα συγκεκριμένο πεδίο και αφορά την παρουσίαση της σύνθεσης των βιβλιογραφικών πηγών που μελετώνται, και την εν συνέχεια κριτική αποτίμηση αυτών των πηγών προκειμένου ο ερευνητής να αποκτήσει και ολοκληρωμένη και σαφή εικόνα γύρω από το θέμα που πρόκειται να διερευνηθεί. Στην παρούσα μελέτη η βιβλιογραφική ανασκόπηση αφορά κυρίως επιστημονικά άρθρα, αλλά και κάποια επιστημονικά συγγράμματα. Τα άρθρα και οι ερευνητικές μελέτες που επιλέχθηκαν να χρησιμοποιηθούν είναι 162.

Η κατανόηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας είναι κρίσιμη για όλες τις φάσεις μιας ερευνητικής μελέτης. Ο Lingard πρόσφατα επικαλέστηκε τη μεταφορά «ημερολόγιο ως συνομιλία», και την παρουσιάζει ως ένα τρόπο κατανόησης του πως η έρευνα κάποιου ταιριάζει σε μια μεγαλύτερη συζήτηση ιατρικής εκπαίδευσης [56]. Όπως το περιέγραψε: «Φανταστείτε τον εαυτό σας να συμμετέχετε σε μια συνομιλία σε μια κοινωνική εκδήλωση. Αφού κολλήσετε για να παρακολουθήσετε και να λάβετε τη γενική γνώση και περίληψη αυτού που λέγεται (η συνομιλία ισοδύναμη της κριτικής βιβλιογραφίας), συμμετέχετε στη συνομιλία με μια συνεισφορά που σημαίνει κοινό ενδιαφέρον για το θέμα, τις γνώσεις σας για το τι ήδη ειπώθηκε, και την πρόθεσή σας.»

Αυτό ακριβώς προσπαθεί να κάνει και η παρούσα μελέτη. Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας βοηθά κάθε ερευνητή να συμμετάσχει στη συνομιλία παρέχοντας πλαίσιο, ενημερώνοντας τη μεθοδολογία, προσδιορίζοντας την καινοτομία, ελαχιστοποιώντας τη διπλή έρευνα, και διασφαλίζοντας με τη σιγουριά αυτού του επαγγελματία, ότι πληρούνται τα πρότυπα. Η κατανόηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας προάγει επίσης την υποτροφία, όπως προτείνεται από το Boyer, συμβάλλοντας σε 5 από τα 6 πρότυπα, σύμφωνα με τα οποία το επιστημονικό έργο θα πρέπει να αξιολογηθεί [57]. Συγκεκριμένα, η κριτική βοηθά τον ερευνητή να διατυπώσει σαφείς στόχους, να δείχνει στοιχεία επαρκούς προετοιμασίας, να επιλέγει κατάλληλες μεθόδους, να επικοινωνεί με τα σχετικά αποτελέσματα και να συμμετέχει σε ανακλαστική κριτική.

Όπως επισημάνθηκε προηγουμένως, η μελέτη αυτή εκπονήθηκε με σκοπό τη σύνταξη βιβλιογραφικής ανασκόπησης δεδομένων για την τρισδιάστατη εκτύπωση και την εφαρμογή σε διάφορους τομείς της ιατρικής επιστήμης, καθώς και στη συμβολή της στην προστασία και την πρόληψη ενάντια στην πρόσφατη πανδημία. Μια καλή βιβλιογραφική ανασκόπηση είναι κριτική, επισημαίνει πεδία αμφισβήτησης, εγείρει

ερωτήματα και αναγνωρίζει σημεία που χρίζουν μελλοντικής έρευνας. Έτσι και ο σκοπός της ανασκόπησης είναι να συμβάλει στην εξοικείωση του αναγνώστη με τις σχετικές μελέτες και τη βιβλιογραφία που σχετίζεται με την εν λόγω περιοχή μελέτης, να τον ενημερώσει γύρω από τις τρέχουσες ανακαλύψεις, ώστε να αποφευχθούν τυχόν επικαλύψεις, και να επισημάνει κενά και τυχόν αποκλίσεις από προηγούμενες έρευνες. Σκοπός, λοιπόν της παρούσας ανασκόπησης είναι η σύνταξη ενός κειμένου, που θα συγκεντρώνει τη γνώση γύρω από την τεχνολογία και την καινοτομία της βιοϊατρικής μηχανικής και την αντιμετώπιση της πανδημίας μέσω των ευρημάτων της, θα ελέγχει και θα αξιολογεί τη γνώση καθώς και τα επιστημονικά δεδομένα, τα οποία παρατίθενται, καθώς και κάθε κρίσιμο σημείο που θα κρίνεται άξιο αμφισβήτησης και παρακολούθησης, ενώ θα ενισχύει τη συγγραφική διαδικασία με διεξοδική έρευνα πάνω στις επιστημονικές δημοσιεύσεις στα εξειδικευμένα πεδία ενδιαφέροντος. Μετά το τέλος αυτού του σταδίου της συλλογής των δεδομένων και των βιβλιογραφικών αναζητήσεων που σχετίζονται με τη μελέτη, λαμβάνει χώρα μια κριτική αξιολόγηση όλων αυτών των επιστημονικών ευρημάτων, τα οποία αξιολογήθηκαν ως τα πιο σημαντικά και χρήσιμα για την κατανόηση του θέματος, και τέλος παρουσιάζονται αυτές που κατορθώνουν να εξασφαλίσουν την καλύτερη δυνατή κατανόηση από τον αναγνώστη, εξασφαλίζοντάς του οικονομία χρόνου και προσοχή. Ο αναγνώστης ευαισθητοποιείται και εξοικειώνεται με την ανάγνωση επάνω στο θέμα.

Παρουσιάζονται κριτικές, απόψεις και θέσεις γύρω από το θέμα, μέσω της παράθεσης των ερευνών αυτών, με αποτέλεσμα η βιβλιογραφική ανασκόπηση να χαρακτηρίζεται ως αφηγηματική, προσπαθώντας να ικανοποιήσει τις ανάγκες των αναγνωστών. Εκτός, από τον ποσοτικό χαρακτήρα της βιβλιογραφικής ανασκόπησης, εξαιτίας του όγκου των επιστημονικών και ερευνητικών μελετών και δεδομένων, αναδύεται και ο ποιοτικός χαρακτήρας της, εξαιτίας του τρόπου με τον οποίο αξιοποιούνται οι προσεγγίσεις του ερευνητή επάνω στο θέμα. Όλα όσα προαναφέρθηκαν, λοιπόν, προσπαθεί να κάνει η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση.

3.5 Ανάλυση δεδομένων

Η συστημική βιβλιογραφική ανασκόπηση ξεκίνησε με την ολοκλήρωση της διαδικασίας συλλογής και επιλογής των αντίστοιχων άρθρων και ερευνών, μέσω αναζήτησης από βάσεις δεδομένων του διαδικτύου. Εξαιτίας του μεγάλου όγκου των άρθρων, έγινε διαχωρισμός των πηγών με βάση τους τομείς που θέλαμε να

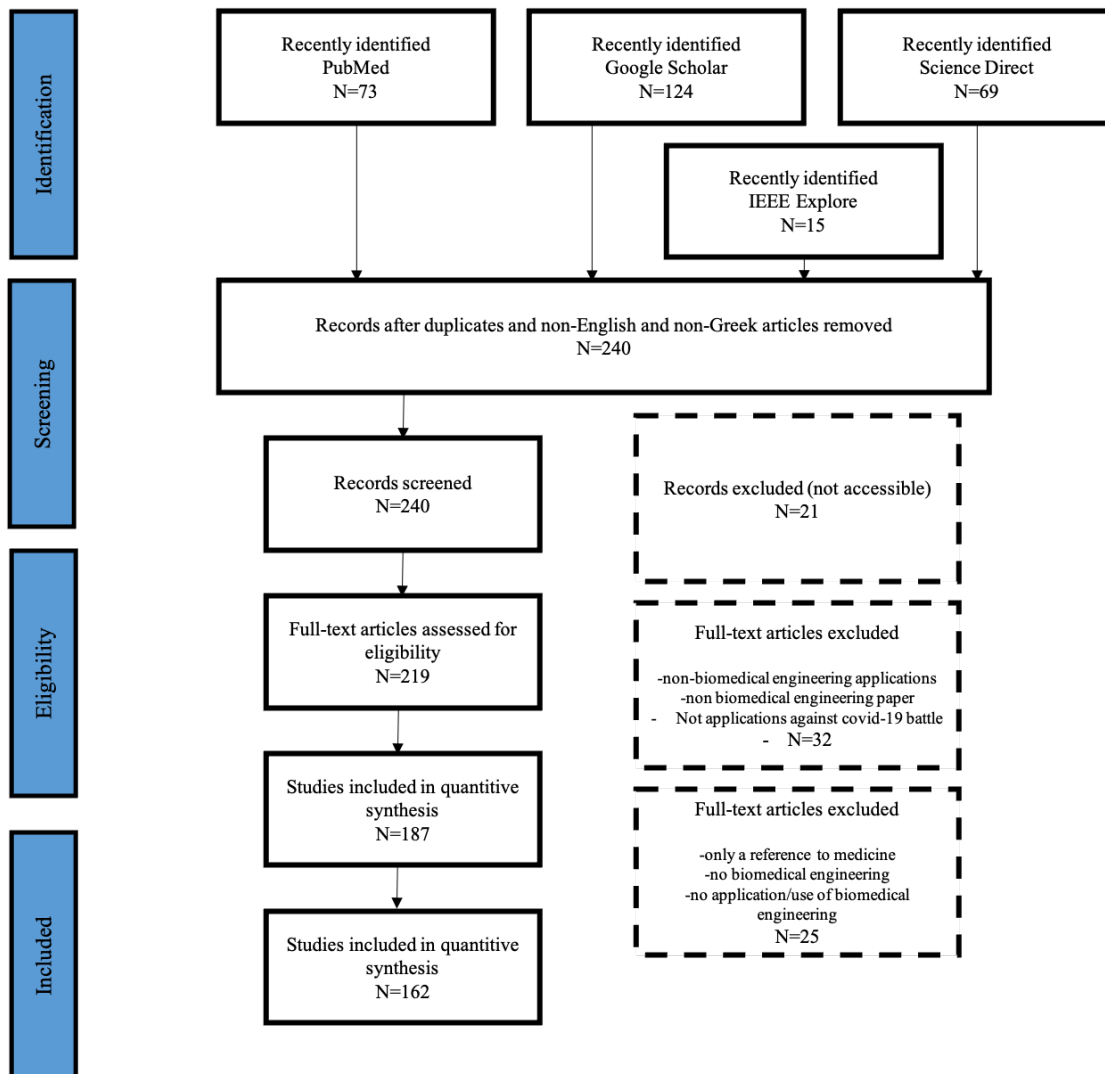
αναλύσουμε και να εστιάσουμε. Όλη σχεδόν η αρθρογραφία που χρησιμοποιήθηκε, 162 στον αριθμό, είναι γραμμένη στην αγγλική γλώσσα, ενώ συγκεντρώθηκαν τα πιο ζωτικής σημασίας σημεία ενδιαφέροντος από το εκάστοτε άρθρο, για τη συγγραφή της παρούσας ερευνητικής μελέτης.

Η ανάλυση βασίστηκε στον τίτλο, τους στόχους και την εισαγωγική περίληψη του άρθρου, ενώ παρατηρήθηκε και το φαινόμενο, ενώ οι εισαγωγικοί όροι να ταιριάζουν με τη θεματολογία της μελέτης, εν τέλει το περιεχόμενο και τα δεδομένα δε συμφωνούσαν με το σκοπό και τους στόχους της έρευνας, γι' αυτό και δε συμπεριλήφθησαν στην τελική επιλογή. Τα 76 άρθρα αποτελούν το σκελετό της μελέτης αυτής, και βασιζόμενος σε αυτά καθώς και στην ανάλυση των παραδοχών και των στοιχείων που προσφέρουν, πραγματοποιήθηκε και το τελικό στάδιο της αξιολόγησής τους σχετικά με τα ερευνητικά ερωτήματα (Εικόνα 20). Ο διαχωρισμός των άρθρων έγινε αρχικά, με βάση τα πεδία που επηρεάζει ο covid-19, στα οποία πραγματοποιήθηκαν οι εφαρμογές της τεχνολογίας της βιοιατρικής μηχανικής, αναλύθηκαν τα δεδομένα για κάθε τομέα, και εν συνεχεία, έγινε περαιτέρω διεξοδικότερη ανάλυση σε κάθε επιμέρους κλάδο, μη αφήνοντας κάποιο ερευνητικό πεδίο χωρίς επεξεργασία και έρευνα.

Οι πηγές που χρησιμοποιήθηκαν περιλαμβάνουν επιστημονικά άρθρα, μελέτες και αποσπάσματα βιβλίων που έχουν ως βασικό πυλώνα έρευνας και μελέτης βιοϊατρικής μηχανικής και τις εφαρμογές της επάνω στην αντιμετώπιση της πανδημίας του covid-19, με τις εφαρμογές να αφορούν, διάγνωση, πρόληψη, αντιμετώπιση της ασθένειας. Η συλλογή των εν λόγω πηγών βασίστηκε στο κατά πόσο προσβάσιμα και διαθέσιμα ήταν τα άρθρα αυτά, αλλά ξεκάθαρα και στον παράγοντα τύχη. Ο βασικός στόχος που περιγράφεται και αναλύεται μέσω των πληροφοριών από τις βιβλιογραφικές αυτές πηγές είναι να αναλύσει να περιγράψει την παραγωγική διαδικασία, καθώς και τα μέσα και τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται, με μια βαθιά έρευνα των εφαρμογών της βιοϊατρικής μηχανικής, τη χρησιμότητα και τα μειονεκτήματα της, πόσο ισχυρή τεχνολογία είναι καθώς και τις προκλήσεις που πρέπει να ξεπεράσει στο μέλλον. Επιπλέον, παρουσιάζεται η αξιοσημείωτη συμβολή της παρούσας τεχνολογίας φυσικά και στην αντιμετώπιση της πανδημίας που προκάλεσε ο ιός SARS COVID-19.

Για διεξοδικότερη ανάλυση σχηματίστηκαν πίνακες για τον κάθε τομέα της ιατρικής επιστήμης (φαρμακοβιομηχανία, βιοτυπία, χειρουργική, εκπαίδευση) που σχετίζεται με τον ιό. Κάθε πίνακας εμπεριέχει τις πληροφορίες κάθε άρθρου επάνω

στον αντίστοιχο τομέα μελέτης, αναλύονται όλα τα χαρακτηριστικά και οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται καθώς και οι τεχνολογικές καινοτομίες που αφορούν τη βιοϊατρική μηχανική, που εφαρμόζονται, ποια είναι τα μέχρι τώρα αποτελέσματα, ποιές είναι οι πρόσφατες ανακαλύψεις και τα τεχνολογικά επιτεύγματα που απορρέουν από την έρευνα, και ποιες είναι οι μελλοντικές προκλήσεις που οι επιστήμονες συναντάνε. Κατηγοριοποιούνται με βάση τη χρήση τους, γίνεται παράθεση τόσο θετικών όσο και αρνητικών επιπτώσεων που απορρέουν από τη χρήση τους, ενώ δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στην ευκολία προσβασιμότητας. Τέλος, συγκροτήθηκε ένας γενικός πίνακας που περιλαμβάνει μεταβλητές και χαρακτηριστικά που επηρεάζει η βιοϊατρική μηχανική, και που εντοπίστηκαν σε όλη την επιλεγμένη αρθρογραφία, καθώς και σε ποιο βαθμό η τεχνολογία αυτή έχει θετικό ή αρνητικό αντίκτυπο.



Εικόνα 20: Διάγραμμα ροής για την επιλογή άρθρων.

Κεφάλαιο 4: Πρόσφατα ευρήματα και εφαρμογές της βιοϊατρικής μηχανικής

4.1 Γενικά

Τον Δεκέμβριο του 2019, ένας νέος κορωνοϊός που προκαλεί μια σοβαρή ασθένεια πνευμονίας εντοπίστηκε για πρώτη φορά σε ασθενείς στη Γιουχάν της Κίνας και εξαπλώθηκε γρήγορα σε όλο τον κόσμο αμέσως μετά. Τον Μάρτιο του 2020, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) κήρυξε την έξαρση της νόσου του κορωνοϊού 2019 (COVID-19) που προκαλείται από το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο κορωνοϊός 2 (SARS-CoV-2) ως παγκόσμια πανδημία. Μέσα σε 19 μήνες, ο SARS-CoV-2 έχει μεταδοθεί σε όλες σχεδόν τις χώρες του κόσμου και έχει μολύνει περισσότερους από 203 εκατομμύρια ανθρώπους έως τις 10 Αυγούστου 2021. Η ασθένεια ευθύνεται για περισσότερους από 4 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως [58]. Η πανδημία μείωσε την παγκόσμια οικονομική ανάπτυξη από -4,5 σε -6,0% το 2020, με μερική ανάκαμψη 2,5% έως 5,2% που προβλέπεται για το 2021. Το παγκόσμιο εμπόριο εκτιμάται ότι έχει μειωθεί κατά 5,3% το 2020, αλλά προβλέπεται να αυξηθεί κατά 8,0% το 2021. Ο COVID-19 είναι εξαιρετικά μεταδοτικός και τείνει να μεταδίδεται εύκολα μεταξύ των στενών επαφών μέσω της έκθεσης σε μολυσματικά αναπνευστικά υγρά, συμπεριλαμβανομένων πολύ λεπτών αναπνευστικών σταγονιδίων και σωματιδίων αερολύματος που παράγονται από την αναπνοή, τον βήχα και το φτάρνισμα. Το εξαιρετικά υψηλό ποσοστό μετάδοσης του COVID-19 έχει θέσει υψηλό κίνδυνο για την κοινότητα και έχει ασκήσει τεράστια πίεση στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης.

Τα συμπτώματα του COVID-19 είναι συνήθως υψηλός πυρετός, ξηρός βήχας, πονόλαιμος και δυσκολία στην αναπνοή που εμφανίζονται εντός 2-14 ημερών μετά την περίοδο επώασης και μπορεί να επικαλύπτονται με γρίπη ή κοινό κρυολόγημα. Έχει προκύψει μια πιεστική ανάγκη για ταχεία και ακριβή αναγνώριση των φορέων του ιού για την προστασία της υγείας του κοινού [59]. Τα διαγνωστικά διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στον περιορισμό του COVID-19, καθώς επιτρέπουν τον εντοπισμό, την απομόνωση και τον εντοπισμό επαφών των φορέων του ιού, καθώς και την ταχεία εφαρμογή μέτρων για την αναστολή της εξάπλωσης του ιού [60]–[62]. Παραλείπεται εύκολα από τον συμβατικό έλεγχο συμπτωμάτων, ωστόσο, τα ασυμπτωματικά άτομα

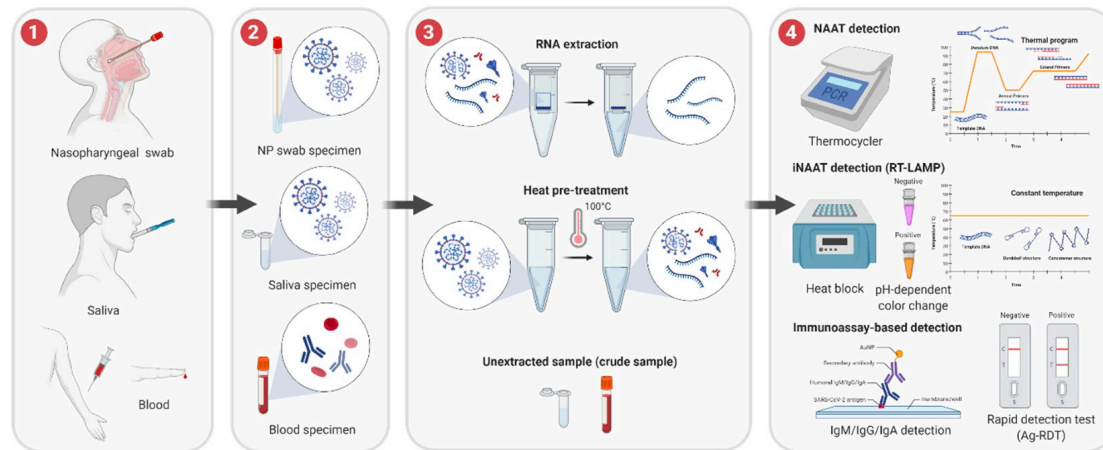
μπορεί να γίνουν κύριοι διαδοτές ιών [63]. Ως εκ τούτου, οι εξαιρετικά ευαίσθητες και ειδικές μέθοδοι ανίχνευσης του SARS-CoV-2 ήταν πάντα μεγάλη συζήτηση [64], [65].

Το 2020, η παγκόσμια αγορά για διαγνωστικές υπηρεσίες για τον COVID-19 αποτιμήθηκε σε 60,3 δισεκατομμύρια δολάρια και το 2021 προβλεπόταν ότι θα φτάσει τα 84,4 δισεκατομμύρια δολάρια και τα 195,1 δισεκατομμύρια δολάρια έως το 2027. Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι για την ανίχνευση του COVID-19, συμπεριλαμβανομένων ανοσοδοκιμών, δοκιμασιών πρωτεϊνών, δοκιμών ιικής πλάκας, δοκιμών αιμοσυγκόλλησης, κυτταρομετρίας ροής ιού κ.λπ. [66]–[68]. Συμβατικά, η πλειονότητα των διαγνωστικών παθογόνων έχει αναπτυχθεί για εργαστηριακή ανίχνευση, συμπεριλαμβανομένων μεθόδων που βασίζονται σε ανοσοδοκιμασία και αλυσιδωτής αντίδρασης ανάστροφης μεταγραφάσης-πολυμεράσης (RT-PCR) [69]. Ωστόσο, οι χρονοβόρες συμβατικές διαγνωστικές διαδικασίες σύντομα κατακλύζονταν από το απaráμιλλο ποσοστό μόλυνσης και νοσηλείας. Ως εκ τούτου, όλο και περισσότερες δοκιμές στο σημείο της φροντίδας (POCT) και οι γρήγορες μέθοδοι έχουν αξιοποιηθεί για την υποστήριξη της διαδικασίας λήψης ιατρικών αποφάσεων ή της παρακολούθησης της υγείας του εαυτού τους, συμπεριλαμβανομένης της τεχνικής ενίσχυσης ισοθερμικού νουκλεϊκού οξέος (iNAAT) [70], ομαδοποιημένη σε τακτικά διαστήματα, μέθοδοι βασισμένες σε σύντομες παλινδρομικές επαναλήψεις (CRISPR) [71]–[73], βιοαισθητήρες και μικρορευστικές συσκευές [74]. Αυτοματοποιημένα μοντέλα τεχνητής νοημοσύνης έχουν επίσης προταθεί για τη διευκόλυνση της υψηλής απόδοσης και της συνεπούς διάγνωσης. Αυτές οι τεχνολογίες αναπτύχθηκαν γρήγορα όσο η πανδημία βρίσκεται σε εξέλιξη. Εδώ, επισημαίνουμε την πιο πρόσφατη πρόοδο αυτών των τεχνολογιών βιοϊατρικής μηχανικής (BME) που εφαρμόζονται στη διάγνωση του COVID-19 σε αυτήν την ανασκόπηση, καθώς και παρέχουμε πληροφορίες σχετικά με το πώς η κατεύθυνση της έρευνας σε αυτόν τον τομέα έχει μετατοπιστεί ως απάντηση στις πρακτικές απαιτήσεις για παρακολούθηση ασθενειών και προσωπική υγειονομική περίθαλψη.

4.2 Εργαστηριακές μέθοδοι ανοσοπροσδιορισμού

Η λοίμωξη SARS-CoV-2 διεγείρει το χημικό ανοσοποιητικό σύστημα να παράγει συγκεκριμένα αντισώματα, συμπεριλαμβανομένων των ανοσοσφαιρινών A, M και G (IgA, IgM, IgG) [75], [76], [76] που εμφανίζονται στο αίμα του ασθενούς με συγκεκριμένες κινητικές. Αυτές οι πληροφορίες έχουν καθοδηγήσει την ανάπτυξη

ανοσοδοκιμών, οι οποίες είναι κυρίως ενζυμική ανοσοπροσροφητική δοκιμασία (ELISA) και ανοσοδοκιμασία χημειοφωταύγειας (CLIA), για μελέτες ανίχνευσης, ανίχνευσης και οροεπιπολασμού του SARS-CoV-2 (Εικόνα 21).



Εικόνα 21: Γενική διαγνωστική ροή εργασιών για τον COVID-19 με χρήση μοριακών δοκιμών (NAAT, iNAAT και ανίχνευση με βάση την ανοσοδοκιμασία). (1) Μέθοδοι συλλογής δειγμάτων. (2) Τύποι δειγμάτων. (3) Επεξεργασία ή προεπεξεργασία δειγμάτων. (4) Δοκιμή αντίδρασης και ανάγνωσης αποτελεσμάτων. Οι μέθοδοι που απεικονίζονται είναι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες για τη διάγνωση του COVID-19 και οι εναλλακτικές σε κάθε βήμα είναι επι το πλείστον εναλλάξιμες, εκτός από το ότι τα δείγματα αίματος δε χρησιμοποιούνται για τις τεχνικές NAAT και iNAAT και το εξαγόμενο RNA δε χρησιμοποιείται για ανίχνευς ανοσοδοκιμασίας. [58]

Η ELISA χρησιμοποιήθηκε συνήθως στο αρχικό στάδιο της πανδημίας ως ποιοτική ή ημιποσοτική μέθοδος για την ανίχνευση χημικών ανοσοσφαιρινών κατά του SARS-CoV-2 ή αντιγόνων ιών. Χρησιμοποιεί ένα ακινητοποιημένο αντιγόνο SARS-CoV-2 (Ag) για να συλλάβει το συγγενές του χημικό αντίσωμα (Ab). Η δέσμευση Ag-Ab συνήθως ανιχνεύεται από ένα δευτερεύον Ab που επισημάνθηκε με ένα ένζυμο (συνήθως υπεροξειδάση χρένου, HRP) για να καταλύσει μια αντίδραση αλλαγής χρώματος. Ο τίτλος των ανοσοσφαιρινών ξενιστών ή των αντιγόνων του ιού μπορεί να προσδιοριστεί (έμμεση ELISA και άμεση ELISA, αντίστοιχα) μετρώντας τις χρωματομετρικές αλλαγές σε συσκευή ανάγνωσης μικροπλακών. Μεταξύ των αρχικών προσπαθειών, οι Amanat *et al.* χρησιμοποίησαν καθαρισμένη ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη S (με τροποποιήσεις) και την περιοχή δέσμευσης υποδοχέα (RBD) για την ανάπτυξη μιας έμμεσης ELISA για την ανίχνευση IgM και IgG στον ορό, αποκαλύπτοντας την ισχυρότερη δεσμευτική αντιδραστικότητα για την πρωτεΐνη S πλήρους μήκους και τη συσχέτιση μεταξύ των τίτλων ELISA και εξουδετέρωση ιού [77]. Peterhoff *et al.* ανέπτυξαν μια ELISA χρησιμοποιώντας SARS-CoV-2 RBD ως

Ag σύλληψης αντισωμάτων για να επιτύχουν υψηλή ειδικότητα (92–98%) και υψηλή ειδικότητα (99,3%) για IgA, IgG και IgM στον ορό σε > 10 ημέρες μετά το θετικό PCR [78]. Η RBD ELISA για τη δοκιμή IgG βρέθηκε επαρκής για τη διάγνωση του COVID-19 με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα (88% και 98%, αντίστοιχα) [79]. Δεδομένου ότι η θετική προγνωστική αξία IgM (PPV) ήταν ανεπαρκής, η ειδικότητα της IgA ήταν χαμηλή και η παρουσία τους στο αίμα ήταν βραχύβια, τόσο η IgM όσο και η IgA δεν είναι αξιόπιστοι δείκτες για την ELISA. Ωστόσο, η συνδυασμένη ανίχνευση IgA/IgM/IgG προτάθηκε ως η πιο ευαίσθητη ανάλυση για την ανίχνευση του SARS-CoV-2 [31]. Είναι ενδιαφέρον ότι οι Kyosei *et al.* πρότειναν ένα σύστημα *de novo* για την ανίχνευση του αντιγόνου SARS-CoV-2 με σύζευξη ενός συστήματος ELISA σάντουιτς ανίχνευσης πρωτεΐνης ακίδας (S1) με ανακύκλωση διουκλεοτιδίου αδενίνης θειο-νικοτιναμιδίου (θειο-NAD). Προσθέτοντας 10 λεπτά κύκλου thio-NAD στη διαδικασία ELISA και μετρώντας τη συγκέντρωση S1 χρησιμοποιώντας συσκευή ανάγνωσης πλακών σε OD₄₀₅, υψηλή ευαισθησία 10⁴ ιοί ανά αντίδραση μπορούν να επιτευχθούν [80].

Το ELISA μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ρυθμίσεις χαμηλού κόστους. Είναι εύκολο να εκτελεστεί και να αυτοματοποιηθεί, αλλά είναι χρονοβόρα διαδικασία (2–5 ώρες) και μπορεί εύκολα να μολυνθεί. Αυτό κάνει μια άλλη εναλλακτική, το CLIA, πιο κατάλληλη όταν απαιτείται ταχύτερος χρόνος περιστροφής (1–2 ώρες). Παρόμοια με την ELISA, αλλά αντί να χρησιμοποιεί ένα ένζυμο, το CLIA χρησιμοποιεί ένα φωτοφόρο για τη σύζευξη του δευτερεύοντος Ab, έτσι ώστε η ειδική δέσμευση Ag-Ab να πυροδοτήσει μια εκπομπή φωτός ή φθορισμού. Μερικές μελέτες διαπίστωσαν ότι η ευαισθησία ELISA είναι παρόμοια ή ελαφρώς καλύτερη από αυτή του CLIA στην ανίχνευση χυμικού Ag ή ιικού Ab [81], [82]. Οι Ma *et al.* χρησιμοποίησαν RBD υψηλής καθαρότητας για την κατασκευή ενός σετ κιτ CLIA για την ανίχνευση των ειδικών για το RBD IgA/IgM/IgG, φθάνοντας σε ευαισθησία 96,8–98,6% και ειδικότητα 92,3–99,8%, συνδύασε επίσης τα κιτ ανίχνευσης IgA/IgG για να ενισχύσει την ευαισθησία και την ειδικότητα σε 99,1% και 100%, αντίστοιχα [83]. Τόσο για το ELISA όσο και για το CLIA, τα αυτοματοποιημένα συστήματα ανίχνευσης υψηλής απόδοσης, όπως το Diazyme DZ-Lite 3000 Plus (Diazyme Laboratories, USA) ή το MAGLUMI CLIA (Snibe, Κίνα) [84] έχουν επιδείξει υψηλή ευαισθησία, ειδικότητα, και την ικανότητα επεξεργασίας πολλαπλών δειγμάτων ταυτόχρονα. Αξίζει να σημειωθεί ότι βρέθηκε μεγάλη ποικιλία επιδόσεων μεταξύ των εμπορικά διαθέσιμων

κιτ ELISA/CLIA [85]–[87], επομένως η ανάγκη επικύρωσης των δοκιμασιών πριν από τη χρήση είναι πολύ κρίσιμη. Wu *et al.* έδειξαν ότι ο συνδυασμός ανίχνευσης αντισωμάτων και υπάρχουσας RT-PCR ενίσχυσε σημαντικά την ανίχνευση του SARS-CoV-2, από 48,1% (μόνο RT-PCR) σε 72,2% [88]. Με βάση τη διαδικασία μόλυνσης από SARS-CoV-2 και την παραγωγή συγκεκριμένων αποκρίσεων αντισωμάτων, μια διαγνωστική εργαστηριακή ανοσοδοκιμασία IgG και IgM θα ήταν η πιο αποτελεσματική μέθοδος για τη διάγνωση του COVID-19.

4.3 Δοκιμές ταχείας ανίχνευσης (RDTs) για POCT

Παρόλο που μοιράζεται την ίδια αρχή λειτουργίας με το ELISA, ένα RDT διαμορφώνεται σε φορητή κασέτα ή ράβδο στάθμης για την εκτέλεση της δοκιμής στο POC ή στο σπίτι (Εικόνα 21). Τα RDT του SARS-CoV-2 μπορούν έμμεσα να ανιχνεύσουν τον ιό μέσω χημικών αντισωμάτων (IgM, IgG, IgA), που αναφέρονται ως Ab-RDT, ή να ανιχνεύσουν άμεσα ένα επιφανειακό αντιγόνο του ιού, που αναφέρεται ως Ag-RDT. Για εύκολη ανάγνωση των αποτελεσμάτων, το RDT κατασκευάζεται ως συσκευή μεταγενέστερης ανοσοδοκιμασίας ροής (LFA), αποτελούμενη από μεμβράνη νιτροκυτταρίνης που περιέχεται σε πλαστικό περίβλημα, ακινητοποιημένο Ab και επισημασμένο Ag/Ab (συνήθως συζευγμένο με κολλοειδή χρυσό). Η παρουσία ενός μορίου στόχου υποδεικνύεται από μια χρωματική ζώνη που εμφανίζεται στη γραμμική δοκιμής. Τα κιτ RDT είναι φθηνά, πολύ απλά στη χρήση χωρίς εκπαίδευση ή εργαστηριακό εξοπλισμό και συνήθως έχουν σύντομο χρόνο για το αποτέλεσμα 10–15 λεπτών. Ως εκ τούτου, η RDT έχει γίνει μια από τις πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες μεθόδους για την ανίχνευση του SARS-CoV-2, ειδικά για τον έλεγχο POCT και την προσωπική χρήση.

Ωστόσο, μια συστηματική μετα-ανάλυση από τους Ghaffari *et al.* σε 62 εμπορικά διαθέσιμα ορολογικά (ανίχνευση αντισωμάτων) κιτ δοκιμών (ELISA, CLIA, RDT) αποκάλυψε ένα ευρύ φάσμα διακύμανσης ευαισθησίας (σχεδόν 0% έως 100%), ενώ τα περισσότερα από τα κιτ εμφάνισαν ειδικότητα >90%. Αξιοσημείωτα, οι περισσότερες από τις χειρότερες επιδόσεις ήταν από κιτ RDT. Επιβεβαιώθηκε επίσης ότι αυτά τα ορολογικά κιτ είναι αποτελεσματικά σε μεταγενέστερες περιόδους εξέλιξης της νόσου [89]. Από τη μετα-ανάλυση, οι Bastos *et al.* διαπίστωσαν ότι η συνολική ευαισθησία των ορολογικών ανοσοπροσδιορισμών ήταν σημαντικά υψηλότερη τουλάχιστον 3 εβδομάδες από την έναρξη της νόσου (69,9–98,9%) σε σύγκριση με τα

αποτελέσματα από την πρώτη εβδομάδα (13,4–50,3%) [90]. Παρόλο που αυτά τα κιτ ορολογικής ανίχνευσης δεν είναι επαρκώς ευαίσθητα στο πρώιμο στάδιο της μόλυνσης, είναι σημαντικά εργαλεία για τη διερεύνηση της προηγούμενης μόλυνσης και την παροχή πληροφοριών σχετικά με τον τρόπο εξάπλωσης του ιού σε μια κοινότητα [91].

Τα κιτ Ag-RDT σχεδιάζονται με τον ίδιο τρόπο όπως τα κιτ Ab-RDT, με τη διαφορά ότι οι στόχοι είναι πρωτεΐνες ιικής επιφάνειας και ο ιός ανιχνεύεται άμεσα. Οι αναλύσεις Ag-RDT αποδείχθηκαν καλύτερα εργαλεία διαλογής από τα κιτ Ab-RDT [92]. Ωστόσο, η απόδοση των εμπορικών κιτ Ag-RDT μπορεί να είναι πολύ διαφορετική. Μια κλινική αξιολόγηση 122 κιτ SARS-CoV-2 Ag-RDT με το σήμα Ευρωπαϊκής Συμμόρφωσης (CE) ανέφερε ένα ευρύ φάσμα διακύμανσης απόδοσης ότι το 78,7% των κιτ εμφάνισε ευαισθησία >75% σε δείγματα με υψηλό ιικό φορτίο και το 19,8 Το % των κιτ παρουσίασε ευαισθησία >75% για μεσαία ιικά φορτία [93]. Με το qRT-PCR ως πρότυπο χρυσού, η ευαισθησία Ag-RDT ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ της συμπτωματικής (80-96,52%) και της ασυμπτωματικής ομάδας (37-71,43%) [94], αλλά η θετική προγνωστική του αξία (PPV) ήταν υψηλότερη σε συμφωνία με την καλλιιεργησιμότητα του ιού και η ευαισθησία του ήταν ελαφρώς χαμηλότερη από την qRT-PCR, εφόσον ο ιός απομονώθηκε από το δείγμα που ήταν καλλιιεργήσιμο. Η ευαισθησία ενός κιτ Ag-RDT βρέθηκε ότι μειώθηκε δραματικά από 86,5% σε 53,8% μετά από 7 ημέρες από την έναρξη της νόσου. Δεδομένου ότι τα χαμηλά ιικά φορτία ($Ct > 30$) συνδέονται με χαμηλή θετικότητα ή μολυσματικότητα ιικής καλλιιεργείας [95], [96], η σωστή χρήση των κιτ Ag-RDT είναι για την ανίχνευση μολυσματικών περιπτώσεων. Ωστόσο, για τον έλεγχο μεικτών συμπτωματικών και ασυμπτωματικών ομάδων, οι σειριακές δοκιμές με το ελάχιστο μεσοδιάστημα 3 ημερών μεταξύ των δοκιμών μπορούν επίσης να αυξήσουν την ευαισθησία του Ag-RDT σε πάνω από 98%. Επίσης, για τον έλεγχο της κοινότητας, ο σύντομος χρόνος δείγματος έως την απάντηση και η επαναλαμβανόμενη δοκιμή των Ag-RDTs αποδείχθηκαν πιο σημαντικά από την ευαισθησία [97].

4.4 Μέθοδοι δοκιμής ενίσχυσης νουκλεϊκού οξέος (NAAT).

Το NAAT, ή συγκεκριμένα, η ποσοτική RT-PCR (qRT-PCR) ήταν ένα από τα πρώτα διαγνωστικά εργαλεία που αναπτύχθηκαν για την ανίχνευση του SARS-CoV-2 από τα διαθέσιμα δεδομένα αλληλουχίας που κοινοποιήθηκαν από την Κίνα (Εικόνα 21). Λίγες ημέρες μετά το αρχικό ξέσπασμα του SARS-CoV-2, μια πλήρης

γονιδιωματική αλληλουχία του ιού που απομονώθηκε από έναν ασθενή από το Wuhan απελευθερώθηκε και κατατέθηκε στην GenBank (αριθμός πρόσβασης MN908947.3). Ήταν τα πρώτα γονιδιωματικά δεδομένα για το σχεδιασμό εκκινητών για qRT-PCR από ερευνητές από την Κίνα, τη Γαλλία, τις ΗΠΑ, την Ιαπωνία, τη Γερμανία, το Χονγκ Κονγκ και την Ταϊλάνδη. Αυτά τα πρωτόκολλα καταρτίστηκαν αργότερα και έγιναν διαθέσιμα στο διαδίκτυο μέσω του ΠΟΥ. Προκειμένου να διευκολυνθεί η ταχεία κοινή χρήση των αλληλουχιών SARS-CoV-2, εισήχθη μια υπηρεσία κοινής χρήσης δεδομένων που φιλοξενείται από την Παγκόσμια Πρωτοβουλία για την Κοινή χρήση όλων των Δεδομένων Γρίπης (GISAID) (<https://www.epicov.org>). Έχουν γίνει πολυάριθμες προσπάθειες από επιστήμονες σε όλο τον κόσμο για τη βελτιστοποίηση των διαδικασιών qRT-PCR και την παραγωγή εμπορικών διαγνωστικών κιτ SARS-CoV-2 για την υποστήριξη της επιτήρησης ασθενειών σε νοσοκομεία, κέντρα υγειονομικής περίθαλψης και στην κοινότητα.

Σύμφωνα με τα πρωτόκολλα που δημοσιεύονται στην κατευθυντήρια γραμμή του ΠΟΥ, διάφοροι γονιδιωματικοί στόχοι SARS-CoV-2, συμπεριλαμβανομένων δομικών γονιδίων, *N* (νουκλεοκαψίδιο), *RdRp* (RNA πολυμεράση), *S* (πρωτεΐνη ακίδας), *E* (πρωτεΐνη φακέλου), *Orf1ab* (αντιγραφή σύμπλοκο), και ένα μη δομικό γονίδιο, το *nsP14*, χρησιμοποιήθηκαν για την ενίσχυση. Σύμφωνα με τους Corman *et al.*, τα πρωτόκολλα qRT-PCR με το γονίδιο *E* ή το γονίδιο *RdRp* αποδείχθηκε ότι παράγουν τα καλύτερα αποτελέσματα με όριο ανίχνευσης (LOD) από 3,2 έως 5,2 αντίγραφα RNA ανά αντίδραση [98]. Μια συγκριτική μελέτη αναφέρθηκε επίσης η υψηλή αναλυτική ευαισθησία του qRT-PCR χρησιμοποιώντας σετ γονιδίου Corman E και CDC N1 εκκινητών-ανιχνευτών (LOD = 6 αντίγραφα RNA ανά αντίδραση) [99]. Ωστόσο, γρήγορα μετά το αρχικό ξέσπασμα, αυξανόμενα στοιχεία έδειξαν ότι οι μεταλλάξεις που εμφανίστηκαν στο γονιδίωμα του SARS-CoV-2 ήταν επιρρεπείς στη σημαντική μείωση της ευαισθησίας των διαθέσιμων διαδικασιών qRT-PCR [100], [101]. Με βάση 31.421 γονιδιωματικές αλληλουχίες που κοινοποιήθηκαν στο GISAID στις 23 Ιουλίου 2020, οι Wang *et al.* διαπίστωσαν ότι ουσιαστικά όλες οι συνιστώμενες θέσεις εκκινητών έχουν υποστεί μεταλλάξεις και οι εκκινητές και ανιχνευτές γονιδίου *N* κάλυψαν τις περισσότερες από τις μεταλλαγμένες κηλίδες [102]. Μεταγενέστερες ενδείξεις μεταλλάξεων του *E* και *Τα γονίδια N* υπαινίχθηκαν τη διαφυγή του ιού από τις ανιχνεύσεις qRT-PCR [103]–[105]. Είναι ενδιαφέρον ότι η πιο κοινή μετάλλαξη βρέθηκε να είναι ο τύπος κυτοσίνης σε ουρακίλη, η οποία

προκλήθηκε από έναν ισχυρό μηχανισμό επεξεργασίας mRNA που καταλύθηκε από το ένζυμο επεξεργασίας mRNA της απολιποπρωτεΐνης B, την απαμινάση της κυτιδίνης τύπου καταλυτικού πολυπεπτιδίου (APOBEC) κατά τη διάρκεια της εμπλοκής του στο έμφυτο απόκριση του ανοσοποιητικού ξενιστή [106], [107]. Αυτά τα ευρήματα υπογράμμισαν την ανάγκη ανάπτυξης περισσότερων πολυπλέκτη αναλύσεων για τη διάγνωση του COVID-19. Ως το πρώτο εμπορικό multiplex qRT-PCR για το SARS-CoV-2, το QIAstat-SARS, ενώ στόχευε τόσο τα γονίδια *E* όσο και τα γονίδια *RdRp*, πέτυχε LOD 1 αντίγραφο RNA ανά μl και πολύ υψηλό ποσοστό συμφωνίας (97%) με την ΠΟΥ RT-PCR δοκιμασία [108]. Επιπλέον, σε *silico* ανάλυση της απόδοσης της PCR με γνωστές παραλλαγές ιού συνιστάται ιδιαίτερα για σωστές προσαρμογές του βέλτιστου ορίου κύκλου ανάλογα με τις αλλαγές στην καμπύλη ενίσχυσης [109]. Όταν η ταυτόχρονη μόλυνση του SARS-CoV-2 και των ιών της γρίπης έχει γίνει πιο συχνή και αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρότητας και θνησιμότητας των ασθενών με COVID-19 [110], οι πολλαπλές δοκιμές qRT-PCR για την ταυτόχρονη ανίχνευση του SARS-CoV-2 και η γρίπη A/B καθίσταται επίσης απαραίτητη [111].

Μελέτες έχουν εντοπίσει την παρουσία του SARS-CoV-2 στην αναπνευστική οδό (πτύελα, μύτη, βρογχοκυψελιδικό υγρό πλύσης (BALF), ρινοφάρυγγα και στοματοφάρυγγα, κ.λπ.), γαστρεντερική οδό (κόπρανα, πρωκτικό επίχρισμα [83]), κ.λπ.), ακόμη και στον αμφιβληστροειδή, στον οσφρητικό βλεννογόνο και στον εγκέφαλο ασθενών με COVID-19 [58]. Ωστόσο, μόνο ένας περιορισμένος αριθμός τύπων δειγμάτων μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση qRT-PCR. Με βάση τις μελέτες σχετικά με την ευαισθησία και την ειδικότητα qRT-PCR που ποικίλλουν στον τύπο του δείγματος, το ρινοφαρυγγικό επίχρισμα (NP) έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως στο δείγμα της ανώτερης αναπνευστικής οδού, τα πτύελα είναι για τη δειγματοληψία της κατώτερης αναπνευστικής οδού [112], [113], ενώ το στοματοφαρυγγικό (OP) στυλεό δεν συνιστάται λόγω του χαμηλότερου θετικού του ποσοστού. Ωστόσο, το μειονέκτημα της χρήσης επιχρισμάτων NP είναι η ενόχληση των όρχων και ο κίνδυνος επιπλοκών, όπως σπασμένα επιχρίσματα ή ρινική αιμορραγία [114]. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα συνδυασμένο μάκτρο ρινικής/ΟΠ για την παροχή εξαιρετικής ευαισθησίας, ενώ απελευθερώνεται το άγχος των ελλείψεων επιχρίσματος NP [115]. Αναγνωρίστηκε αργότερα, αλλά με την υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα της qRT-PCR με βάση το σάλιο (84,2–95,2% και 98,9%, αντίστοιχα), το σάλιο έχει γίνει μια ελκυστική μη επεμβατική εναλλακτική λύση στα επιχρίσματα NP, επειδή

είναι εύκολη και ανώδυνη για αυτοδειγματοληψία φιλικό προς τα παιδιά και ασφαλέστερο για τους εργαζόμενους στον τομέα της υγείας [116], [117]. Προτάθηκε ακόμη και ως δείγμα χρυσού προτύπου για τη διάγνωση του COVID-19 και αποδείχθηκε πρακτικά ότι έχει παρόμοια απόδοση με την RT-PCR που βασίζεται σε στυλεό NP .

Παρόλο που η qRT-PCR θεωρείται συνήθως το χρυσό πρότυπο για τη διάγνωση του COVID-19, έχει δείξει αρκετούς κρίσιμους περιορισμούς στην πράξη, καθώς τα αποτελέσματα ορισμένων προαναλυτικών και αναλυτικών τρωτών σημείων, συμπεριλαμβανομένης της λανθασμένης δειγματοληψίας, της χαμηλής ακρίβειας της ανάλυσης, των μεταλλάξεων που δεν γνωρίζουν, της έλλειψης κατανόησης της κινητικής του ιικού φορτίου [118], [119]. Σε πρώιμες αναφορές, η ανώριμη ανάπτυξη της τεχνολογίας NAAT για την ανίχνευση SARS-CoV-2 μπορεί να ενοχοποιηθεί για τη μέτρια κλινική ευαισθησία των αναλύσεων qRT-PCR (71–82,2%) [120]. Ωστόσο, μετά από περισσότερο από ένα χρόνο εντατικής ανάπτυξης και βελτιστοποίησης, η κλινική απόδοση της qRT-PCR δεν έχει βελτιωθεί σημαντικά, ειδικά για τον προσυμπτωματικό έλεγχο σε πληθυσμιακά και νοσοκομειακά περιβάλλοντα [121], [122].

Έχουν προταθεί και αποδειχθεί τροποποιήσεις στη διαδικασία qRT-PCR για τη βελτίωση της συνολικής χωρητικότητας, τη μείωση του χρόνου περιστροφής, το κόστος ή την προσαρμογή του συστήματος στις ρυθμίσεις POCT, όπως η χρήση επιχρισμάτων που συλλέγονται από τον ασθενή και γαργάρες με φυσιολογικό ορό ή το σάλιο [123]–[125], μη εξαγόμενα κλινικά δείγματα [108], [126]–[129], ή φορητούς μικροσκοπικούς σταθμούς εργασίας PCR [130]–[132]. Είναι αξιοσημείωτο ότι μια νέα προσέγγιση στην PCR, συγκεκριμένα η βιωσιμότητα RT-qPCR, χρησιμοποίησε χλωριούχο πλατίνα για τη θεραπεία δειγμάτων επιχρίσματος NP και την πρόληψη της ενίσχυσης του RNA του SARS-CoV-2 σε ελεύθερη μορφή ή από ισωμάτια με κατεστραμμένα καψίδια, ανιχνεύοντας έτσι το μόνο RNA που σχετίζεται με άθικτα ισωμάτια, υποδεικνύοντας μολυσματικότητα [133]. Αυτή η μέθοδος είναι ένα κατάλληλο εργαλείο για την εξακρίβωση της μολυσματικότητας κάποιου χωρίς την ανάγκη εκτέλεσης καλλιέργειας ιού, την αποφυγή ψευδών θετικών που προκαλούνται από μολυσμένο RNA από το περιβάλλον και τον εντοπισμό μη μολυσματικής, παρατεταμένης αποβολής RNA από ασθενείς.

Από πλευράς στρατηγικής, ο ομαδικός έλεγχος προτάθηκε επίσης ως ελκυστική τακτική χαμηλού κόστους για τον έλεγχο ενός μεγάλου πληθυσμού με χαμηλό επιπολασμό ιών, διατηρώντας το 69-93% του κόστους χωρίς μείωση της αποτελεσματικότητας ανίχνευσης [134], [135]. Εναλλακτικά, ο σειριακός έλεγχος έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικός στη βελτίωση της κλινικής ευαισθησίας της qRT-PCR σε ποσοστό άνω του 90% [120], [136]. Η εναπομένουσα πρόκληση για το qRT-PCR είναι η περιορισμένη ικανότητα επεξεργασίας με ακρίβεια μεγάλου αριθμού δειγμάτων ταυτόχρονα. Ενώ είναι αυτοματοποιημένα συστήματα qRT-PCR υψηλής απόδοσης όπως το cobas 6800/8800 (Roche Molecular Systems, ΗΠΑ) [137], το Alinity m2000 (Abbott Molecular, ΗΠΑ) [138], GeneXpert Xpress (Cepheid, ΗΠΑ) [139], κ.λπ., μπορούν εν μέρει να επιλύσουν το πρόβλημα ανάλυσης και χωρητικότητας [140], δεν μπορούν να βοηθήσουν στη μείωση των σφαλμάτων που σχετίζονται με τον άνθρωπο στα προαναλυτικά βήματα. Επίσης, τα περισσότερα από αυτά τα συστήματα είτε απαιτούν υψηλές επενδύσεις είτε έχουν χωρητικότητα χαμηλής απόδοσης. Ως εκ τούτου, απαιτούνται ακόμη περαιτέρω βελτιώσεις για την προσαρμογή της PCR στις συνθήκες της πανδημίας.

4.5 Μέθοδοι δοκιμής ενίσχυσης ισοθερμικού νουκλεϊκού οξέος (iNAAT).

Τα iNAAT είναι εναλλακτικά της συμβατικής PCR και σχεδιάζονται συνήθως για διάγνωση POCT, στην οποία η ενίσχυση νουκλεϊκού οξέος πραγματοποιείται σε σταθερή θερμοκρασία αποφεύγοντας τη θερμοκή μετουσίωση του προτύπου διπλής έλικος DNA (dsDNA) (Εικόνα 21). Μεταξύ των μεθόδων iNAAT, η ισοθερμική ενίσχυση μέσω βρόχου (LAMP), που αναπτύχθηκε από τους Notomi *et al.* (2000) [141], ήταν το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο. Αυτή η μέθοδος χρησιμοποιεί μια πολυμεράση DNA με δραστηριότητα μετατόπισης κλώνου (συνήθως Bst DNA πολυμεράση) και 4-6 εκκινητές που αναγνωρίζουν 6-8 διακριτές περιοχές στην αλληλουχία DNA στόχο. Η όλη διαδικασία απαιτεί μόνο επώαση στους 60–65°C για λιγότερο από 1 ώρα, παράγοντας 10^9 αντίγραφα μιας ακολουθίας στόχου. Τα ενισχυμένα προϊόντα μπορούν εύκολα να οραματιστούν με διάφορες βαφές, όπως ερυθρό φαινόλης, μπλε υδροξυ ναφθόλης, λευκοκρυσταλλικό ιώδες (LCV), SyBr Green ή με σύζευξη της αντίδρασης με μια λωρίδα LFA. Η προσθήκη αντίστροφης μεταγραφάσης στον προσδιορισμό LAMP (RT-LAMP) επέτρεψε την ανίχνευση ιικού RNA σε LOD 5–10 αντιγράφων ανά αντίδραση, ακόμη και χωρίς εξαγωγή RNA

[142]. Οι περισσότερες αναφορές πέτυχαν την κλινική ευαισθησία και ειδικότητα του RT-LAMP εντός 75-100% και 98,7-100%, αντίστοιχα, ενώ το LOD κυμαινόταν από 1 έως 304 αντίγραφα ανά αντίδραση [143]–[149]. Ένα άλλο πλεονέκτημα που κάνει το LAMP κατάλληλο για POCT είναι η χρήση λυοφιλοποιημένων αντιδραστηρίων χωρίς να θυσιάζεται η ποιότητα [150], το οποίο επεκτείνει τη διάρκεια ζωής του κιτ σε χρόνια στους 4°C ή αρκετές εβδομάδες σε θερμοκρασία δωματίου [150], [151]. Ωστόσο, η απόδοση της LAMP εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον προσαρμοσμένο σχεδιασμό της και ενδέχεται να μην είναι ακόμη συγκρίσιμη με το qRT-PCR σε ορισμένες περιπτώσεις, καθώς αναφέρθηκε ότι είναι αξιόπιστη μέχρι το ισοδύναμο ιικού φορτίου Ct (κατώφλι κύκλου) < 30, η οποία ήταν σύμφωνη με τις παρατηρήσεις από άλλες ομάδες [152].

Μια άλλη επιλογή iNAAT για τη διάγνωση του SARS-CoV-2 είναι η ενίσχυση πολυμεράσης με ανασυνδυασμό (RPA), η οποία εφευρέθηκε από τους Piepenburg *et al.* [153]. Σε αυτή τη μέθοδο, Bsu DNA πολυμεράση I (μεγάλο θραύσμα) χρησιμοποιείται για την επέκταση των 3' άκρων δύο ολιγονουκλεοτιδίων (εκκινητές). Ο υβριδισμός κλώνου του εναρκτηρήρα-ssDNA προκαλείται από μια ανασυνδυάση (T4 unvX) και άλλες πρωτεΐνες (T4 gp32, T4 unvY). Το RPA λειτουργεί συνήθως στους 37–42°C και χρειάζονται μόνο 10 λεπτά για να ολοκληρωθεί η ενίσχυση. Η γρήγορη διαδικασία, ο μικρότερος αριθμός εκκινητών που απαιτούνται, η χαμηλή θερμοκρασία εργασίας και η ευελιξία της ταυτόχρονης στόχευσης πολλαπλών αλληλουχιών έχουν καταστήσει το RPA μια εξαιρετική εναλλακτική της PCR και της LAMP. Με βάση το RT-RPA, οι Xia *et al.* εισήγαγαν μια διαδικασία WEPEAR ενός δοχείου, 30 λεπτών (ενθυλακωμένη διαδικασία πλήρους πορείας για εκθετική ενίσχυση από RNA) για την ταυτόχρονη ανίχνευση γονιδίων N και S του SARS-CoV-2 στο LOD 1 αντιγράφου RNA ανά αντίδραση [154]. Μια κλινική αξιολόγηση του RT-RPA για ανίχνευση SARS-CoV-2 έδειξε ευαισθησία, ειδικότητα και LOD 98%, 100% και 7,7 αντίγραφα RNA/μl, αντίστοιχα, που ήταν συγκρίσιμα με το qRT-PCR (5 αντίγραφα/μl) [155].

Η αντίδραση ενίσχυσης με υποβοηθούμενη από ένζυμο εγκοπής (NEAR) ή η υποβοηθούμενη από ένζυμο εγκοπή (NEAA) βασίζεται σε μια ενδοουκλεάση εγκοπής (NE, όπως Nt.BstNBI, Nb.BtsI και Nb.BsrDI), εκτός από μια μετατόπιση κλώνου DNA πολυμεράση (Bst DNA polymerase) [156]. Το NEAR παρακάμπτει την ανάγκη για ένα

θερμικό μετουσιωτικό πρότυπο dsDNA χρησιμοποιώντας NE για να αναγνωρίσει μια συγκεκριμένη αλληλουχία dsDNA που καλύπτεται από την περιοχή του εκκινητή και να εισάγει μια θέση εγκοπής σε έναν κλώνο, εκθέτοντας το 3' άκρο του για επιμήκυνση. Ένα τυπικό NEAR χρειάζεται 15–30 λεπτά στους 54–58°C για να ολοκληρωθεί και είναι εξαιρετικά αποτελεσματικό στην ενίσχυση στόχου. Ωστόσο, το NEAR δεν είναι τόσο δημοφιλές όσο το LAMP ή το RPA λόγω της τάσης του να παράγει μη ειδικά προϊόντα [157]. Παρά αυτό το μειονέκτημα, το NEAR υιοθετήθηκε σύντομα σε ένα εμπορικό διαγνωστικό εργαλείο, το σύστημα ID Now™ (Abbott, ΗΠΑ), στο οποίο διάφορες ασθένειες μπορούν να ανιχνευθούν μέσα σε 5 λεπτά απευθείας από κλινικά δείγματα. Παρόλο που το ID Now™ χρησιμοποιείται ευρέως στις ΗΠΑ, έχουν αναφερθεί αντικρουόμενες αξιολογήσεις της απόδοσής του για τη διάγνωση του SARS-CoV-2. Οι περισσότερες κλινικές αναφορές έδειξαν 54,8–94% θετική συμφωνία μεταξύ ID Now™ και πλατφορμών που βασίζονται στο qRT-PCR [158]–[163] και κάποια απόδοση μπορεί να οφείλεται σε σφάλματα στην προετοιμασία του δείγματος ή σε ακατάλληλο χειρισμό του μηχανήματος. Επιπλέον, οι Tu *et al.* ανέφερε ότι η υψηλή διαγνωστική αξία από αυτό το σύστημα μπορεί να επιτευχθεί με συμπτωματικούς ασθενείς [164].

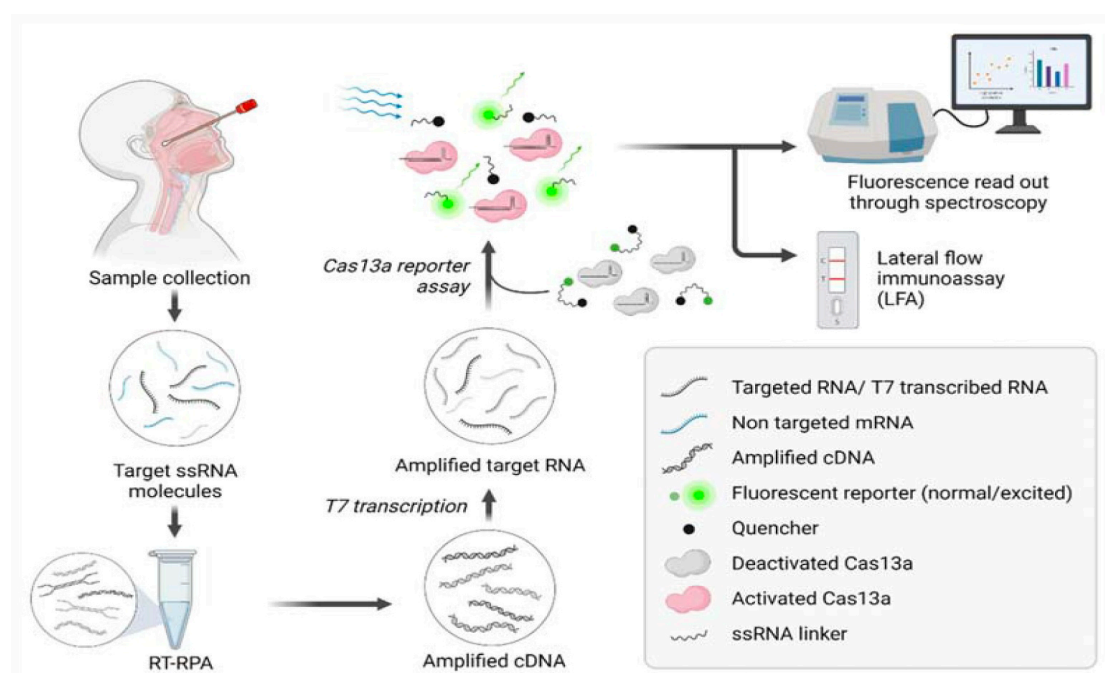
Η διαγνωστική αξία των iNAAT συνήθως συγκρίνεται με το qRT-PCR ή άλλες συμβατικές διαγνωστικές μεθόδους, επομένως είναι δύσκολο να δικαιολογηθεί η σχετική απόδοση των iNAAT μεταξύ τους. Μέχρι στιγμής, μόνο λίγες μελέτες έχουν συγκρίνει άμεσα τα iNAAT για τον εντοπισμό ενός συγκεκριμένου στόχου. Tran *et al.* διαπίστωσε ότι το RT-LAMP είναι ανώτερο από τα άλλα δύο iNAAT που χρησιμοποιούν Bst DNA πολυμεράση για την ανίχνευση SARS-CoV-2, πολλαπλή εκκίνηση (CPA) και σπειροειδή αντίδραση πολυμεράσης (PSR) με 20-40 φορές χαμηλότερη τιμή LOD. Ο Naveen και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι το LOD του RT-LAMP ήταν ίσο ή κατά μία τάξη μεγέθους χαμηλότερο από αυτό του RT-RPA στην ανίχνευση δύο ιών που μολύνουν το τζίντζερ και του ιού καθαρισμού της φλέβας του κάρδαμου [165], [166]. Αυτά τα δεδομένα υποστηρίζουν το συμπέρασμα ότι το LAMP είναι επί του παρόντος το καταλληλότερο iNAAT για διάγνωση SARS-CoV-2. Με τις πρόσφατες επιδείξεις χρήσης εναλλακτικών δειγμάτων, συμπεριλαμβανομένου του σάλιου [167], [168], και δειγμάτων εκπνεόμενης αναπνοής (από συλλέκτη που βασίζεται σε μάσκα προσώπου) [169], το RT-LAMP έχει μεταμορφωθεί για να προσαρμοστεί καλύτερα στις διαγνωστικές ρυθμίσεις POC.

4.6 Διαγνωστικά με βάση το CRISPR

Τα συστήματα CRISPR και πρωτεϊνών που σχετίζονται με CRISPR (Cas) είναι ανοσοποιητικά συστήματα με τη μεσολάβηση προκαρυωτικού RNA που αποτρέπουν τη μόλυνση από βακτηριοφάγο και τη μεταφορά πλασμιδίου [170], [171]. Το CRISPR χωρίζεται σε δύο κατηγορίες, την Κλάση 1, η οποία περιλαμβάνει τις ομάδες I, III, IV και την Κλάση 2, η οποία περιλαμβάνει τις ομάδες II, V και VI, και περαιτέρω κατηγοριοποιείται σε περισσότερες από 30 υποομάδες [172]k. Στην οποία, το Cas9 (πρώην Csn1) αντιπροσωπεύει την υποομάδα II-A και είναι η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη νουκλεάση Cas για επεξεργασία γονιδιώματος σε ένα ευρύ φάσμα οργανισμών και τύπων κυττάρων [58], [173]–[175]. Η μέθοδος έχει χρησιμοποιηθεί ως αντιμικροβιακός παράγοντας για την απομάκρυνση βακτηριακών παθογόνων [176], [177] και ιών συμπεριλαμβανομένων του HIV-1 [178], [179], του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων [180], τον ιό της ηπατίτιδας B και τον SARS-CoV-2 [181]. Στην Κλάση 2, υπάρχει επίσης μια νουκλεάση στην υποομάδα VA, η Cas12a (πρώην Cpf1) που απομονώθηκε από την *Francisella novicida*. Έχει διαφορετικό μηχανισμό δράσης από το Cas9, με την ικανότητα να χρησιμοποιεί ένα μόνο μόριο crRNA για να βρει την αλληλουχία στόχο και να κόψει την αλληλουχία στόχο σε δύο συγκλονιστικές θέσεις. Επιπλέον, το Cas12a εμφανίζει επίσης παράπλευρη δραστηριότητα νουκλεάσης/διάσπασης, η οποία είναι ικανή να κόβει μη ειδικά μονόκλινα θραύσματα DNA αμέσως μετά τη δέσμευση στην αλληλουχία στόχο [182]. Αυτά τα χαρακτηριστικά καθιστούν το Cas12a πιο ευνοϊκό εργαλείο για εφαρμογή στην ειδική ανίχνευση αλληλουχιών DNA/RNA.

Άλλοι τύποι νουκλεασών Cas αρχίζουν επίσης να αξιοποιούνται για σκοπούς ανίχνευσης νουκλεϊκών οξέων, συμπεριλαμβανομένου του Cas13a (παλαιότερα γνωστό ως C2c2, που ανήκει στην υποομάδα VI-A) και του Cas13b (παλαιότερα γνωστό ως C2c6, που ανήκει στην ομάδα VI-B1) [183]. Με την ικανότητά τους να αναγνωρίζουν το RNA, τα Cas13a και Cas13b χρησιμοποιήθηκαν για πρώτη φορά στην επεξεργασία RNA [184], [185]. Χρησιμοποιώντας τη μη ειδική δραστηριότητά τους RNA διάσπασης του μονόκλωνου RNA, αυτές οι δύο νουκλεάσες και Cas12a χρησιμοποιήθηκαν αντίστοιχα στα κιτ ανίχνευσης νουκλεϊκών οξέων, συμπεριλαμβανομένου του Specific High Sensitivity Enzymatic Reporter Unlocking (SHERLOCK), του SHERLOCK v2-endase-endase. CRISPR trans reporter

(DETECTR) [71], [186] Μέχρι στιγμής, το SHERLOCK έχει αναφερθεί ότι μπορεί να ανιχνεύει διαφορετικά παθογόνα σε συγκέντρωση ng ή pg DNA ή RNA, όπως ο ιός ΖΙΚΑ με τίτλο τόσο χαμηλό όσο 2,1 attomolar (aM) από κλινικά δείγματα που περιέχουν *Escherichia coli* και *Pseudomonas aeruginosa* [187]. Επιπλέον, το σύστημα που βασίζεται στο CRISPR-Cas13a αποδείχθηκε ότι εντοπίζει πολυμορφισμούς μεμονωμένων νουκλεοτιδίων στον άνθρωπο καθώς και ότι κάνει διάκριση μεταξύ των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά στελεχών της *Klebsiella pneumoniae* με υψηλή ειδικότητα [187]. Το SHERLOCK v2 αναπτύχθηκε για την πολλαπλή ανίχνευση νουκλεϊκού οξέος σε ένα μόνο θάλαμο αντίδρασης σε ένα εύρος συγκέντρωσης ατμομοριακού (aM) του στόχου. Ενσωματώνοντας την ενίσχυση σήματος SHERLOCK v2 με LFA, η χάρτινη δοκιμή SHERLOCK v2 μπορεί να ανιχνεύσει έως και 2 π.μ. στόχου νουκλεϊκού οξέος (γονίδιο ακυλοτρανσφεράσης) μετά από 90 λεπτά, με λιγότερο φόντο και αυξημένη ένταση σήματος. Το σύστημα SHERLOCK τροποποιήθηκε περαιτέρω σε miSHERLOCK (minimally instrumented SHERLOCK) ως μια χαμηλού κόστους, αυτόνομη συσκευή POCT που χρησιμοποιούσε δείγματα ακατέργαστου σάλιου και απαιτούσε λιγότερο από 1 ώρα χρόνο από το δείγμα μέχρι την απάντηση [188]. Παρά την εξαιρετική αποτελεσματικότητα, ο αριθμός των διαθέσιμων αναφορών για διαγνωστικά που βασίζονται στο CRISPR (CRISPR-Dx) για ιούς, βακτήρια, μεταλλάξεις και SNPs εξακολουθεί να είναι περιορισμένος [189]. Η Εικόνα 22 απεικονίζει τη ροή εργασιών για την ανίχνευση του SARS-CoV-2 με βάση το CRISPR-Cas13a σε πραγματικό χρόνο από κλινικά δείγματα.



Εικόνα 22: Ανίχνευση SARS-CoV-2 με βάση το CRISPR-Cas13a. Ρινοφαρυγγικά και στοματοφαρυγγικά δείγματα συλλέγονται μέσω αποστειρωμένων επιχρισμάτων. Το δείγμα που συλλέγεται στη συνέχεια αραιώνεται σε κατάλληλο ρυθμιστικό διάλυμα, ακολουθούμενο από μερικά βήματα θέρμανσης του δείγματος απελευθερώνουν ssRNA από τον ιό και διευκολύνουν την απενεργοποίηση της νουκλεάσης εάν υπάρχει στο δείγμα. Μετά το στάδιο θέρμανσης, το ιικό RNA υποβάλλεται σε RT-RPA για την ενίσχυση των αλληλουχιών-στόχων με τη μορφή cDNA, τα οποία με τη σειρά τους μεταγράφονται από T7 RNA πολυμεράση. Τα συσσωρευμένα προϊόντα ενίσχυσης της στοχευόμενης αλληλουχίας RNA παρέχονται για δοκιμασία ανίχνευσης που βασίζεται σε Cas13a. Το Cas13a αναγνωρίζει αλληλουχίες RNA που έχουν μεταγραφεί από T7 εάν παρουσιάζεται το κατάλληλο οδηγό RNA (gRNA). Αυτό οδηγεί στην ενεργοποίηση του Cas13a και εμφανίζει τη μη ειδική δραστηριότητα RNAάσης του, με αποτέλεσμα τη μη ειδική διάσπαση του συμπλόκου φθοροφόρου-ssRNA-αποστάτη. Ο φθορισμός που εκπέμπεται από το φθοροφόρο μπορεί να ποσοτικοποιηθεί μέσω φασματοσκοπίας, υποδεικνύοντας τη συγκέντρωση του προτύπου ssRNA. Εναλλακτικά, το διασπασμένο μόριο αναφοράς μπορεί να ανιχνευθεί μέσω LFA χαρτιού. [58]

Οι Broughton *et al.* ανέπτυξαν ένα LFA με βάση το CRISPR-Cas12 για την ανίχνευση του SARS-CoV-2 σε λιγότερο από 40 λεπτά [190]. Σε αυτή την εργασία, εξέτασαν 36 ασθενείς με SARS-CoV-2 και 42 ασθενείς με άλλες λοιμώξεις του αναπνευστικού. Διαπιστώθηκε ότι το CRISPR-Cas12 που βασίζεται στο CRISPR-Cas12 λειτούργησε ισοδύναμα με τον προσδιορισμό RT-PCR καθώς έφτασε σε 100% θετική και αρνητική προγνωστική συμφωνία. Παρομοίως, οι Ding *et al.* ανέπτυξαν μια ανάλυση All-in-One Dual CRISPR-Cas12a (AIOD-CRISPR) για την ανίχνευση του SARS-CoV-2 [191]. Στόχευσαν στο γονίδιο που κωδικοποιεί την νουκλεοπρωτεΐνη και βρήκαν ότι τα αποτελέσματα ήταν σύμφωνα με τον προσδιορισμό RT-PCR. Αυτό το εργαλείο που βασίζεται στο CRISPR ήταν φθηνό στην παραγωγή και χρειαζόταν μόνο 20 λεπτά χρόνο για την επίτευξη αποτελεσμάτων χρησιμοποιώντας κλινικά δείγματα [191]. Σε μια άλλη προσπάθεια, οι Chen *et al.* σύζευξαν LAMP και CRISPR-Cas12a για την ταχεία διάγνωση του SARS-CoV-2 [192]. Με τη βοήθεια έξυπνου τηλεφώνου και εξοπλισμού τρισδιάστατης εκτύπωσης, ο ιός έχει εντοπιστεί με γυμνό μάτι, κάτι που ήταν μεγάλο πλεονέκτημα για το POCT. Το RNA του SARS-CoV-2 ανιχνεύτηκε μέσα σε 40 λεπτά, με υψηλή ευαισθησία 20 αντιγράφων RNA SARS-CoV-2 ανά δείγμα. Επιπλέον, οι Huang *et al.* ανέπτυξαν ένα σύμπλεγμα CRISPR-Cas12a-gRNA και φθορίζοντες ανιχνευτές για την ανίχνευση νουκλεϊκού οξέος που παράγεται από RT-PCR ή RT-RPA [193]. Διαπιστώθηκε ότι με τη βοήθεια του συστήματος CRISPR-

Cas12, ο SARS-CoV-2 ανιχνεύθηκε μέσα σε 50 λεπτά, με το LOD 2 αντιγράφων ανά ρινικό στυλέο. Πιο πρόσφατα, οι Li *et al.* δημιούργησαν ένα LFA με βάση το CRISPR για το POCT του SARS-CoV-2 που μπορεί να ανιχνεύσει 10–100 αντίγραφα RNA ιού/μL από κλινικά δείγματα [190]. Το σύστημα βελτιώθηκε περαιτέρω με την ανάπτυξη ευανάγνωστων και ευαίσθητων βελτιωμένων ταινιών (ERASE) για την επίτευξη LOD 1 αντίγραφο/μL. Στη συνέχεια, η μέθοδος χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο 649 κλινικών δειγμάτων, επιτυγχάνοντας 90,67% θετική προγνωστική συμφωνία και 99,21% αρνητική προγνωστική συμφωνία. Παρομοίως, οι Yang *et al.* χρησιμοποίησαν το Cas13a για να συζευχθεί με μια καθολική αυτόνομη αλυσιδωτή αντίδραση υβριδισμού χωρίς ένζυμα (HCR) σχεδιάζοντας μια ανάλυση αναφοράς διάσπασης [194]. Μόλις το Cas13a βρήκε τις αλληλουχίες-στόχους, ενεργοποίησε τα κατάντη κυκλώματα HCR. Σχεδίασαν τρία καθοδηγητικά RNA (gRNA) για τη στόχευση των SARS-CoV-2 *S*, *N* και *Orflab* γονίδια και πέτυχε να ανιχνεύσει τις αλληλουχίες-στόχους μέσα σε 1 ώρα σε ευαισθησία ατομομοριακού επιπέδου [194]. Παρόλο που τα συστήματα CRISPR χρησιμοποιούνται κυρίως για την επεξεργασία γονιδιώματος, αυτά τα αυξανόμενα στοιχεία έχουν αποδείξει την αξία τους στην ενίσχυση της απόδοσης των ανιχνεύσεων iNAAT, καθιστώντας τα iNAAT πιο κατάλληλα για ρυθμίσεις POC.

4.7 Μικρορρευτικές συσκευές και βιοαισθητήρες για διαγνωστικά SARS-CoV-2

Το Microfluidics είναι ένας εκθετικά αναπτυσσόμενος τομέας της μηχανικής και έχει δείξει έναν αρκετά μεγάλο αριθμό εφαρμογών σε ένα ευρύ φάσμα τομέων όπως ταχεία διάγνωση, βιοϊατρική θεραπεία, καλλιέργεια οργάνων, 3D καλλιέργεια, *in vitro* δοκιμές τοξικότητας, εκχύλιση νουκλεϊκού οξέος και ενίσχυση, χορήγηση φαρμάκων, ανάλυση ενός κυττάρου, και πολλά άλλα [195]–[200]. Αυτή η τεχνική βασίζεται στους ακριβείς χειρισμούς των ρευστών μικροκλίμακας σε μικροκανάλια. Έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως και έχει δείξει πολλά διακριτικά πλεονεκτήματα, συμπεριλαμβανομένης της ταχείας επεξεργασίας δειγμάτων, της δυνατότητας ελέγχου της ανάλυσης, της φορητότητας, του σχεδιασμού κλίμακας χιλιοστών, της ικανότητας πολλαπλών εργασιών, της ανάλυσης χαμηλού όγκου και των απαιτήσεων χαμηλού κόστους, σε σύγκριση με άλλες συμβατικές πλατφόρμες. Ιδιαίτερα, οι μικρορρευτικές συσκευές έχουν επιδείξει υψηλές πρακτικές

και διαγνωστικές αξίες στον τομέα της ταχείας ανίχνευσης παθογόνων POC, όπως δοκιμές που στοχεύουν παράσιτα και ιούς [201]–[204].

Η απομόνωση νουκλεϊκών οξέων είναι το κρίσιμο βήμα σε μια ροή εργασίας NAAT/iNAAT, αλλά μπορεί επίσης να είναι χρονοβόρα, δαπανηρή και κουραστική. Η ποιότητα του προϊόντος και η αποτελεσματικότητα του σταδίου απομόνωσης μπορεί να είναι ασυνεπής μεταξύ παρτίδων ή εργαστηρίων. Ως εκ τούτου, όπως προαναφέρθηκε, οι αυτόματες συσκευές εξαγωγής και ανίχνευσης υψηλής απόδοσης μπορούν να διευκολύνουν την όλη διαγνωστική διαδικασία, από τη λήψη του κλινικού δείγματος έως την ανάγνωση των αποτελεσμάτων. Οι Brassard *et al.* σχεδίασαν μια μικρορευστοποιημένη συσκευή για την εξαγωγή DNA από δείγματα αίματος που βοήθησε στη μείωση του χρόνου και του χημικού κόστους για την εξαγωγή [205]. Παρομοίως, οι Geissler *et al.* δημιούργησαν μια μικρορευστοποιημένη συσκευή για την εκτέλεση της όλης διαδικασίας ταυτοποίησης βακτηρίων για *E. coli*O157:H7 από κυτταρική λύση, πολλαπλή ενίσχυση PCR, έως υβριδισμό σε τσιπ με δείκτες φθορίζοντος γονιδίου [206]. Πιο πρόσφατα, οι Sullivan *et al.* [207] σχεδίασαν μικρορευστικές συσκευές για τον καθαρισμό νουκλεϊκών οξέων απευθείας από δείγματα αίματος χρησιμοποιώντας ισοταχοφόρηση (ITP), η οποία χρησιμοποιήθηκε άμεσα για POCT. Οι Qiu *et al.* εισήγαγαν έναν πλήρως αναλώσιμου τριχοειδούς σωλήνα θερμότητας χωρίς ηλεκτρική παροχή για ενίσχυση DNA, στον οποίο τα αντιδραστήρια PCR περνούσαν επανειλημμένα από διαφορετικές ζώνες θερμοκρασίας [208]. Η συσκευή επέτρεψε μια δοκιμασία ράβδου μέτρησης νουκλεϊκού οξέος ενός σταδίου για την οπτικοποίηση της ενίσχυσης DNA με γυμνό μάτι. Πέτυχε την ευαισθησία 1,0 TCID₅₀/mL για ανίχνευση H1N1 εντός 35 λεπτών και ήταν κατάλληλο για διάγνωση χωρίς όργανα σε απομακρυσμένες περιοχές.

Κάτω από το βάρος της πανδημίας COVID-19, ο συνδυασμός μικρορευστών και των διαθέσιμων διαγνωστικών μεθόδων έχει προσφέρει έγκαιρες αναβαθμίσεις στις διαθέσιμες διαγνωστικές διαδικασίες. Αναπτύχθηκε μια ημιαυτόματη μικρορευστοποιητική συσκευή υψηλής απόδοσης για την παράλληλη μέτρηση των επιπέδων anti-SARS-CoV-2 IgG/IgM σε 50 δείγματα ορού και πέτυχε ευαισθησία 95% με ειδικότητα 91% [209]. Αναπτύχθηκε μια πλατφόρμα ανίχνευσης οπτο-μικρορευστών βασισμένη σε νανοαιχμές χρυσού για την ανίχνευση αντισωμάτων σε 1 μL ανθρώπινου πλάσματος εντός 30 λεπτών. Αυτή η πλατφόρμα χωρίς ετικέτα έφτασε

σε σχετικά χαμηλό LOD 0,08 ng/mL για ορολογικό έλεγχο αντισωμάτων anti-SARS-CoV-2 που παρουσιάζονται σε αραιωμένα δείγματα πλάσματος αίματος [210]. Ένα άλλο εξαιρετικά ευαίσθητο και ειδικό φορητό σύστημα μικρορευστοποίησης ανοσοδοκιμασίας κατασκευάστηκε για επιτόπου και ταυτόχρονη ανίχνευση IgG/IgM/Αντιγόνου του SARS-CoV-2 εντός 15 λεπτών[211]. Πρόσφατα, οι Ramachandran *et al.* σχεδίασε μια μικρορευστοποιημένη συσκευή με ηλεκτρικό πεδίο για ανίχνευση του SARS-CoV-2 βάσει CRISPR εντός 35 λεπτών από επινοημένα και κλινικά δείγματα ρινοφαρυγγικού επιχρίσματος [212].

Εκτός από τις μικρορευστοποιητικές συσκευές, έχει προκύψει επείγουσα ανάγκη για διάγνωση POC του COVID-19 που οδήγησε στην εφεύρεση φορητών βιοαισθητήρων χαμηλού κόστους, ιδιαίτερα ηλεκτροχημικών ανοσοαισθητήρων. Μαυρικού κ.ά. _ χρησιμοποίησαν κύτταρα θηλαστικών κατασκευασμένα από μεμβράνες ηλεκτροεισαγόμενα με αντίσωμα SARS-CoV-2 Spike S1 για να ανιχνεύσουν τη σύνδεση του SARS-CoV-2 στη μεμβράνη μέσω μέτρησης αλλαγών στο δυναμικό της μεμβράνης [205]. Τα αποτελέσματα ελήφθησαν μέσα σε 3 λεπτά με ακρίβεια 93% σε σύγκριση με την RT-PCR [213]. Η πρωτεΐνη νουκλεοκαψιδίου SARS-CoV-2 (N) μπορεί εναλλακτικά να ανιχνευθεί από το συγγενές αντίσωμά της, εμβολιασμένο σε επιφάνεια μικροπροβολέα επικαλυμμένη με χρυσό σε LOD 100 ικά αντίγραφα/mL ή 0,71 ng/ml [214]. Ένας φορητός ηλεκτροχημικός αισθητήρας μιας χρήσης κατασκευασμένος από μοριακά αποτυπωμένα πολυμερή (MIPs) ήταν ικανός να ανιχνεύει πρωτεΐνη SARS-CoV-2 N με LOD 15 fM [215]. Βασιζόμενη στις αλλαγές στις πτητικές οργανικές ενώσεις (VOCs) στην εκπνεόμενη ανθρώπινη αναπνοή για να υποδείξει την παρουσία του SARS-CoV-2, κατασκευάστηκε μια φορητή ηλεκτρονική μύτη (GeNose C19) με μια σειρά αισθητήρων αερίων ημιαγωγού μεταλλικού οξειδίου και υποστηρίζεται από μοντέλα μηχανικής μάθησης για την ανίχνευση SARS-CoV-2, έως ευαισθησία και ειδικότητα 86–94% και 88–95%, αντίστοιχα.

Μέχρι στιγμής, το γραφένιο έχει αποδειχθεί ότι είναι ένα εξαιρετικό υλικό για την ανάπτυξη βιοαισθητήρων, το οποίο έχει δείξει την υψηλή αγωγιμότητα, τη σταθερότητα και την ειδική επιφάνεια του. Ωστόσο, λόγω της έλλειψης αντιδραστικών χημικών ομάδων, συνήθως ενεργοποιείται από νανοσωματίδια. Για παράδειγμα, προκειμένου να αναπτύξουν σύστημα LEAD (Low-cost Electrochemical Advanced

Diagnostic), ο Lima και οι συνεργάτες του κατεργάστηκαν πρώτα ένα ηλεκτρόδιο μολυβιού γραφίτη (GPE) με διάλυμα γλουταραλδεΐδης, στη συνέχεια επικάλυψαν το GPE με AuNP που λειτουργούσαν με cys και τελικά το αναμίξανε με ένα διάλυμα που αποτελείται από υδροχλωρικό N-(3-διμεθυλαμινοπροπυλ)-N-αιθυλοκαρβοδιμίδιο (EDC), N-υδροξυηλεκτριμίδιο (NHS) και ανθρώπινο υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης 2 (ACE2), επιτρέποντας την ακινητοποίηση του ACE2 στην επιφάνεια GPE.6]^{-3/-4} κατά τη σύνδεση πρωτεΐνης S – ACE2 [216]. Μπορεί να κατασκευαστεί μόνο για 1,5 \$, απαιτεί 6,5 λεπτά χρόνου από δείγμα έως απάντηση και εμφανίζει 100% ευαισθησία και ειδικότητα χρησιμοποιώντας δείγμα σάλιου [216]. Εναλλακτικά, οι Nguyen *et al.* λειτουργικοποιημένο γραφένιο με εστέρα N-υδροξυηλεκτριμιδίου 1-πυρενοβουτυρικού οξέος (PBASE) για ακινητοποίηση αντισώματος RBD κατά του SARS-CoV-2 [210]. Ο SARS-CoV-2 σε τεχνητό σάλιο, έως 3,75 fg/ml, αναγνωρίστηκε κατά τη δέσμευση στο ακινητοποιημένο αντίσωμα παρατηρώντας αλλαγές στη φωνονική απόκριση του γραφενίου μέσω φασματοσκοπίας Raman [217]. Ένας τσαλακωμένος βιοαισθητήρας που βασίζεται σε τρανζίστορ φαινομένου πεδίου γραφενίου (FET) ακινητοποιημένος με αντισώματα N- και S-πρωτεΐνης αποδείχθηκε ότι ανιχνεύει πρωτεΐνες N και S σε εξαιρετικά χαμηλό LOD (1 aM), ξεπερνώντας την ευαισθησία ELISA [218].

Εκτός από τους ηλεκτροχημικούς ανοσοαισθητήρες, ένας βιοαισθητήρας SARS-CoV-2 μπορεί επίσης να ενσωματωθεί με μικρορευστικές συσκευές και τεχνολογίες iNAAT. Ένας ενσωματωμένος αισθητήρας SARS-CoV-2 με μάσκα προσώπου κατασκευάστηκε για να συλλέγει ιούς που παράγουν αναπνοή που έχουν συσσωρευτεί κάτω από τη μάσκα και να ανιχνεύει τα RNA τους ενεργοποιώντας λυοφιλοποιημένα αντιδραστήρια Cas12a SHERLOCK που έχουν ενσωματωθεί σε μια μικρορευστοποιημένη συσκευή με βάση το χαρτί [219]. Αυτή η φορητή, προσωπική συσκευή δοκιμών κληρονομήθηκε από προηγούμενες ανακαλύψεις σχετικά με τεχνολογίες δειγματοληψίας αναπνοής, βιοαισθητήρα με βάση χαρτί και LFA για οπτική παρακολούθηση των αποτελεσμάτων, επιτρέποντας LOD 500 αντιγράφων IVT (*in vitro* μεταγεγραμμένα) RNA ανά αντίδραση [219]. Συνολικά, οι μικρορευστοποιητικές συσκευές και οι βιοαισθητήρες έχουν δείξει μεγάλες δυνατότητες προσαρμογής των εργαστηριακών διαγνωστικών παθογόνων σε ρυθμίσεις POC και χαμηλού κόστους, διατηρώντας παράλληλα την αποτελεσματικότητα ανίχνευσης. Ωστόσο, τα περισσότερα από αυτά τα προϊόντα και διαδικασίες δεν έχουν

επικυρωθεί σε κλινικές δοκιμές μεγάλης κλίμακας για να επιβεβαιωθούν οι πρακτικές τους χρήσεις.

4.8 Διαγνωστικά με τη βοήθεια τεχνητής νοημοσύνης

Η ικανότητα λήψης γρήγορων και ακριβών αποφάσεων ήταν ένας ζωτικός παράγοντας που επηρεάζει την ικανότητα των διαγνωστικών συστημάτων COVID-19 να αντιμετωπίζουν εξαιρετικά μεγάλους όγκους δοκιμών. Με περιορισμένη κλινική ευαισθησία της qRT-PCR που αποδείχθηκε στο αρχικό στάδιο της πανδημίας, η υπολογιστική τομογραφία θώρακος (CT) και η ακτινογραφία θώρακος (CXR) αποδείχθηκε ότι υποστηρίζουν αποτελεσματικά το qRT-PCR και βελτιώνουν τη συνολική ακρίβεια. Σε σύγκριση με την PCR, η αξονική τομογραφία θώρακος εκτελείται εύκολα, πιο γρήγορη, πιο τυποποιημένη και συνεπής, καθώς οι περισσότεροι από τους ασθενείς με COVID-19 παρουσιάζουν τυπικά ακτινογραφικά χαρακτηριστικά, όπως η αδιαφάνεια από εσφυρισμένο γυαλί (GGO), το τρελό σχέδιο πλακόστρωσης, οι υπεζωκοτικές συλλογές και η ενοποίηση [220]. Επιπλέον, μια αξονική τομογραφία θώρακος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της σοβαρότητας των συμπτωματικών ασθενών [221]. Ωστόσο, η αξονική τομογραφία θώρακος έχει ένα σημαντικό μειονέκτημα σχετικά χαμηλής εξειδίκευσης (25-80%) [222], προκαλώντας παρερμηνεία των λοιμώξεων που προκαλούνται από άλλα παθογόνα, και επομένως δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βασική αλήθεια. Η χρήση της τεχνητής νοημοσύνης (AI) είναι μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για την επίλυση αυτού του προβλήματος, μειώνοντας τον φόρτο εργασίας για τους ακτινολόγους και βελτιώνοντας τη συνολική ακρίβεια της διάγνωσης με βάση την ακτινογραφία [223].

Μια διαδικτυακή στρατηγική επεξεργασίας αξιοποιήθηκε από τον όμιλο της Saba αναπτύσσοντας έξι μοντέλα (δύο μοντέλα μηχανικής μάθησης (ML), δύο μοντέλα μεταφοράς μάθησης (TL) και δύο μοντέλα βαθιάς μάθησης (DL)) για την ταξινόμηση του COVID-19 (CoP) και μη Πνευμονία COVID-19 (NCoP). Έδειξαν 74,58–99,63% ακρίβεια και 0,74–0,99 AUC (περιοχές κάτω από την καμπύλη ROC) με λιγότερο από 2 δευτερόλεπτα χρόνο συμπερασμάτων [224]. Ένας άλλος διαδικτυακός διακομιστής μπορεί να διακρίνει τους ασθενείς με COVID-19 από ασθενείς με βακτηριακή πνευμονία και υγιή άτομα με ανάκληση (ευαισθησία) 93% και PPV 86% ενώ εξάγει τα

κύρια χαρακτηριστικά της βλάβης όπως το GGO για να βοηθήσει στην απόφαση του γιατρού [225].

Λόγω του περιορισμένου αριθμού σχολιασμένων ακτινογραφιών, έχουν χρησιμοποιηθεί τεχνικές μεταφοράς εκμάθησης για να επιταχυνθεί ο χρόνος εκπαίδευσης και να επιτραπεί η εκπαίδευση σε βαθιά δίκτυα CNN με σχετικά μικρά σύνολα δεδομένων [225], [226]. Αξιοσημείωτα, οι Abbas *et al.* ανέπτυξαν το *DeTraC* (Decompose, Transfer, and Compose), μια βαθιά αρχιτεκτονική CNN που χρησιμοποιεί εκμάθηση μεταφοράς και αποσύνθεση κλάσης, για να επιτύχει υψηλή ακρίβεια και ειδικότητα 98,23% και 96,34%, αντίστοιχα, με ένα προεκπαιδευμένο μοντέλο CNN ImageNet (VGG19) [228]. Η μάθηση με μεταφορά είναι εξαιρετικά επωφελής για την εκπαίδευση μικρών συνόλων δεδομένων, αλλά όταν υπάρχουν πολλές θετικές περιπτώσεις για τη συλλογή ακτινογραφιών, η προεκπαίδευση στο ImageNet δεν θα είναι χρήσιμη.

Προκειμένου να αναπτυχθεί ένα αυτόματο μοντέλο πρόβλεψης COVID-19, οι Chen *et al.* μπόρεσαν να συλλέξουν μελλοντικά 46.096 ανώνυμες εικόνες CT 106 εσωτερικών ασθενών με COVID-19 για εκπαίδευση χρησιμοποιώντας το Unet++ [229]. Οι δοκιμές επικύρωσης σε ένα εξωτερικό σύνολο δεδομένων πέτυχαν ευαισθησία και ειδικότητα 98% και 94%, αντίστοιχα, δείχνοντας ότι η απόδοση του μοντέλου DL ήταν στο ίδιο επίπεδο με τους ειδικούς ακτινολόγους και βοήθησε στη μείωση του χρόνου ανάγνωσης των ακτινολόγων κατά 65% [229]. Οι Shan *et al.* προσέγγισαν τους περιορισμούς της διαδικασίας διάγνωσης με αξονική τομογραφία θώρακα με διαφορετικό τρόπο δημιουργώντας ένα εργαλείο αυτόματης τμηματοποίησης βασισμένο σε DL για την ποσοτικοποίηση του όγκου μόλυνσης, μειώνοντας δραματικά τον χρόνο οριοθέτησης της εικόνας από 1–5 ώρες σε 4 λεπτά, επιτυγχάνοντας παράλληλα 91,6% συντελεστή Dice με τη χειροκίνητη τμηματοποίηση.

Εκτός από την ιατρική όραση υπολογιστή, το AI παρέχει επίσης ένα εξαιρετικό εργαλείο για την τηλεδιάγνωση του COVID-19 μέσω της εξέτασης του βήχα και των ήχων της αναπνοής. Ένα AI που αναπτύχθηκε από την ομάδα του Laguarda μπορεί να αναγνωρίσει ασυμπτωματικούς ασθενείς με COVID-19 με 100% ευαισθησία και 83,2% ειδικότητα [230]. Πολλά σχολιασμένα σύνολα δεδομένων από ήχους βήχα είναι διαθέσιμα για την υποστήριξη της έρευνας σε αυτό το πεδίο, όπως το COUGHVID με

περισσότερες από 25.000 ηχογραφήσεις [231] και το Coswara με ηχογραφήσεις από 941 συμμετέχοντες [232].

4.9 Wearables για την παρακολούθηση ασθενών που βρίσκονται σε καραντίνα λόγω νόσησης από Covid-19

Έγκαιρη ανίχνευση και απομακρυσμένη παρακολούθηση

Οι φορητές συσκευές χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση των συμπτωμάτων υγείας πιθανών μολυσμένων ατόμων, την ανίχνευση φυσιολογικών αλλαγών κατά καιρούς κατά τη διάρκεια της καραντίνας και για να ειδοποιούν τους χρήστες σχετικά με την πιθανότητα μόλυνσης [233]. Αυτή η διαδικασία έγκαιρης ανίχνευσης βοηθά στην αυτο-απομόνωση των ασθενών στην προκαθορισμένη τοποθεσία από τις αρχές κάθε χώρας [234]. Αυτό μπορεί να βοηθήσει τον οργανισμό και τις κυβερνήσεις να μετριάσουν τα βήματα για την αποφυγή της εξάπλωσης της μόλυνσης και της εξέλιξης της νόσου. Οι φορητοί αισθητήρες με απομακρυσμένη παρακολούθηση ασθενών λειτουργούν ως εργαλείο για την παρακολούθηση του ελέγχου υγείας και την ανίχνευση της τοποθεσίας με δεδομένα GPS [235]. Αυτό θα μπορούσε να βοηθήσει τις αρχές να περιορίσουν τον ασθενή σε απομονωμένα μέρη και να παρακολουθήσουν την κατάσταση έγκαιρα.

Τα έξυπνα συστήματα υγείας έχουν σχεδιαστεί για να παρακολουθούν τις φυσιολογικές παραμέτρους του σώματος με τη μορφή δέρματος και κίνησης για πρώιμες λύσεις ως διαφορετικά σετ συσκευών και αισθητήρων [236]. Τα δίκτυα αισθητήρων φορητού σώματος χρησιμεύουν ως η καλύτερη λύση για απομακρυσμένη παρακολούθηση σε συστήματα υγειονομικής περίθαλψης [237]. Ο αισθητήρας επιταχυνσιόμετρου, τα δεδομένα ΗΚΓ, ο αισθητήρας θερμοκρασίας και άλλοι αισθητήρες λειτουργούν ως δίκτυο για την παρακολούθηση της κατάστασης της υγείας του ασθενούς μέσω ενός τοπικού διακομιστή ως κόμβου για τη συλλογή των δεδομένων και την παροχή συμβουλών στον κλινικό ιατρό [238]. Εδώ η πλατφόρμα E-sensor χρησιμοποιείται ως φορητός αισθητήρας για την παρακολούθηση της υγείας του ασθενούς ως στατική παρακολούθηση και δυναμική παρακολούθηση. Με απλά λόγια, αντιμετωπίζεται ως παρακολούθηση ασθενούς χρησιμοποιώντας επίπεδο ακμών, ομίχλης και νέφους. Ως εκ τούτου, αυτή η φορητή τεχνολογία είναι αρκετά χρήσιμη για την παρακολούθηση του μολυσμένου ασθενούς με COVID-19 [239].

Παρακολούθηση φυσιολογικών μετρήσεων από φορητούς αισθητήρες για COVID-19

Οι φορητοί αισθητήρες λειτουργούν ως πιθανοί δείκτες για τον ιό COVID-19. Υπάρχουν διάφοροι αισθητήρες που χρησιμοποιούνται ως μετρήσεις για τη μέτρηση του καρδιακού ρυθμού, του ρυθμού αναπνοής, της δραστηριότητας κίνησης, της θερμοκρασίας του σώματος, του επιπέδου κορεσμού οξυγόνου, των συμπτωμάτων του βήχα και του στρες. Στον Πίνακα 1, παρουσιάζονται μετρήσεις που βρίσκονται σε φορητή συσκευή, που μπορούν να βοηθήσουν στον εντοπισμό και την παρακολούθηση του ιού COVID-19. Οι αισθητήρες στέλνουν τις φυσιολογικές μετρήσεις στο νέφος όπου η περαιτέρω επεξεργασία και ανάλυση προβλέπει την κατάσταση του ιού COVID-19 μεταξύ των ατόμων [240].

Πίνακας 1: Διάφοροι αισθητήρες που χρησιμοποιούνται ως διαγνωστικός εξοπλισμός για την παρακολούθηση και την ανίχνευση συμπτωμάτων Covid-19.[223]

	HR	RR	SpO ₂	Δραστηριότητα Κίνησης	Δέρμα	Τοποθεσία	Καρδιακός ρυθμός ηρεμίας
Επιταχυνσιόμετρο		X		X		X	
Θερμοκρασία					X		
GPS						X	
ΗΚΓ	X	X					X
Ρυθμός Οξυγόνου			X				
PPG	X	X	X	X			X

Μέσω των προαναφερθέντων μελετών, επιβεβαιώνεται ότι η τεχνική IoT και Deep Learning μαζί μπορούν να βοηθήσουν αποτελεσματικά στην παρακολούθηση και την ειδοποίηση της κατάστασης της υγείας του ανθρώπου [241]. Το edge, το fog και το cloud computing του IoT συλλέγει τα δεδομένα και τα επεξεργάζεται με βάση τις συνθήκες κατωφλίου. Η προσέγγιση βαθιάς μάθησης χρησιμοποιείται αποτελεσματικά στη λήψη αποφάσεων, την υποστήριξη θεραπείας και την παρακολούθηση κινδύνων με αξιόπιστο τρόπο. Η πολυτροπική αναγνώριση, η παρακολούθηση και η θεραπεία της νόσου μπορούν από κοινού να βοηθήσουν στην κάλυψη των απαιτήσεων σε πραγματικό χρόνο. Σε αυτή την ενότητα, θα παρουσιαστεί μια ελαφριά φορητή συσκευή παρακολούθησης που έχει σχεδιαστεί για την παρακολούθηση των δυνητικά μολυσμένων ατόμων με Covid-19 (PIP). Αυτό το φορητό σύστημα έχει σχεδιαστεί για να παρακολουθεί τον ασθενή εξ αποστάσεως με βολικό και αποτελεσματικό τρόπο για

να ειδοποιεί και να ενημερώνει τα ενδιαφερόμενα άτομα σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης και βάσει παραβίασης των κανονισμών αυτοκαραντίνας [236]. Η φορητή συσκευή μπορεί να μετρήσει και να καταγράψει τα συμπτώματα υγείας της θερμοκρασίας, του καρδιακού παλμού, του κορεσμού οξυγόνου και του βήχα για διάγνωση με τη βοήθεια γιατρού. Επίσης, έχει σχεδιαστεί για την αποθήκευση των πληροφοριών σε σύστημα API που βασίζεται σε σύννεφο για την αποστολή ειδοποιήσεων και την πρόσβαση στα δεδομένα παραβίασης του ασθενούς στις αρχές. Αυτό το φορητό σύστημα είναι εύκολο στη μεταφορά και παρέχει την ακριβή θέση GPS του ασθενούς και επιτρέπει στις αρχές να ανταποκρίνονται σε οποιεσδήποτε έκτακτες ανάγκες απαιτούνται [242]. Το διάχυτο περιβάλλον είναι εφικτό να αντιμετωπίσει την ανάγκη επιλογής για καραντίνα των δυνητικά μολυσμένων ατόμων.

Ψηφιακή πλατφόρμα υγείας

Ένα από τα καλύτερα με την ψηφιακή πλατφόρμα υγείας είναι ότι ανιχνεύει την ασθένεια σε πρώιμο στάδιο και προτείνει έναν νέο τρόπο παρακολούθησης της διάγνωσης και της εξέλιξης της νόσου. Κατά τη διάρκεια αυτής της πανδημίας, διαπιστώθηκε ότι αυτή η πλατφόρμα έχει τη δυνατότητα να παρακολουθεί τον ασθενή εξ αποστάσεως και να βοηθά στην ανίχνευση ασθενειών. Επιπλέον, η προτεινόμενη εργασία μετρά επίσης την έγκαιρη κλιμάκωση των δεδομένων υγείας για την παρακολούθηση και την αποφυγή της εξάπλωσης της πανδημίας στον πληθυσμό [243]. Οι ψηφιακές τεχνολογίες υγείας έχουν μια ακριβή προσέγγιση για τη δοκιμή, τον εντοπισμό και την καραντίνα του ασθενούς με την υιοθέτηση της τεχνολογίας που φοριέται [238]. Αυτή η υιοθέτηση έχει στόχο να προειδοποιήσει τις υγειονομικές αρχές για τη μείωση της θνησιμότητας και να τονίσει τη χρήση κλινικών εφαρμογών σε πανδημία. Για να περιγράψουμε περαιτέρω, ας κατανοήσουμε τις τεχνικές συνεισφορές του χειρογράφου ως εξής:

- Φορητή συσκευή που βασίζεται στο IoT για μέτρηση, καταγραφή των ζωτικών σημείων των συμπτωμάτων υγείας για απομακρυσμένους ασθενείς κατά τη διάρκεια της καραντίνας.
- Σχεδιασμός και υλοποίηση του συστήματος τρισδιάστατων μοντέλων σε διασύνδεση με όλους τους αισθητήρες μικροελεγκτές ως πρωτότυπο για αποτελεσματική χρήση, αφαίρεση και μεταφορά.

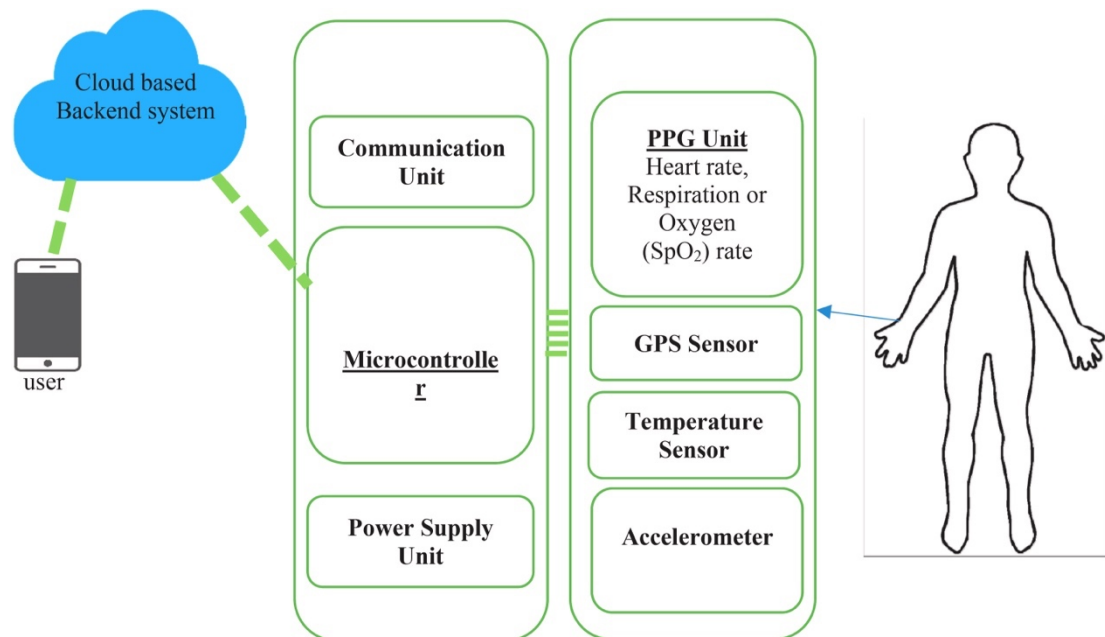
- Μια περιφερειακή διεπαφή εφαρμογής (API) ως πρόσοψη ιστού για πρόσβαση στο αρχείο ασθενούς και ειδοποίηση των ειδοποιημένων ερωτώμενων κατά τη διάρκεια έκτακτης ανάγκης.
- Δεδομένα GPS σε πραγματικό χρόνο του ασθενούς στη θέση καραντίνας και ειδοποιούν τις αρχές για τη σοβαρότητα της πανδημίας Covid-19.
- Εξαγωγή δεδομένων υγείας ασθενών από το API και ανάλογος σχεδιασμός αξιοποίησης νοσοκομειακών εγκαταστάσεων και κρίσιμων συνθηκών.

4.9.1 Προτεινόμενος σχεδιασμός συστήματος

Οι τεχνολογίες Διαδικτύου των Πραγμάτων (IoT) έχουν κάνει το απομακρυσμένο σύστημα παρακολούθησης της υγείας απλό, βολικό και προσιτό για τη μέτρηση και την καταγραφή των παραμέτρων των ασθενών σε ευνοϊκό περιβάλλον. Τα εξαρτήματα που εμπλέκονται στο IoT όπως αισθητήρες, ενεργοποιητές, μικροελεγκτές, και τα συστήματα με δυνατότητα cloud χρησιμεύουν για να βοηθήσουν τους ασθενείς από το σπίτι αντί να επισκέπτονται συχνά τα νοσοκομεία. Το προτεινόμενο σύστημα παρακολούθησης υγείας που βασίζεται στο IoT μπορεί να μετρήσει φυσιολογικές παραμέτρους και συμπτώματα υγείας του ασθενή που έχει προσβληθεί από COVID-19 και να μπορεί να μεταδώσει τα δεδομένα υγείας του σε μια περιφερειακή διεπαφή εφαρμογής (API) που λειτουργεί ως βάση δεδομένων για ανάγνωση και παρακολούθηση του επιπέδου μόλυνσης. Επιπλέον, η εργασία παρέχει επίσης τα γεωγραφικά δεδομένα πιθανού μολυσμένου ασθενούς σε καραντίνα ή σε απομονωμένο χώρο. Το αποθηκευμένο σύστημα βάσης δεδομένων χρησιμοποιείται για την ειδοποίηση των ιατρικών αρχών σχετικά με τα συμπτώματα υγείας του ασθενούς και την καθορισμένη τοποθεσία. Βασικά, το προτεινόμενο σύστημα αποτελείται από τρία επίπεδα, όπως φορητό στρώμα IoT, στρώμα cloud, επίπεδο διεπαφής για φορητές συσκευές ή web. Αυτά τα στρώματα έχουν ατομική λειτουργία και συνδέονται μεταξύ τους για ασύρματη παρακολούθηση ασθενών που έχουν μολυνθεί από τον Covid-19. Ένα από τα σημαντικά στοιχεία της προτεινόμενης εργασίας είναι ότι μπορεί να δημιουργήσει μεγάλο αντίκτυπο στην ειδοποίηση των ιατρικών αρχών από τα γεωγραφικά δεδομένα των πιθανών μολυσμένων ατόμων να προβλέψουν και να αναλύσουν την κατάσταση. Δημιουργείται μια βάση δεδομένων για την αποθήκευση όλων των δεδομένων υγειονομικής περίθαλψης πιθανών μολυσμένων ασθενών και την εξαγωγή των πληροφοριών για την ανάλυση της κατάστασης.

4.9.1.1 Αρχιτεκτονική τριών στρωμάτων

Συσκευή παρακολούθησης μικρού βάρους με βάση το IoT που φοριέται ως βραχιόλι σε πιθανά μολυσμένα άτομα με Covid-19 παρακολουθεί τα συμπτώματα υγείας σε πραγματικό χρόνο. Αυτή η συσκευή παρέχει τις γεωγραφικές πληροφορίες πιθανών μολυσμένων ατόμων και ειδοποιεί τους ενδιαφερόμενους σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης, παράβασης των κανονισμών αυτοκαραντίνας. Το εφαρμοσμένο σύστημα αρχιτεκτονικής αποτελείται από 3 επίπεδα όπως φαίνεται στην Εικόνα για να αντιμετωπίσει τα επιθυμητά χαρακτηριστικά.



Εικόνα 22: Πλαίσιο σχεδίασης IoT για τον προτεινόμενο σχεδιασμό συστήματος.[223]

4.9.1.2 Επίπεδο Wearable IoT

Αυτό το επίπεδο είναι υπεύθυνο για τη συλλογή δύο τύπων δεδομένων όπου ο ένας τύπος δεδομένων είναι δεδομένα αισθητήρα GPS βάσει τοποθεσίας και ο άλλος δεδομένα υγειονομικής περίθαλψης για συμπτώματα covid-19 όπως θερμοκρασία, καρδιακός ρυθμός, κορεσμός οξυγόνου (SpO_2) και συμπτώματα μέτρησης βήχα. Αυτό το επίπεδο αποτελείται από μικροελεγκτή που διαβάζει τα δεδομένα από συνδεδεμένες μονάδες αισθητήρων που οδηγούνται από πυρήνα IoT με βάση το σχεδιασμό της εφαρμογής. Η σχεδιασμένη εφαρμογή IoT συλλέγει όλα τα γεωγραφικά δεδομένα διαφορετικών ασθενών μέσω αισθητήρα GPS και εντοπίζει έγκαιρα την τοποθεσία του ασθενούς και αποθηκεύει τις πληροφορίες στο cloud. Η λειτουργία αυτού του

στρώματος είναι ότι μπορεί να αντιληφθεί τα ανώμαλα συμπτώματα του ασθενούς και να συλλέξει τα δεδομένα GPS για να βοηθήσει στον προκαθορισμό του ασθενούς σε μια τοποθεσία και την έγκαιρη παρακολούθηση του.

4.9.1.3 Επίπεδο cloud

Αυτό το επίπεδο είναι υπεύθυνο για τη λήψη των δεδομένων από τον Microcontroller και αποθηκεύει το αρχείο ασθενούς στη διεπαφή API που έχει σχεδιαστεί χρησιμοποιώντας το cloud flare για την ανάπτυξη της ιστοσελίδας για απόδοση και ασφάλεια σε πραγματικό χρόνο. Αυτό το Cloudflare έχει σχεδιαστεί για να υποστηρίζει οτιδήποτε είναι συνδεδεμένο στο διαδίκτυο όσον αφορά την υποδομή, τις εφαρμογές και τις ομάδες. Μία από τις σημαντικές δυνατότητες αυτού του πόρου είναι ότι προστατεύει όλα τα δεδομένα μέσω ενσωματωμένης εφαρμογή τείχους προστασίας και δίνει την ελευθερία στον χρήστη να δημιουργήσει ένα ασφαλές και παγκοσμίως αξιόπιστο σύστημα για την εφαρμογή. Επιπλέον, όλες οι λεπτομέρειες των συμπτωμάτων του ασθενούς, η επαφή έκτακτης ανάγκης, τα δεδομένα τοποθεσίας αποθηκεύονται στο παγκόσμιο δίκτυο της Cloudflare. Τα τελικά σημεία API χρησιμοποιούνται για την ανταλλαγή δεδομένων με εξουσιοδοτημένα συστήματα και χρήστες και αποστέλλουν ειδοποιήσεις μέσω email/SMS σε αρχές και συγγενείς ασθενών σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης για να λάβουν τις κατάλληλες ενέργειες.

4.9.1.4 Επίπεδο διεπαφής web

Αυτή η κύρια λειτουργία του επιπέδου είναι να λαμβάνει δεδομένα σε πραγματικό χρόνο από το σύστημα που βασίζεται σε cloud και τη διεπαφή σε έναν τομέα που διατηρεί την ιδιοκτησία και την αξιοπιστία για τα δεδομένα που λαμβάνονται. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την ανάλυση των πληροφοριών και την ειδοποίηση των αρχών κατά διαστήματα και την κλήση έκτακτης ανάγκης στους ερωτηθέντες του ασθενούς. Ο προτεινόμενος σχεδιασμός του συστήματος απεικονίζεται στην Εικόνα 23 που δείχνει τον άνθρωπο ασθενή που φοριέται με φορητή συσκευή στον αστράγαλο ως βραχιόλι με αισθητήρες όπως καρδιακός ρυθμός, θερμοκρασία, SpO₂ κορεσμός οξυγόνου, μέτρηση βήχα (αναπνευστικός ρυθμός) και αισθητήρας GPS με κεραία για τον εντοπισμό του γεωγραφικού πλάτους και μήκους της θέσης του ασθενούς. Αυτές οι πληροφορίες που ανιχνεύονται από τη μονάδα

ανίχνευσης λαμβάνονται από τον μικροελεγκτή για την επεξεργασία και την ανάλυση των χαρακτηριστικών της εφαρμογής σχεδιασμού και στη συνέχεια αποστέλλονται στο στρώμα cloud για αρχειοθέτηση και ανάκτηση σύμφωνα με τις απαιτήσεις. Τα δεδομένα GPS που ανιχνεύονται είναι αρκετά χρήσιμα για την ανάλυση των μοτίβων της προκαθορισμένης γεωγραφικής επίθεσης των πιθανών μολυσμένων ασθενών. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την παροχή προληπτικής φροντίδας σε πιθανά μολυσμένα άτομα, παρατηρώντας τα έγκαιρα και ανταποκρίνεται σε τυχόν άμεσα μέτρα για την προστασία της υγείας του ασθενούς σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης και τη γεωπληξία τους για τον περιορισμό της εξάπλωσης της νόσου.

4.9.2 Ανάλυση συστήματος για συμπτώματα COVID-19

Η σχεδίαση ενός wearable συστήματος είναι μια έξυπνη και υποβοηθούμενη τεχνολογία που φοριέται στον αριστερό ή στον δεξιό αστράγαλο του χεριού ως βραχιόλι για τη μετάδοση, την παρακολούθηση και την αξιολόγηση των ζωτικών σημείων της μόλυνσης από τον Covid-19. Υπάρχουν διάφοροι τύποι δεδομένων που λαμβάνονται από αισθητήρες που σχετίζονται με τα φυσιολογικά συμπτώματα από το ανθρώπινο σώμα. Ως ευρεία κατηγορία, τα συμπτώματα του COVID-19 ορίζονται σε δύο κατηγορίες: βασικά, συστήματα δεικτών φυσικής υγείας και άλλα ως αναπνευστικά συστήματα. Οι βασικοί δείκτες υγείας στην πρώτη κατηγορία είναι η θερμοκρασία, ο καρδιακός ρυθμός και ο κορεσμός οξυγόνου στο αίμα (SpO₂). Τα συστήματα αναπνευστικής υποστήριξης είναι ανίχνευση καταμέτρησης βήχα που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση του ποσοστού βήχα και την ανίχνευση της δύσπνοιας. Επομένως, όλα αυτά τα συμπτώματα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη μέσω του σχεδιασμού φορητών συσκευών, όπου μπορεί να διαδραματίσει ζωτικό ρόλο στην ανίχνευση των συμπτωμάτων του covid-19, καθώς η φυσική εξέταση και η παρακολούθηση του μεγάλου αριθμού ατόμων παράλληλα δεν είναι δυνατή λόγω της ταχείας διάγνωσης που αποκτήθηκε από την κοινότητα. Ας κατανοήσουμε κάθε φορητό αισθητήρα για να εντοπίσουμε και να ανιχνεύσουμε τα σημάδια ασθενών που έχουν μολυνθεί από τον COVID-19.

4.9.2.1 Βασικοί φυσιολογικοί αισθητήρες

Υπάρχουν τρία ζωτικά σημεία που λαμβάνονται υπόψη σε αυτή την κατηγορία που είναι η θερμοκρασία του σώματος, ο κορεσμός του οξυγόνου στο αίμα (SpO₂)

και ο ρυθμός παλμών καθώς θεωρούνται ως κύρια συμπτώματα στη μόλυνση από τον κορονοϊό [244]. Τα ζωτικά σημεία έχουν ένα κατώφλι που υποδεικνύει την πιθανή λοίμωξη από τον ιό, όπως θερμοκρασία σώματος μεγαλύτερη ή ίση με 38 °C, ρυθμός σφυγμού 100 bpm, κορεσμός οξυγόνου στο αίμα 92–96%. Αυτά τα ζωτικά φυσιολογικά σημάδια του ορίου του ανθρώπινου σώματος προβλέπουν τη μόλυνση από τον ιό.

4.9.2.2. Θερμοκρασία σώματος

Η πρώτη και κύρια βασική μέτρηση της λοίμωξης COVID-19 είναι η θερμοκρασία του σώματος καθώς αυτή είναι η βασική αξιολόγηση που πραγματοποιείται για τον έλεγχο της εξάπλωσης του πυρετού στο ανθρώπινο σώμα. Η παρακολούθηση της θερμοκρασίας του δέρματος είναι μια αποτελεσματική λύση για τον προσδιορισμό της μόλυνσης από τον ιό COVID-19. Σε μελέτες έχουν αναφερθεί σε ποσοστό ότι η κύρια κλινική εμφάνιση του covid-19 είναι ο πυρετός (90% και άνω) ενώ ο βήχας μπορεί να εμφανιστεί στο 75% των πιθανών μολυσμένων ατόμων [245]. Τα παραπάνω συμπτώματα θεωρούνται ως πρωταρχικό κλινικό χαρακτηριστικό. Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητο να παρακολουθείται η θερμοκρασία και ο βήχας για το ύποπτο άτομο σε μη ενταφιασμό, όπως σπίτι. Στις μέρες μας η θερμοκρασία μετρείται κυρίως μέσω απεικονιστικών τεχνικών, όπως σαρωτή υπερύθρων που επηρεάζεται από περιβαλλοντικούς και άλλους εξωτερικούς παράγοντες. Σε αυτή τη σχεδίαση, χρησιμοποιείται άμεσος αισθητήρας θερμοκρασίας για την προσεκτική παρακολούθηση της θερμοκρασίας του δέρματος. Ο αισθητήρας θερμοκρασίας Dallas (DS18B20) είναι ένας προγραμματιζόμενος από τον χρήστη αισθητήρας θερμοκρασίας ενός καλωδίου που εισάγεται από το μέγιστο ενσωματωμένο για τη μέτρηση ενός εύρους από -55 C έως +125 C και αποτελείται από 3 ακίδες (pins), που ονομάζονται ως εξής: VDD, GND και DQ. Ένα από τα σημαντικά χαρακτηριστικά αυτού του αισθητήρα είναι ότι μπορεί να τροφοδοτήσει απευθείας τη γραμμή δεδομένων χωρίς την ανάγκη εξωτερικής τροφοδοσίας. Είναι αρκετά ευέλικτο στη χρήση με προγραμματιζόμενη ανάλυση από 9 έως 12 bit. Η διαμόρφωση της ακίδας μεταξύ του αισθητήρα θερμοκρασίας Dallas και του Arduino MKR GSM φαίνεται παρακάτω στον Πίνακα 2. Ο ακροδέκτης δεδομένων συνδέεται με τον ακροδέκτη 8 του Arduino MKR GSM 1400.

Πίνακας 2: Ρύθμιση PIN του αισθητήρα θερμοκρασίας στο Arduino MKR.[223]

Αισθητήρας θερμοκρασίας Dallas (DS18B20)	Arduino MKR GSM 1400 Pins
GND	GND
VDD	5V
Δεδομένα	Ακίδα(Pin) 8

Το πρωτότυπο σχέδιο του wearable χρησιμοποιεί αισθητήρα Dallas 18B20 ως τυπικό αισθητήρα θερμοκρασίας, ικανό να μετρήσει τη θερμοκρασία από -55 °C έως 150 °C Εύρος με ακρίβεια 0,5. Έχει τάση λειτουργίας από 4 έως 30 V, η ισχύς στον αισθητήρα δίνεται από τον μικροελεγκτή για τη μέτρηση της θερμοκρασίας του δέρματος σε πραγματικό χρόνο για κάθε 60 δευτερόλεπτα. Ο αισθητήρας έχει τρεις ακίδες GND, Output και VDD. Αυτές οι ακίδες συνδέονται με τον μικροελεγκτή με ένα τυπικό ένα καλώδιο. Ο αισθητήρας είναι πολύ μικρός σε μέγεθος και στερεωμένος στη φορητή συσκευή χωρίς να προκαλεί ενόχληση στο ανθρώπινο σώμα και είναι συνήθως ένας σύντροφος υγείας για τη μέτρηση και τη συλλογή της θερμοκρασίας του δέρματος από καιρό σε καιρό, επιπλέον χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της φυσικής κατάστασης και ενημέρωση το ίδιο μέσω της πλατφόρμας API για στενή διερεύνηση παθήσεων ασθενών. Η θερμοκρασία του δέρματος που συλλέγεται ειδοποιεί επίσης το κλινικό προσωπικό για άμεση δράση κατά τις απότομες αλλαγές υψηλού πυρετού μέσω της πρόσοψης του ιστού.

4.9.2.3 Κορεσμός οξυγόνου στο αίμα (SpO₂) και παρακολούθηση του καρδιακού παλμού

Η χρήση του αισθητήρα είναι για τη μέτρηση της ποσότητας αιμοσφαιρίνης κορεσμένης με οξυγόνο καθώς αποτελεί ενδεικτικό μέτρο της συνολικής υγείας του ατόμου. Η μόλυνση από τον ιό μειώνει το επίπεδο της ροής οξυγόνου στο αίμα και μειώνει το ποσοστό αναπνευστικής δυσχέρειας. Μπορεί να ονομαστεί ότι το υγιές άτομο έχει επίπεδο 96-100% και μειώνεται καθώς αυξάνεται η εξάπλωση της λοίμωξης. Για την περαιτέρω κατανόηση της παλμικής οξυμετρίας συνήθως, ο πνεύμονας του σώματος ενός ασθενούς είναι γεμάτος με υγρά και φλεγμονώδες υλικό. Αυτό περιορίζει την ικανότητα των πνευμόνων να περάσουν το οξυγόνο στην κυκλοφορία του αίματος. Το εύρος επιπέδων SpO₂ από 95% έως 100% θεωρείται ως υγιές κλίμακα, ενώ το 94% υποδηλώνει πιθανή λοίμωξη από Covid-19 όπου ο ασθενής πρέπει να εισαχθεί στη ΜΕΘ για πολύ στενή παρακολούθηση. Η συσκευή SpO₂ είναι

ανάγκη να παρακολουθείται τακτικά το επίπεδο οξυγόνου του πιθανώς μολυσμένου ατόμου και να ειδοποιείται εάν υπάρχουν μη φυσιολογικές καταγραφές [246]. Αυτός ο παράγοντας καθορίζει την οξύτητα και την εξέλιξη της νόσου σε σοβαρό στάδιο. Η προτεινόμενη φορητή συσκευή χρησιμοποιεί ένα παλμικό οξύμετρο Spark Fun, καθώς καταναλώνει λιγότερη ενέργεια και είναι πολύ συμπαγής στο σχεδιασμό. Το τσιπ σχεδιασμού για το παλμικό οξύμετρο Spark Fun βασίζεται στο Maxim Integrated ως παλμική οξυμετρία MAX30101 χρησιμοποιείται για την εκτέλεση φιλτραρίσματος και ανίχνευσης. Το MAX30101 ανιχνεύει το LED για να γνωρίζει το φως που απορροφάται από τις αρτηρίες και η φωτογραφία ανιχνεύει την εμπιστοσύνη του αισθητήρα από τα δεδομένα ανίχνευσης των δακτύλων, καθώς οι διαστάσεις του τσιπ είναι αρκετά μικρές όπως 25,4 mm × 12,7 mm. Εάν απαιτείται, το τσιπ μπορεί να τοποθετηθεί στην περιοχή του κεφαλιού ή του θώρακα για να γνωρίζει το επίπεδο οξυμετρίας με ποσοστό σφάλματος 3%. Η παρακολούθηση του SpO₂ σε πραγματικό χρόνο βοηθά σημαντικά στην παρακολούθηση των δυνητικά μολυσμένων ασθενών ως τηλεϊατρική για να βιώσουν τις συνθήκες υγείας και κατά τη διάρκεια της υπνϊκής άπνοιας.

Αυτή η παρακολούθηση απαιτείται σημαντικά για τον έλεγχο της λειτουργίας της καρδιάς συνεχώς με βολικό και αποτελεσματικό τρόπο. Ο COVID-19 αυξάνει το φυσιολογικό στρες στο σώμα λόγω του οποίου μπορεί να συμβεί τραυματισμός του μυοκαρδίου στο καρδιαγγειακό μας σύστημα. Ως εκ τούτου, είναι πολύ σημαντικό να παρακολουθείτε τον καρδιακό ρυθμό ανά λεπτό, ο κύριος λόγος πίσω από την παρατήρηση είναι να υποδείξετε πιθανές λοιμώξεις πυρετού ή βήχα. Ο τυπικός καρδιακός ρυθμός είναι από 40 έως 100 BPM, αλλά αυξάνεται λόγω της εξάπλωσης της λοίμωξης και συνιστάται σθεναρά να έχετε ιατρική υποστήριξη για υψηλούς καρδιακούς παλμούς. Επομένως, η φορητή συσκευή μας είναι κατασκευασμένη με αισθητήρα καρδιακού ρυθμού Spark Fun που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση τόσο του κορεσμού οξυγόνου όσο και του καρδιακού παλμού. Υπάρχουν δύο ενσωματωμένα τσιπ μέγιστα που χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση της παλμικής οξυμετρίας και του καρδιακού παλμού, καθώς το ένα τσιπ είναι χρήσιμο για την ανίχνευση και το άλλο για τον υπολογισμό, την επεξεργασία, το φιλτράρισμα και την ανίχνευση. Τα ανιχνευόμενα δεδομένα κορεσμού οξυγόνου διαβιβάζονται στο MAX32664 που εφαρμόζει τους αλγόριθμους του για τον προσδιορισμό του καρδιακού ρυθμού και του κορεσμού οξυγόνου του αίματος (SpO₂). Αυτό το σύστημα αισθητήρων επιτρέπει την παρακολούθηση και την ανίχνευση σε πραγματικό χρόνο για την παρακολούθηση των συνθηκών υγείας.

Το διασκεδαστικό παλμικό οξύμετρο Spark και ο αισθητήρας καρδιακού παλμού αποτελείται από 4 ακίδες που συνδέονται με το Arduino MKR GSM 1400 μέσω του καλωδίου QWIIC. Αυτές οι ακίδες είναι οι εξής: Γείωση (GND), Τάση (VCC), Σειριακά Δεδομένα (SDA) και Σειριακό Ρολόι (SCL). Το διασκεδαστικό παλμικό οξύμετρο Spark και ο αισθητήρας καρδιακού παλμού αποτελούνται από 6 επιπλέον ακίδες, από τις 2 που συνδέονται στο Arduino MKR GSM 1400 μέσω κανονικών καλωδίων βραχυκυκλωτήρα. Οι 2 ακίδες είναι οι εξής: MFIO και Reset (RST). Βεβαιωθείτε ότι η τάση τροφοδοσίας στο διασκεδαστικό παλμικό οξύμετρο Spark και στον αισθητήρα καρδιακών παλμών δεν υπερβαίνει τα 3,3 V. Έχοντας αυτό υπόψη, ο ακροδέκτης VCC συνδέθηκε με τον ακροδέκτη 3,3 V του Arduino BLE sense. Για τη διασύνδεση του οξυμέτρου και του αισθητήρα καρδιακού ρυθμού με το Arduino MKR GSM 1400, οι ακόλουθες ακίδες ορίζονται στον Πίνακα 3. Το σύστημα αισθητήρων SparkFun χρησιμοποιεί διαύλους ενσωματωμένου κυκλώματος με αισθητήρες, ενεργοποιητές και καλώδια που κάνει αυτό το σύστημα αισθητήρων να λειτουργεί πιο γρήγορα και αποτελεσματικά. Εν ολίγοις, έχει αισθητήρα παλμικού οξυμέτρου που μπορεί να προσφέρει ανακλαστική λύση LED για λειτουργία χαμηλής ισχύος με ισχυρή κίνηση και υψηλή απόδοση. Αυτός ο αισθητήρας μπορεί να επεξεργάζεται τόσο ακατέργαστα όσο και μικτά δεδομένα που είναι διαθέσιμα χρησιμοποιώντας αλγόριθμους βασισμένους στα δάχτυλα που μπορούν να μετρήσουν παλμό και καρδιακό ρυθμό ταυτόχρονα σε πραγματικό χρόνο. Ο Πίνακας 4 δείχνει τις συνδέσεις ακροδεκτών μεταξύ του Arduino Nano και του ARDUINO MKR 1400.

Πίνακας 3: Pink Configuration στο παλμικό οξύμετρο Spark fun και στον καρδιακό παλμό στο arduino MKR. [223]

Παλμικό οξύμετρο διασκεδαστικό σπινθήρα και καρδιακός ρυθμός	Arduino MKR GSM 140
---	----------------------------

GND	GND
VCC	3,3 V
SDA	Pin 11
SCL	Pin 12
MIFO	Pin 5
RST	Pin 4

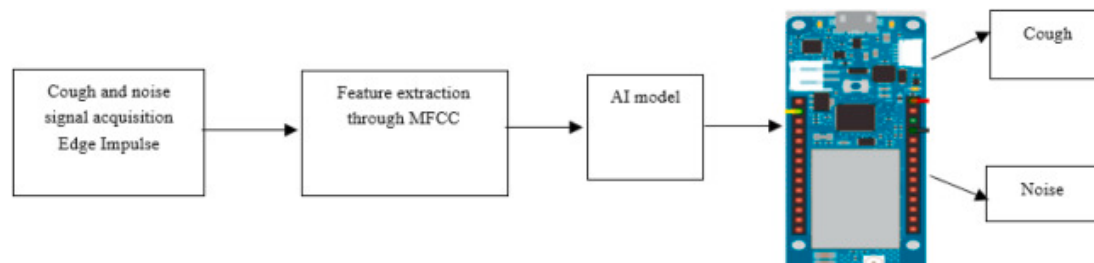
Πίνακας 4: Pin Configuration στο Arduino Nano και στο arduino MKR. [223]

Arduino Nano 33 BLE Sense Pins	Arduino MKR GSM 1400 Pins
GND	GND
VDD	5V
Pin 12	A0

4.9.2.4 Αναπνευστικό σύστημα

Υπάρχουν πολλά αναπνευστικά συστήματα διαθέσιμα για βοήθεια και υποστήριξη κατά τη διάρκεια του COVID-19, αλλά στην προτεινόμενη εργασία μας ο ξηρός βήχας ανιχνεύεται από τη δύσπνοια και τον αριθμό του βήχα. Ο ξηρός βήχας είναι ένα από τα κύρια συμπτώματα του COVID-19 στο δεύτερο στάδιο των λοιμώξεων όπου ο ιός επηρεάζει τους πνεύμονες και δημιουργεί δυσκολία στην αναπνοή. Γενικά, υπάρχουν δύο αισθητήρες που ανιχνεύουν τη δύσπνοια: Ο ένας είναι μηχανικός αισθητήρας και ο άλλος αισθητήρας ήχου. Και οι δύο είναι αρκετά αποδοτικοί, αλλά λόγω της συμβατότητας και του συμπαγούς σχεδιασμού, ο αισθητήρας που επιλέχθηκε είναι ο αισθητήρας ήχου που είναι ευαίσθητο μικρόφωνο. Ένα σύστημα ανίχνευσης βήχα υλοποιείται χρησιμοποιώντας στούντιο ώθησης άκρων, το οποίο παρέχει μια δωρεάν πλατφόρμα για τη δημιουργία συστήματος μηχανικής μάθησης (ML) χρησιμοποιώντας σύστημα τεχνητής νοημοσύνης. Αυτή η πλατφόρμα παρέχει δυνατότητα διασύνδεσης με πλακέτες Arduino μέσω ασύρματης συνδεσιμότητας για απόκτηση δεδομένων, εξαγωγή χαρακτηριστικών, εκπαίδευση, δοκιμή και λήψη του προγράμματος που απαιτείται για την αυτόνομη λειτουργία των πλακών Arduino. Η αίσθηση Arduino Nano BLE χρησιμοποιήθηκε ως πίνακας στόχος σε αυτήν την υλοποίηση λόγω της διαθεσιμότητας διαφορετικών τύπων αισθητήρων όπως μικρόφωνο και επιταχυνσιόμετρο. Πριν κατασκευαστεί το πρωτότυπο της ανίχνευσης βήχα, πρέπει

να κατασκευαστεί ένα σύστημα μηχανικής εκμάθησης για να αναγνωρίζει βήχα και άλλα σήματα θορύβου. Σε αυτή την ενότητα δίνονται αναλυτικά τα βήματα σχεδιασμού του συστήματος μηχανικής εκμάθησης. Το σύστημα ανίχνευσης βήχα μπορεί να θεωρηθεί ότι έχει κύρια μπλοκ που περιγράφονται στην Εικόνα 24.



Εικόνα 23: Αλγόριθμος αναγνώρισης βήχα βασισμένος σε Τεχνητή Νοημοσύνη. [223]

4.9.2.5 Απόκτηση σήματος

Το Edge impulse project μπόρεσε να λάβει δείγματα βήχα από ενσωματωμένο μικρόφωνο Arduino nano BLE sense ως αισθητήρα για τη συλλογή δεδομένων. Οι ήχοι βήχα και οι ήχοι θορύβου καταγράφονται με τον αισθητήρα σε συχνότητα δειγματοληψίας 16000 Hz για διάρκεια 2 δευτερολέπτων. Η διάρκεια του ήχου καθορίστηκε στα 2 δευτερόλεπτα μετά την πειραματική επαλήθευση των ήχων του βήχα. Εάν η διάρκεια διατηρηθεί περισσότερο, τότε το σύστημα τείνει να εκπαιδευτεί και με θόρυβο, καθώς ο βήχας δεν διαρκεί για πολύ στην πράξη και ο βήχας δεν είναι μια συνεχής διαδικασία. Συλλέγονται 1200 δείγματα ανά δευτερόλεπτο για σήμα βήχα, καθώς η ετικέτα για την εκπαίδευση των αρχείων του συστήματος μηχανικής εκμάθησης αποθηκεύεται στο έργο όπου το όνομα του αρχείου ξεκινά με "βήχας". ακολουθούμενο από μοναδικό όνομα για κάθε σήμα. Σήμα βήχα διαφόρων τύπων όπως μακρύς βήχας, σύντομος βήχας, Ο ξηρός βήχας καταγράφηκε σε αυτό το στάδιο για να εξασφαλιστεί η αναγνώριση των διαφορετικών τύπων βήχα. Για τη διαφοροποίηση μεταξύ του στοχευόμενου δείγματος και του θορύβου, καταγράφονται 1200 δείγματα θορύβου ανά δευτερόλεπτο κάθε φορά. Διάφοροι τύποι σημάτων θορύβου δείγματος, σε σχέση με τον βήχα, όπως μουσική, συνομιλία, θόρυβος κλιματισμού, ήχος κατοικίδιων και ζώων περιλαμβάνονται επίσης στο σήμα θορύβου για την εκπαίδευση του μοντέλου σε μια διαφορετική κατηγορία θορύβων. Ο αριθμός των σημάτων βήχα και των σημάτων θορύβου γίνονται σχεδόν ίσοι για να κάνουν τη βάση δεδομένων εκπαίδευσης ισορροπημένη, αυτό εξασφάλισε ότι δεν υπάρχει

υπερβολική προσαρμογή ή υποπροσαρμογή για μια δεδομένη τάξη κατά τη διάρκεια της φάσης εκπαίδευσης του δικτύου ML.

4.9.2.6 Εξαγωγή χαρακτηριστικών

Οι συντελεστές Mel-Frequency Cepstral (MFCC) χρησιμοποιούνται για την εξαγωγή χαρακτηριστικών από τα ηχογραφημένα σήματα. Τα MFCC παρέχουν μια εγκεφαλική αναπαράσταση ηχητικών σημάτων. Αυτοί οι συντελεστές MFCC τροφοδοτούνται ως χαρακτηριστικά για το δίκτυο ML. Στο Edge impulse project επιλέγονται οι ακόλουθες παράμετροι για τον υπολογισμό των MFCC. Οι προδιαγραφές σχεδιασμού είναι Αριθμός εγκεφαλικών συντελεστών = 24, μήκος πλαισίου σε δευτερόλεπτα = 0,02, Βήμα μεταξύ διαδοχικών καρτέ σε δευτερόλεπτα = 0,02, Αριθμός φίλτρων στη συστοιχία φίλτρων = 32, αριθμός σημείων FFT = 256, μέγεθος συρόμενου παραθύρου = 101, άκρο κατώτερης ζώνης για φίλτρα MEL = 300 Hz, Υψηλότερη άκρη ζώνης φίλτρων MEL = συχνότητα δειγματοληψίας/2 = 8000 Hz, συντελεστής προέντασης = 0,98, μετατόπιση = 1. Οι συντελεστές MFCC υπολογίζονται για όλα τα σήματα βήχα και θορύβου που καταγράφονται για προπόνηση.

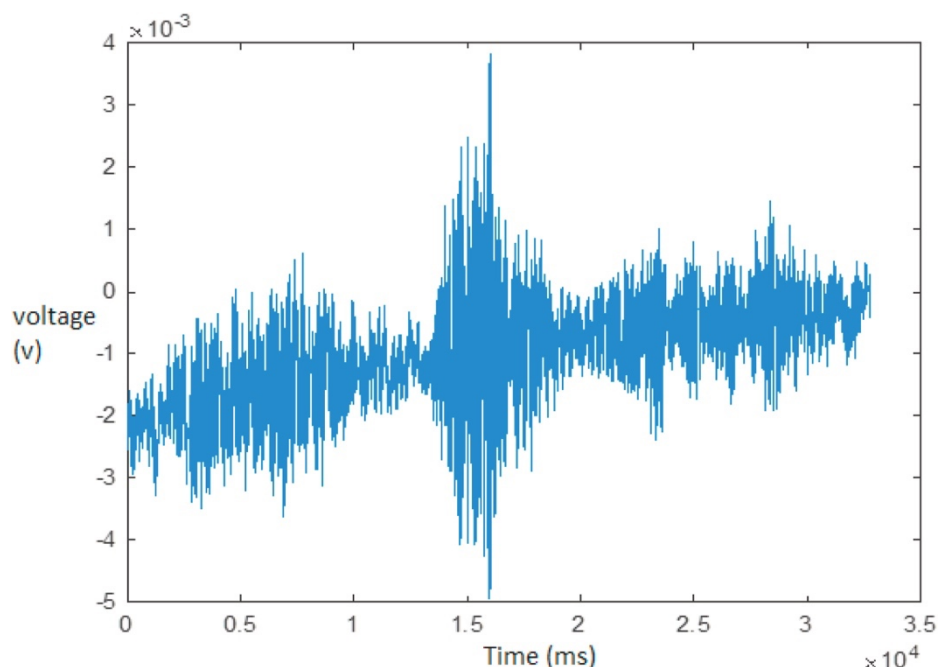
Η υλοποίηση του νευρωνικού δικτύου συνέλιξης πραγματοποιείται με συντελεστές MFCC που δημιουργούνται και περνούν μέσω μιας διαδοχικής αρχιτεκτονικής δικτύου CNN που αποτελείται από ένα επίπεδο εισόδου, ακολουθούμενο από τρία επίπεδα συνελκτικών μονοδιάστατων επιπέδων και Maxpooling. Το επίπεδο χρησιμοποιεί τον βελτιστοποιητή του Adam. Το δίκτυο εκπαιδεύεται για δύο κατηγορίες στόχων «Βήχας» και «Θόρυβος».

4.9.2.7 Εκπαίδευση μοντέλου βήχα

Το μοντέλο δοκιμάστηκε με τη δημιουργία νέων σημάτων δοκιμής. βήχας και θόρυβος για 10 δευτερόλεπτα και πρόβλεψη του βήχα από το πρόσφατα καταγεγραμμένο σήμα δοκιμής. Η Εικόνα 25 δείχνει ένα δείγμα δοκιμαστικού σήματος που καταγράφηκε για 10 δευτερόλεπτα με συχνότητα δειγματοληψίας 16 KHz. Το μοντέλο δίνει μια έξοδο για κάθε καρτέ 2 δευτερολέπτων. Το αποτέλεσμα που φαίνεται στην Εικόνα 25 δείχνει ότι το μοντέλο ανιχνεύει σωστά μόνο ένα σήμα βήχα (που συμβαίνει γύρω στον αριθμό δείγματος 15000) και ανιχνεύει όλους τους άλλους ήχους ως θόρυβο [247]. Το CNN παρέχει ακρίβεια 97,5% με πολύ χαμηλή απώλεια

προπόνησης 0,17. Το μοντέλο παρουσιάζει εξαιρετική απόδοση και τη μήτρα σύγχυσης δείχνει 96,9% βαθμολογία για Αληθινή θετική και 98% βαθμολογία για αληθινά αρνητικές περιπτώσεις, δείχνοντας ότι το μοντέλο έχει προπονηθεί πολύ καλά απουσία προπόνησης κάτω ή υπερβολικής προπόνησης. Επιπλέον, η αποτελεσματικότητα του μοντέλου επιβεβαιώνεται από μια σχεδόν ιδανική βαθμολογία F1 0,97 και 0,98 για θετικές και αρνητικές περιπτώσεις.

Μετά την επαλήθευση των αποτελεσμάτων της προσομοίωσης, το μοντέλο αναπτύσσεται στην πλακέτα Arduino Nano BLE Sense που συνδέεται με τον υπολογιστή μέσω μιας σειριακής θύρας. Οι βιβλιοθήκες και οι κώδικες μεταφορτώνονται στον πίνακα ανίχνευσης BLE για να δημιουργήσουν ένα αυτόνομο σύστημα. Στη συνέχεια, η πλακέτα αποσυνδέεται από τον υπολογιστή και τροφοδοτείται από τροφοδοτικό και ενσωματώνεται με άλλα συστήματα στο πρωτότυπο. Το μοντέλο μπορεί να αναπτυχθεί περαιτέρω έχοντας μεγαλύτερο αριθμό πραγματικών δειγμάτων βήχα που καταγράφονται και από ένα μολυσμένο άτομο.



Εικόνα 24: Δείγμα δοκιμαστικού σήματος με ένα βήχα με ρυθμό δειγματοληψίας 12000/δευτερόλεπτο. [223]

4.9.2.8 Αποτελέσματα δοκιμών απόδοσης μοντέλου AI

Το μοντέλο δοκιμάστηκε δημιουργώντας νέο δοκιμαστικό σήμα καταγράφοντας σήματα (τόσο βήχα όσο και θόρυβο για 10 δευτερόλεπτα) και πρόβλεψη του βήχα από το πρόσφατα καταγεγραμμένο δοκιμαστικό σήμα. Το μοντέλο δίνει μια έξοδο για κάθε καρέ 2 δευτερολέπτων.

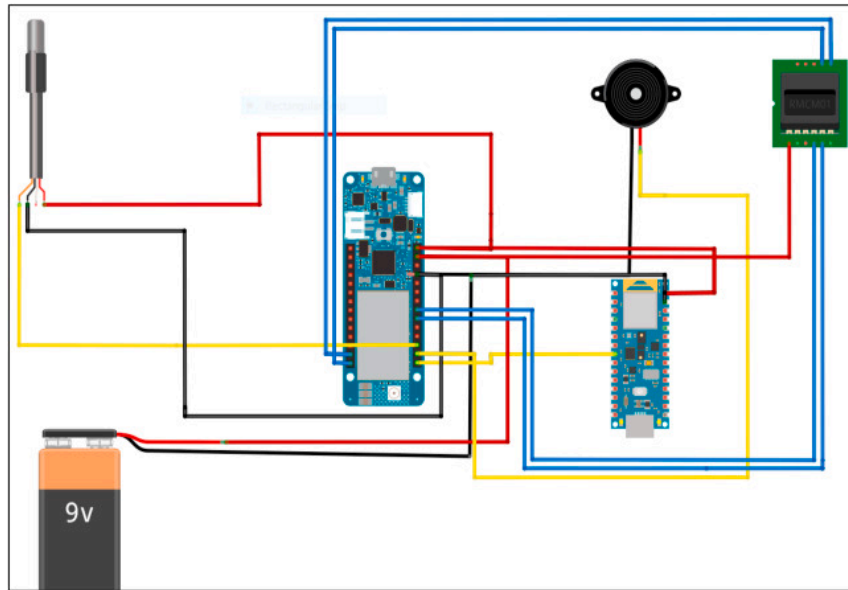
Το CNN παρείχε ακρίβεια 97,5% με πολύ χαμηλή απώλεια προπόνησης 0,17. Το μοντέλο δείχνει εξαιρετική απόδοση και ο πίνακας σύγχυσης δείχνει βαθμολογία 96,9% για Αληθινή θετική και 98% βαθμολογία για αληθινές αρνητικές περιπτώσεις, δείχνοντας ότι το μοντέλο έχει προπονηθεί πολύ καλά, απουσία προπόνησης κάτω ή υπερβολικής προπόνησης. Επιπλέον, η αποτελεσματικότητα του μοντέλου επιβεβαιώνεται από μια σχεδόν ιδανική βαθμολογία F1 0,97 και 0,98 για θετικές και αρνητικές περιπτώσεις. Εδώ, αξίζει να αναφέρουμε ότι οι δειγματοληπτικές δοκιμές έχουν πραγματοποιηθεί με βάση το διαθέσιμο και αδειοδοτημένο σήμα σε δημόσια πλατφόρμα, ωστόσο, το τεστ μπορεί να συντονιστεί για να ανιχνεύσει τον ξηρό βήχα Covid-19 που επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό τον ήχο στο μέλλον.

4.9.2.9 Μικροελεγκτής

Η πλακέτα MKR 1400 Arduino χρησιμοποιείται ως κεντρικός μικροελεγκτής για τη λήψη όλων των δεδομένων αισθητήρων. Οι πλακέτες Nano BLE Arduino χρησιμοποιούνται για την ανάπτυξη των μοντέλων AI. Η ασπίδα GPS και άλλοι αισθητήρες χρησιμοποιούνται για τη διασύνδεση αισθητήρων με βάση το IoT και την επεξεργασία και ανάλυση τους σύμφωνα με το σχεδιασμό της εφαρμογής.

4.9.2.10 Bluetooth χαμηλής ενέργειας Arduino BLE 33 SENSE

Το Nano BLE είναι συνδεδεμένο στην πλακέτα Arduino όπως φαίνεται στην Εικόνα 25, η οποία διαθέτει διάφορους αισθητήρες όπως αισθητήρες αδράνειας 9 αξόνων, υγρασία, θερμοκρασία, βαρομετρικούς αισθητήρες, ευαίσθητο μικρόφωνο, χειρονομία, εγγύτητα, χρώμα φωτός και άλλους αισθητήρες. Τροφοδοτείται με 3,3 V και είναι κατάλληλο για εφαρμογές Τεχνητής Νοημοσύνης που έχει πολύ μικρές διαστάσεις 45 × 18 mm. Σε αυτό το έργο, ο αισθητήρας θα χρησιμοποιηθεί για την εγγραφή και την ανάλυση του ήχου του βήχα σε κάθε 2 δευτερόλεπτα και θα δώσει και θα στείλει την ενημέρωση στον ιστότοπο του σχεδιασμένου έργου.



Εικόνα 25: Διάγραμμα κυκλώματος με 2 BLE NANO Sense σε διασύνδεση με ARDUINO MKR.

[223]

Το Arduino Nano 33 BLE Sense είναι ένας μικροελεγκτής που τροφοδοτείται από τον κύριο Arduino MKR GSM 1400. Οι ακροδέκτες Vin και GND του Arduino BLE sense 1 συνδέονται με τις ακίδες 5v και GND του κύριου Arduino MKR GSM 1400. Η έξοδος του η αίσθηση Arduino BLE προέρχεται από την ακίδα 12 της αίσθησης BLE και συνδέεται με την αναλογική ακίδα A0 του Arduino MKR GSM 1400. Σύνοψη των συνδέσεων Pin για Arduino Nano 33 BLE Sense και Arduino MKR GSM 1400 υποδεικνύεται στον Πίνακα 4.

4.9.2.11 ARDUINO MKR 1400

Τα τσιπ είναι της οικογένειας Arduino που τροφοδοτούνται με 3,3 V. Παρέχει ασφαλή σύνδεση στο διαδίκτυο και στη συνέχεια στην πλατφόρμα cloud. Στο σχεδιασμένο έργο υπάρχουν τρεις λειτουργίες.

- Συνδέει τον αισθητήρα SpO 2 και τον αισθητήρα Heartbeat στο Cloud.
- Συγκρατεί τον αισθητήρα GPS μέσω της ασπίδας σύνδεσης. Και στείλτε τα δεδομένα GPS στην πλευρά του δέκτη.
- Η θύρα εξόδου του αισθητήρα BLE κατευθείαν στη θύρα ψηφιακής εισόδου MKR, και ως εκ τούτου, η τελευταία λειτουργεί ως γέφυρα για την επικοινωνία του αισθητήρα BLE με το νέφος. Η πλακέτα τροφοδοτείται με 3,3 V και διαθέτει ενσωματωμένο chipset χαμηλής ισχύος κάρτας sim που λειτουργεί στις

διαφορετικές ζώνες της κυψελοειδούς σειράς (GSM 850 MHz, E-GSM 1900 MHz, DCS 1800 MHz, PCS 1900 MHz).

Το συνολικό διάγραμμα κυκλώματος φαίνεται στην Εικόνα 26 με μονή αίσθηση BLE nano συνδεδεμένη στο Arduino για να γνωρίζετε την αναγνώριση ανθρώπινης δραστηριότητας χρησιμοποιώντας διαφορετικούς αξονικούς αισθητήρες επίσης για την παρακολούθηση και τον εντοπισμό του πιθανού μολυσμένου ασθενή σε συνθήκες πραγματικού χρόνου. Οι αισθητήρες που συνδέονται με τον μικροελεγκτή χρησιμοποιούνται για τη συλλογή, τη μέτρηση και την ανάλυση των δεδομένων σε πραγματικό χρόνο.

4.10 Έξυπνα συστήματα ανίχνευσης υγείας στο σπίτι

Οι πολλές ανακαλύψεις που έχουν γίνει τα τελευταία χρόνια σχεδόν σε κάθε τομέα έχουν γίνει χάρη στην τεχνολογία. Οι υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης έχουν επωφεληθεί από καινοτομίες και βελτιώσεις λόγω της προόδου της ηλεκτρονικής τεχνολογίας. Η πρόκληση για την υγειονομική περίθαλψη είναι πώς να αναπτύξει νέες μεθόδους διάγνωσης και θεραπείας που επιτρέπουν την εξ αποστάσεως παρακολούθηση και θέση σε λειτουργία των συσκευών υγειονομικής περίθαλψης στο σπίτι και τη βελτίωση της ποιότητας των υπηρεσιών τους. Η αξιοπιστία, η ευελιξία και η επεκτασιμότητα των συστημάτων παρακολούθησης της υγειονομικής περίθαλψης στο σπίτι θεωρούνται οι κύριες απαιτήσεις που λαμβάνονται υπόψη στο πλαίσιο των σημερινών αναγκών της πανδημίας [248].

Σε αυτό το πλαίσιο συζητείται ο τομέας των έξυπνων, φορητών αισθητήρων και αισθητήρων που βασίζονται σε υφάσματα, λαμβάνοντας υπόψη την ενσωμάτωση των λειτουργιών ανίχνευσης σε επίπεδο καταναλωτή δικτύων αισθητήρων στο σπίτι. Η κύρια λειτουργία φαίνεται να είναι η παρακολούθηση της υγείας, ειδικά για τους ηλικιωμένους, για την ευεξία και για τον αθλητισμό και τη φυσική κατάσταση. Αυτός ο τομέας χρειάζεται υλικά και συσκευές που δεν είναι υψηλού κόστους, προσαρμοσμένες για συμπερίληψη στα «έξυπνα» ρούχα και επίσης πολύ ακριβείς. Ο αριθμός των διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας, των εγγράφων και των προτάσεων συσκευών τα τελευταία χρόνια είναι ανάλογος με την προβλεπόμενη ανάπτυξη του τομέα, ωστόσο παραμένουν αρκετές δυσκολίες.

Οι έξυπνοι αισθητήρες έχουν ως πυρήνες επεξεργασίας μικροελεγκτές που διασφαλίζουν αποκλειστικές λειτουργίες υπολογισμού, ειδικές για ορισμένες

κατηγορίες αισθητήρων. Η ευκολία χρήσης των μικροελεγκτών σε τέτοιες εφαρμογές συνίσταται στην περιγραφή λογισμικού των λειτουργικών μπλοκ (μετατροπή AD, ψηφιακό φιλτράρισμα, ενοποίηση δεδομένων), των διεργασιών που λαμβάνουν χώρα σε πραγματικό χρόνο.

Η διαφορά μεταξύ ενός ευφυούς αισθητήρα και ενός κλασικού δίνεται από τις δυνατότητες που σχετίζονται με τη νοημοσύνη που εκδηλώνονται από τις λειτουργίες που εφαρμόζονται στον αισθητήρα: αυτοδιάγνωση, αυτοπροσδιορισμός ή αυτοπροσαρμογή, συγχώνευση δεδομένων και άλλες [249].

Οι βιοϊατρικοί αισθητήρες χαρακτηρίζονται από ζωτική σημασία στη σύγχρονη ζωή. Ζούμε σε μια εποχή μηχανογράφησης για κάθε τομέα της ζωής. Όπως όλοι γνωρίζουμε, οι υπολογιστές μπορούν να επεξεργάζονται μόνο δεδομένα. Ωστόσο, τα δεδομένα πρέπει να συλλέγονται, να αποθηκεύονται, εάν είναι απαραίτητο, και να μεταφέρονται σε υπολογιστή. Αυτοί οι αισθητήρες έχουν σχεδιαστεί για συλλογή δεδομένων. Μπορεί να είναι απαραίτητο να συλλεχθούν δεδομένα για εσωτερικούς ασθενείς στο νοσοκομειακό περιβάλλον, στο σπίτι για εσωτερικούς ασθενείς ή για εξωτερικούς ασθενείς. Αυτό είναι το ισοδύναμο της παρακολούθησης. Η παρακολούθηση είναι απαραίτητη δραστηριότητα σε επικίνδυνα περιβάλλοντα, όπως η εξόρυξη, η κατάδυση, η ορειβασία και ιδιαίτερα σε κάθε είδους στρατιωτικές ενέργειες και ενέργειες ασφαλείας. Όλοι αυτοί οι ευρείες περιοχές εφαρμογής έχουν κοινές απαιτήσεις. Ο βιοϊατρικός αισθητήρας πρέπει να είναι συμπαγής και δεν πρέπει να αναγκάζει τον χρήστη να εγκαταλείψει τη ζώνη άνεσης. Αυτές οι κοινές απαιτήσεις προτείνουν έξυπνα υφάσματα μαζί με την έννοια του wearable [250].

Η έννοια του wearable αντιστοιχεί σε μια συσκευή που συνδέεται πάντα με ένα άτομο, είναι άνετη, εύκολη στην αποθήκευση και χρήση και είναι τόσο διακριτική όσο και τα ρούχα. Τα φορητά συστήματα είναι μάλλον μη περιοριστικές συσκευές που επιτρέπουν στους γιατρούς να ξεπεράσουν τους περιορισμούς της τεχνολογίας εξωτερικών ασθενών και να απαντήσουν στην ανάγκη παρακολούθησης των ανθρώπων για εβδομάδες ή και μήνες. Συνήθως βασίζονται σε ασύρματους αισθητήρες, μικροσκοπικούς αισθητήρες κρυμμένους σε μπαλώματα ή επιδέσμους ή σε αντικείμενα που φοριούνται, όπως ένα δαχτυλίδι ή ένα πουκάμισο. Οι πρόσφατες εξελίξεις στις μικροσκοπικές συσκευές, καθώς και στον τομέα των κινητών υπολογιστών, έχουν ενθαρρύνει μια δραματική αύξηση του ενδιαφέροντος για την τεχνολογία wearable. Οι αισθητήρες και τα φορητά συστήματα έχουν εξελιχθεί σε σημείο που μπορούν να θεωρηθούν έτοιμα για κλινική εφαρμογή. Αυτό οφείλεται όχι

μόνο στην εκπληκτική ανάπτυξη των ερευνητικών προσπαθειών σε αυτόν τον τομέα τα τελευταία χρόνια, αλλά και στον μεγάλο αριθμό εταιρειών που πρόσφατα άρχισαν να επενδύουν επιθετικά στην ανάπτυξη φορητών προϊόντων για κλινικές εφαρμογές. Οι σταθερές τάσεις που δείχνουν αύξηση στη χρήση αυτής της τεχνολογίας υποδηλώνουν ότι τα φορητά συστήματα θα αποτελέσουν σύντομα μέρος των συνηθισμένων κλινικών αξιολογήσεων. Το ενδιαφέρον για φορητά συστήματα πηγάζει από την ανάγκη παρακολούθησης των ασθενών για εκτεταμένες περιόδους. Η τακτική κλινική ή νοσοκομειακή παρακολούθηση των φυσιολογικών συμβάντων, όπως το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) ή η αρτηριακή πίεση, παρέχει μόνο ένα σύντομο παράθυρο στη φυσιολογία του ασθενούς. Οι σταθερές τάσεις που δείχνουν αύξηση στη χρήση αυτής της τεχνολογίας υποδηλώνουν ότι τα φορητά συστήματα θα αποτελέσουν σύντομα μέρος των συνηθισμένων κλινικών αξιολογήσεων. Το ενδιαφέρον για φορητά συστήματα πηγάζει από την ανάγκη παρακολούθησης των ασθενών για εκτεταμένες περιόδους. Η τακτική κλινική ή νοσοκομειακή παρακολούθηση των φυσιολογικών συμβάντων, όπως το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) ή η αρτηριακή πίεση, παρέχει μόνο ένα σύντομο παράθυρο στη φυσιολογία του ασθενούς. Οι σταθερές τάσεις που δείχνουν αύξηση στη χρήση αυτής της τεχνολογίας υποδηλώνουν ότι τα φορητά συστήματα θα αποτελέσουν σύντομα μέρος των συνηθισμένων κλινικών αξιολογήσεων. Το ενδιαφέρον για φορητά συστήματα πηγάζει από την ανάγκη παρακολούθησης των ασθενών για εκτεταμένες περιόδους. Η τακτική κλινική ή νοσοκομειακή παρακολούθηση των φυσιολογικών συμβάντων, όπως το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) ή η αρτηριακή πίεση, παρέχει μόνο ένα σύντομο παράθυρο στη φυσιολογία του ασθενούς.

Οι εφαρμογές παρακολούθησης της υγείας είναι ένας βασικός τομέας στον οποίο τα συστήματα φορητών αισθητήρων έχουν λάβει μεγάλη προσοχή τόσο από τις ερευνητικές κοινότητες όσο και από τη βιομηχανία. Αυτά τα συστήματα εφαρμόζονται από βρέφη έως ηλικιωμένους. Τα φορητά συστήματα παρακολούθησης δεν προορίζονται μόνο για ασθενείς ή άτομα με διαφορετικούς τύπους τραυματισμών. Η παροχή ακριβών πληροφοριών σχετικά με τις δραστηριότητες και τις συμπεριφορές των ανθρώπων (δηλαδή, η αναγνώριση της ανθρώπινης δραστηριότητας) είναι μια σημαντική λειτουργία των φορητών συσκευών με ένα ευρύ φάσμα εφαρμογών: προπόνηση (π.χ. φυσική κατάσταση), βελτιώσεις απόδοσης (π.χ. τένις), ψυχαγωγία, συνεχής επιτήρηση στρατιωτών στον τομέα, παρακολούθηση ατόμων σε κρίσιμα περιβάλλοντα κ.λπ.

Η επιπλέον ευκαιρία ζωής που λαμβάνουμε σήμερα οφείλεται κυρίως στην ιατρική τεχνολογία. Έτσι, υπάρχουν πλέον άνθρωποι που χειρουργούνται με λέιζερ ή επωφελούνται από μεταμοσχεύσεις με τα πιο πολύπλοκα όργανα, συμπεριλαμβανομένης της μεταμόσχευσης εγκεφάλου. Ακόμη και η θεραπεία του καρκίνου και το ξεθώριασμα των καρκινικών κυττάρων φαίνεται να είναι μια επαναστατική ανακάλυψη για την ανθρωπότητα, δεδομένου ότι στο παρελθόν θεωρούνταν σχεδόν αδύνατο να αντιμετωπιστεί.

Σήμερα, η εύρεση λύσεων που είναι όσο το δυνατόν απλούστερες στην εφαρμογή και την ανάπτυξη σε μεγάλη κλίμακα έχει καταστεί προτεραιότητα, δεδομένου ότι ό,τι χρησιμοποιούμε ή φοράμε τώρα έχει έναν ορισμένο βαθμό ενσωματωμένη τεχνολογία. Η ενσωμάτωση ηλεκτρονικών πληροφοριών σε υφαντικές ίνες σημαίνει για εμάς, σήμερα, έξυπνο ρουχισμό. Αυτά τα είδη ένδυσης είναι ευαίσθητα και μπορούν να ανταποκριθούν στις περιβαλλοντικές συνθήκες, αλλά και σε άλλους παράγοντες. Το κύριο χαρακτηριστικό των έξυπνων ρούχων είναι ότι φοριούνται, αλλά και εύκολο να παρακολουθούνται σε πραγματικό χρόνο. Από την άλλη πλευρά, το σύστημα μπορεί να προσαρμοστεί στις συνθήκες του περιβάλλοντος στο οποίο λειτουργεί και μπορεί να ανταποκριθεί, εάν είναι απαραίτητο, σε ορισμένα κίνητρα υπέρ του χρήστη.

Σημαντική για την κατασκευή έξυπνων υλικών, και για να μπορούν να επιτύχουν ένα ευρύ φάσμα έξυπνων λειτουργιών που μπορούν να βρεθούν τόσο σε ευέλικτα όσο και σε άκαμπτα ηλεκτρονικά προϊόντα, είναι η ίδια η συνεργασία μεταξύ του σχεδιασμού κλωστοϋφαντουργίας και των ηλεκτρονικών.

Από τα πιο κοινά σήματα όπως η θερμοκρασία του σώματος, τα περιβαλλοντικά ή βιοϊατρικά χαρακτηριστικά (αλατότητα, υγρασία, μόλυνση) έως τη λήψη σημάτων με τις πιο περίπλοκες λειτουργίες όπως ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ), ΗΚΓ ή ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ), αυτοί οι αισθητήρες μπορούν να χρησιμοποιούνται σε εκτεταμένους τομείς δραστηριότητας και έρευνας. Και εδώ δεν μιλάμε μόνο για ιατρική και κοινωνική βοήθεια, αλλά και για τομείς όπως ο στρατός, ο αθλητισμός ή η αεροδιαστημική βιομηχανία. Αισθητήρες με μικρό μέγεθος και υψηλή πολυπλοκότητα, μπορούμε να πούμε ότι τα κύρια πλεονεκτήματα των έξυπνων ρούχων είναι η ευκολία, η ακρίβεια και η σκοπιμότητα.

Για αυτό, πολλοί επιστήμονες έχουν αρχίσει να αναπτύσσουν όλο και περισσότερο την ιδέα της φορητότητας. Κάπως έτσι άρχισαν να εμφανίζονται τα

έξυπνα ρούχα, ρούχα που μπορούν να προσαρμοστούν σε διαφορετικά περιβάλλοντα και που θα μπορούσαν να παρέχουν πληροφορίες για ορισμένα ιατρικά προβλήματα. Αυτά τα υφάσματα μπορούν να αλληλεπιδράσουν με το περιβάλλον στο οποίο αναπτύσσονται ή με τον χρήστη. Η ηλεκτρονική και ο σχεδιασμός υφασμάτων είναι μια σημαντική συνεργασία για την κατασκευή έξυπνων υλικών που είναι σε θέση να επιτελούν ένα ευρύ φάσμα λειτουργιών που μπορούν να βρεθούν σε ηλεκτρονικά προϊόντα.

Τα έξυπνα ρούχα προσελκύουν όλο και περισσότερο την προσοχή των ερευνητών κυρίως λόγω της ικανότητάς τους να αλληλεπιδρούν με το περιβάλλον στο οποίο βρίσκονται και της ικανότητάς τους να ανταποκρίνονται σε ορισμένα ερεθίσματα. Προσπάθησαν να εισαγάγουν όσο το δυνατόν περισσότερους αισθητήρες στους ιστούς προκειμένου να παρακολουθούν όλο και περισσότερες φυσιολογικές παραμέτρους και να διευρύνουν την ερευνητική περιοχή σε αυτό το πεδίο. Τα «έξυπνα κλωστοϋφαντουργικά προϊόντα» έχουν υψηλό βαθμό ευφυΐας και μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις ομάδες ως εξής: παθητικά ευφυή κλωστοϋφαντουργικά προϊόντα που χρησιμοποιούν μόνο αισθητήρες για την αίσθηση του περιβάλλοντος ανάπτυξης και του χρήστη, ενεργά ευφυή υφάσματα που ενσωματώνουν λειτουργίες ενεργοποίησης και συσκευές ανίχνευσης, αλλά που μπορεί να αντιδρούν σε περιβαλλοντικά ερεθίσματα, και πολύ έξυπνα υφάσματα που είναι σε θέση να αντιλαμβάνονται, να αντιδρούν και να προσαρμόζουν τις ιδιότητές τους στις περιβαλλοντικές συνθήκες.

Στα παθητικά ευφυή υφάσματα, οι αισθητήρες είναι ένα σύστημα ανίχνευσης σήματος. Τα τελευταία χρόνια, τα κλωστοϋφαντουργικά προϊόντα έχουν γίνει μια ολοένα και πιο δημοφιλής πλατφόρμα για την ενσωμάτωση του πλήθους αισθητήρων που τους παρέχουν ενεργητική ή παθητική λειτουργικότητα. Ταυτόχρονα, δημιουργήθηκαν βιονικά χέρια ή γάντια για να ανιχνεύουν τη θέση του χεριού και να αναγνωρίζουν τη γλώσσα των χειρονομιών, παντελόνια που παρακολουθούν την κίνηση των κάτω άκρων ή διάφορα ρούχα και αξεσουάρ που βοηθούν στην καταγραφή του ΗΚΓ, ΗΜΓ, αναπνευστική δραστηριότητα (αναπνευστικός ρυθμός), ή ΗΕΓ.

Η υγειονομική περίθαλψη, ο στρατός, η αεροδιαστημική και ο αθλητισμός είναι μόνο μερικοί από τους τομείς στους οποίους έχουν εμπλακεί πολύ τα έξυπνα κλωστοϋφαντουργικά προϊόντα τελευταία. Προκειμένου να διασφαλιστεί μια καλύτερη ανθρώπινη ζωή, αλλά και να αυξηθεί ο ρυθμός ζωής, αυτοί οι τομείς έχουν

αναπτυχθεί πολύ, φτάνοντας να συνδυάζουν πολύ καλά τόσο τη σχεδίαση όσο και τα ηλεκτρονικά.

Αυτή η ενότητα παρουσιάζει ένα έξυπνο σύστημα ρούχων σχεδιασμένο ως IoT συσκευή. Αυτή η συσκευή συνδέεται σε μια υπηρεσία cloud Internet για ανταλλαγή δεδομένων. Το smartphone ή ο προσωπικός υπολογιστής λειτουργεί ως ενδιάμεσο λογισμικό για την αλληλεπίδραση μεταξύ της εφαρμογής και του Διαδικτύου (σύννεφο) και των έξυπνων ρούχων.

Το έξυπνο σύστημα ρούχων διαθέτει μια σειρά χωρητικών αισθητήρων που παρακολουθούν τη θέση και τις κινήσεις του κεφαλιού, όπως ανάλυση του τρόμου του κεφαλιού ατόμων με νευρολογικές διαταραχές, σύστημα επαυξημένης πραγματικότητας (οι συνθετικές εικόνες χαρτογραφούνται από το παγκόσμιο σύστημα συντεταγμένων στο σύστημα συντεταγμένων κράνους)—με πολλές εφαρμογές στον στρατό, τη βιοϊατρική και τη βιομηχανία ψυχαγωγίας, πλοηγέσιμο μενού χωρίς χέρια κ.λπ.

Η αρχή λειτουργίας των λύσεων χωρητικής ανίχνευσης βασίζεται στην αλληλεπίδραση μεταξύ των γραμμών ηλεκτρικού πεδίου που παράγονται από τον χωρητικό αισθητήρα και των αντικειμένων που βρίσκονται κοντά του.

Τα πλεονεκτήματα αυτού του συστήματος που παρουσιάζονται σε αυτό το άρθρο είναι η χαμηλή ισχύς, ο υψηλός θόρυβος, η ατρωσία υψηλής ευαισθησίας, το μικρό μέγεθος, η υψηλή ευελιξία και πολλά άλλα. Είναι μια συσκευή IoT που μπορεί να ενσωματωθεί στο τελικό προϊόν πολύ εύκολα.

Οι Suh et al. κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το μεγαλύτερο πλεονέκτημα των φορητών συστημάτων παρακολούθησης της υγείας σε πραγματικό χρόνο είναι δυνατό μόνο εάν εισάγουμε τον αισθητήρα σε ρούχα ή αξεσουάρ [251]. Η τεχνική ανάλυση των φυσιολογικών σημάτων που συλλαμβάνονται από τους αισθητήρες πραγματοποιείται από μικρά ηλεκτρονικά έξω από τα ρούχα. Αυτά τα ηλεκτρονικά προϊόντα μπορούν να παρέχουν τα δεδομένα υγείας ενός καθορισμένου ατόμου ή ιδρύματος —νοσοκομείων ή εκπαιδευτικού προσωπικού— εξ αποστάσεως μέσω ασύρματης επικοινωνίας.

Οι αισθητήρες υφασμάτων δημιουργούνται με την ενσωμάτωση αγώγιμων υλικών σε υφαντικές κατασκευές. Το ασήμι έχει χρησιμοποιηθεί συχνότερα σε αισθητήρες κλωστοϋφαντουργίας, αν και υπάρχουν διαθέσιμα άλλα αγώγιμα υλικά, όπως ο χρυσός, ο χαλκός και ο ανοξείδωτος χάλυβας. Τα αγώγιμα υλικά συνδυάζονται με μη αγώγιμα συστατικά, τα οποία είναι πολυμερή. Στα παρακάτω παραδείγματα

βρίσκουμε ορισμένες εφαρμογές της υγείας στο σπίτι που κυκλοφορούν ήδη στην αγορά.

Το LifeShirt (από VivoMetrics Inc., Ventura, Ηνωμένες Πολιτείες) είναι ένα από τα αρχικά μοντέλα χρήσης συστημάτων παρακολούθησης της υγείας, που εισήχθη στην αγορά στις αρχές της δεκαετίας του 2000. Το σύστημα περιλαμβάνει ρούχα, φορητή συσκευή και λογισμικό ανάλυσης που βασίζεται σε υπολογιστή [252]. Τα ρούχα, με τη μορφή γιλέκου ή ιμάντα στο στήθος, παρακολουθούν συνεχώς το ΗΚΓ, την αναπνοή, τη δραστηριότητα και τη στάση του σώματος. Το σήμα ΗΚΓ παραδοσιακά ανιχνεύεται από τους σωλήνες ΗΚΓ που εισάγονται μέσω των σχισμών στο γιλέκο. Τα αναπνευστικά δεδομένα μετρώνται με RIP. Ένα ημιτονοειδές νήμα υφαίνεται σε πλεκτά υφάσματα υψηλού μήκους Lycra και φοριέται γύρω από το στήθος και την κοιλιά. Ένα επιταχυνσιόμετρο δύο αξόνων είναι ενσωματωμένο στο κέντρο μπροστά από το γιλέκο και καταγράφει τη στάση του ατόμου και το επίπεδο δραστηριότητας. Αυτοί οι αισθητήρες συνδέονται με τη φορητή συσκευή, η οποία καταγράφει, κρυπτογραφεί και ανεβάζει δεδομένα στη βάση δεδομένων Vivologic για ανάλυση.

Το σύστημα έχει χρησιμοποιηθεί σε κορυφαία ερευνητικά ιδρύματα, ιατρικές σχολές και νοσοκομεία για κλινικές ή ερευνητικές εφαρμογές. Συγκεκριμένα, έχει εφαρμοστεί ενεργά για την παρακολούθηση διαφόρων τύπων υπνικής άπνοιας.

Στο φορητό σύστημα Smartex [253], τα ηλεκτρόδια ΗΚΓ δημιουργήθηκαν πλέκοντας αγώγιμα σύρματα σε συμβατικό πλέξιμο υφασμάτων. Τα αγώγιμα σύρματα περιλάμβαναν δύο σύρματα από ανοξείδωτο χάλυβα στριμμένα γύρω από ένα μη αγώγιμο πυρηνικό σύρμα. Με μια πλεκτή δομή δύο στρωμάτων, τα ηλεκτρόδια θα μπορούσαν να απομονωθούν από το εξωτερικό περιβάλλον. Για να βελτιωθεί η ποιότητα του σήματος, μια υδρογέλη μεμβράνης κάλυψε την τραχιά επιφάνεια του ηλεκτροδίου και ένα μεγαλύτερο ποσοστό ελαστομερούς ενσωματώθηκε στη βάση. Οι αναπνευστικοί αισθητήρες κατασκευάστηκαν από πιεζοαντιστατικά νήματα, τα οποία ήταν πλεγμένα με ύφασμα Lycra επικαλυμμένο με ανθρακονάτο. Ήταν ένα τριαξονικό επιταχυνσιόμετρο ενσωματωμένο σε δομημένο πλεκτό για την παρακολούθηση της στάσης και της κίνησης του χρήστη.

Ένα άλλο παράδειγμα έξυπνου συστήματος ανίχνευσης περιγράφεται στην εργασία «Μέθοδος τμηματοποίησης βάδισης με χρήση συστήματος πελματιαίας πίεσης/μέτρησης με προσαρμοσμένους/χωρητικούς αισθητήρες» [254]. Λένε ότι τα τελευταία χρόνια υπάρχει τεράστιο ενδιαφέρον για χαμηλού κόστους σχεδιασμό

φορητών συσκευών για τη μέτρηση και την παρακολούθηση της ανθρώπινης κίνησης με άνετο τρόπο για τον ασθενή, με υψηλή ικανότητα μέτρησης σε διαφορετικά περιβάλλοντα (χωρίς περιορισμούς). Αυτές οι φορητές συσκευές πρέπει να εκτελούν γρήγορη και εύκολη ανάλυση της ανθρώπινης κίνησης με βάση αντικειμενικές και επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. Οι φορητές συσκευές μπορούν επίσης να επωφεληθούν από περιπτώσεις όπου η ασθένεια απαιτεί συνεχή παρακολούθηση κατά τις καθημερινές συνθήκες διαβίωσης και μεγαλύτερες χρονικές περιόδους για την εκτέλεση της ανάλυσης.

Τις τελευταίες δεκαετίες, το ενδιαφέρον για φορητές συσκευές έχει αυξηθεί σημαντικά, γεγονός που οδήγησε στην ανάπτυξη απλών και ισχυρών συσκευών ικανών να καταγράφουν αντικειμενικούς δείκτες δεδομένων από αναλύσεις ανθρώπινης βάδισης. Οι εφαρμογές έξυπνων παπουτσιών είναι φορητές συσκευές που μπορούν να μετρήσουν την πελματιαία πίεση μέσα στο παπούτσι, καθιστώντας δυνατή τη λήψη ακριβών μετρήσεων. Αυτά τα συστήματα επιτρέπουν τη μέτρηση της δυναμικής πίεσης ενώ ο φορέας κινείται, καταγράφει δεδομένα, εκτελεί ανάλυση σε πραγματικό χρόνο και μεταδίδει πληροφορίες χρησιμοποιώντας ασύρματη επικοινωνία μέσω πρωτοκόλλων όπως τα πρότυπα Bluetooth ή WiFi. Μέχρι στιγμής, οι συσκευές που είναι διαθέσιμες με αυτές τις δυνατότητες ήταν πολύ ακριβές (τιμές άνω των 10.000 \$). Επιπλέον, οι συσκευές που διατίθενται στο εμπόριο δεν είναι επαρκώς μικροσκοπικές,

Έτσι, προτείνουν ένα νέο σύστημα ενσωματωμένο σε παπούτσια που αποτελείται από ένα παπούτσι με όργανα με εσωτερική σόλα με προσαρμοσμένους χωρητικούς αισθητήρες πίεσης, ικανούς να εκτελούν αυτοματοποιημένη κατάτμηση και ανάλυση ανθρώπινου βαδίσματος. Οι αισθητήρες τοποθετούνται στα πιο ανατομικά αντιπροσωπευτικά σημεία του ποδιού. Το προτεινόμενο σύστημα ενσωματώνει όλα τα ηλεκτρονικά εξαρτήματα στη σόλα, καθιστώντας το σύστημα άνετο και εύκολο στη χρήση. Αυτά τα εργαλεία επιτρέπουν ανάλυση υψηλής ακρίβειας και βοηθούν στη διάγνωση ασθενειών όπως η νόσος του Πάρκινσον, η εγκεφαλική παράλυση, σκλήρυνση κατά πλάκας και εγκεφαλικό. Αυτό είναι ένα άλλο καλό παράδειγμα ενός συστήματος που μπορεί να χρησιμοποιηθεί με επιτυχία ως σύστημα υγειονομικής περίθαλψης στο σπίτι και μπορεί να αυξήσει την αποτελεσματικότητα του συστήματος ιατρικής περίθαλψης κατά τη διάρκεια μιας πανδημίας όπως η COVID-19.

Μια άλλη εφαρμογή που είναι κατάλληλη για το έξυπνο σύστημα ανίχνευσης υγείας στο σπίτι είναι μια εφαρμογή της οποίας ο κύριος στόχος είναι η διάγνωση της νόσου του Πάρκινσον. Σήμερα, η λήψη βιοϊατρικών πληροφοριών από το δέρμα και η μετάδοσή τους μέσω του ίδιου μηχανισμού έχουν γίνει τομείς ενδιαφέροντος και η διευκόλυνση της πρόσβασης σε αυτόν τον τύπο συσκευής γίνεται όλο και πιο ζωτικής σημασίας. Το άρθρο παρουσιάζει τη σημασία της σύλληψης των βιοϊατρικών πληροφοριών από το δέρμα χρησιμοποιώντας διαψηφιακούς αισθητήρες ενσωματωμένους στο ύφασμα και τη μετάδοση αυτών των πληροφοριών σε μια έξυπνη συσκευή. μια εφαρμογή που θα διευκολύνει μια σειρά άλλων εφαρμογών, τόσο στον ιατρικό τομέα (παρακολούθηση μωρών, άτομα με υψηλό κίνδυνο καρδιακών παθήσεων) όσο και σε άλλους τομείς, αλλά είναι εξαιρετικά κατάλληλη για παρακολούθηση της υγείας στο σπίτι κατά τη διάρκεια πανδημιών.

Η εφαρμογή αναπτύχθηκε ειδικά για άτομα με κίνδυνο ασθενειών των οποίων η κύρια κατάσταση είναι ο τρόμος της κεφαλής (νόσος Πάρκινσον). Ο τρόμος είναι μυϊκή κίνηση που εμφανίζεται ακούσια σε ορισμένες περιοχές του σώματος. Συνήθως, ο τρόμος επηρεάζει τα άνω άκρα και το κεφάλι, αλλά αυτό δεν είναι κανόνας. Για την ανίχνευση τρόμου της κεφαλής, σε αυτήν την εφαρμογή ένα δίκτυο χωρητικών διαψηφιακών και οπτικών αισθητήρων ήταν ενσωματωμένο στο γιακά ενός παλτού που παρακολουθεί τις κινήσεις του κεφαλιού του χρήστη.

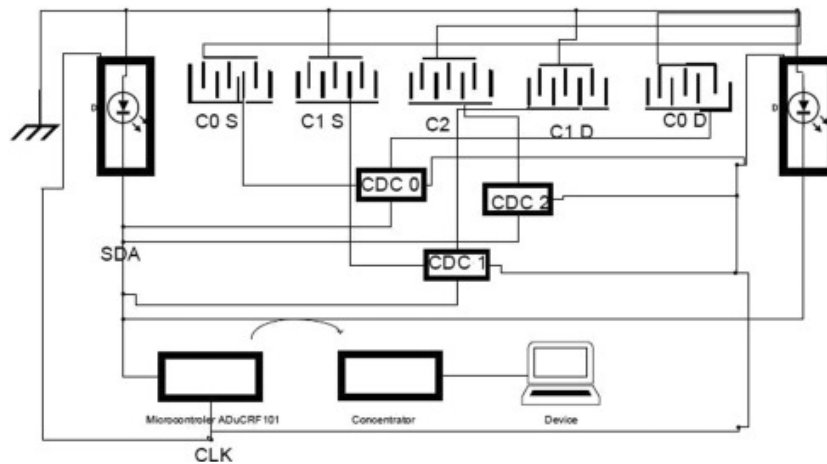
Η αρχή του διαψηφιακού αισθητήρα (Εικόνα 27) ακολουθεί τον κανόνα της χρήσης δύο πυκνωτών με παράλληλες πλάκες ως οπλισμούς, όπου τα ηλεκτρόδια ανοίγουν για να εξασφαλίσουν πρόσβαση στη μία πλευρά του εκτεθειμένου υλικού. Ο αισθητήρας συμπεριφέρεται σαν πυκνωτής του οποίου η χωρητική αντίδραση γίνεται συνάρτηση συστήματος. Επειδή τα ηλεκτρόδια ενός διαψηφιακού αισθητήρα είναι ομοεπίπεδα, η μετρούμενη χωρητικότητα θα δώσει υψηλή αναλογία σήματος προς θόρυβο. Για να αποκτήσετε ένα ισχυρό σήμα, το μοτίβο ηλεκτροδίων του διαψηφιακού αισθητήρα μπορεί να επαναληφθεί πολλές φορές. [249, σ. 11]



Εικόνα 26: Μοντέλο διαψηφιακού αισθητήρα.[249]

Για τη δημιουργία του πειραματικού μοντέλου χρησιμοποιήθηκε μια αγωγίμη ηλεκτρική ταινία με τη λωρίδα από λεπτό χαλκό, άρα εξαιρετικά εύκαμπτη και η οποία

μπορεί να πάρει σχεδόν οποιοδήποτε σχήμα. Η ταινία μπορεί να μεταφέρει ηλεκτρισμό ακριβώς όπως ένα καλώδιο και έχει επίσης μια ηλεκτρικά αγωγίμη κόλλα στο πίσω μέρος, αλλά δεν μπορεί να μεταφέρει σημαντικό ηλεκτρικό ρεύμα (Εικόνα 28) [249].

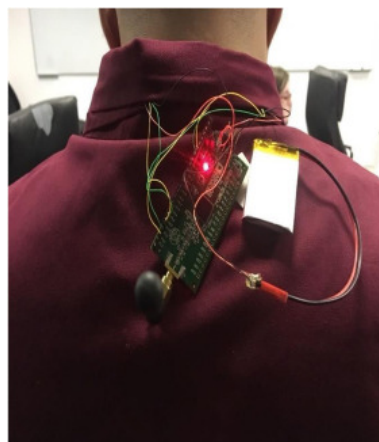


Εικόνα 27: Μπλοκ διάγραμμα δικτύου αισθητήρων (C0 S/D, αριστερός/δεξιός χωρητικός αισθητήρας, CDC, χωρητικός ψηφιακός μετατροπέας, D1, D2, οπτικοί αισθητήρες). [249]

Μετά τη βαθμονόμηση των αισθητήρων, προετοιμάστηκαν για εισαγωγή στο γιακά του ενδύματος, όπου επαναλήφθηκαν οι δοκιμές απόκτησης δεδομένων, αυτή τη φορά το ρούχο φορέθηκε από διαφορετικά άτομα (Εικόνα 29 & 30).



Εικόνα 28: Εισαγωγή του διαηλεκτρικού χωρητικού δικτύου αισθητήρων στο παλτό. [249]



Εικόνα 29: Δίκτυο αισθητήρων τοποθετημένο στο κολάρο έτοιμο για δοκιμές. [249]

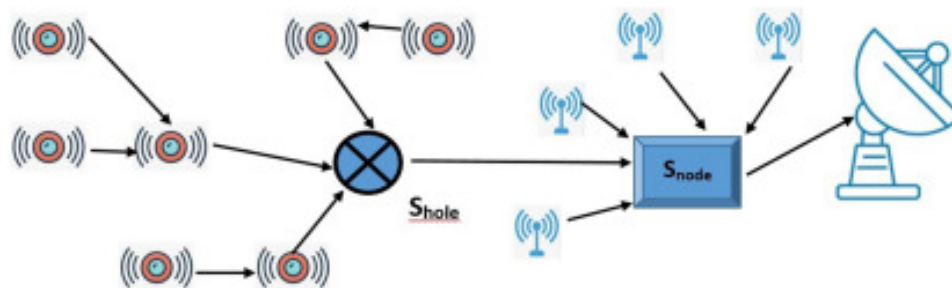
Καθώς η πανδημία COVID-19 έχει περιορίσει την κινητικότητα των ανθρώπων, όλες οι παραπάνω εφαρμογές είναι κατάλληλες ως φορητά και τηλεκατευθυνόμενα συστήματα για την κατάσταση της υγείας στο σπίτι.

Τα Ασύρματα Δίκτυα Περιοχής Σώματος (WBAN) για εφαρμογές Υγείας αναφέρθηκαν [255]–[257] και μπορεί να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή για την ασφάλεια WBAN. Μετά την εισαγωγή του δικτύου ανίχνευσης, η μεγαλύτερη πρόκληση όλων για το Ασύρματο Δίκτυο Φροντίδας Υγείας της Περιοχής Σώματος ήταν η επίθεση μαύρης τρύπας και βύθισης. Τα πακέτα δεδομένων που μεταδόθηκαν από τους αναπτυγμένους κόμβους αισθητήρων έλκονταν από τον κόμβο οπής βύθισης ή μαύρης τρύπας. Με αυτόν τον τρόπο έλκονταν από το συντομότερο μονοπάτι. Το πιο δύσκολο έργο για τον εντοπισμό για τους ερευνητές ήταν το γεγονός ότι πρέπει να είναι πολύ ακριβές [258]. Όπως γνωρίζουμε, μικρές παραλλαγές στην ιατρική μπορεί να δημιουργήσουν σοβαρή ασθένεια στην πράξη. Αυτό οδήγησε σε ένα υβριδικό πλαίσιο ανίχνευσης για την επίθεση, μόνο με την εφαρμογή του Proportional Coinciding Score (PCS) και επίσης ενός MK-means, που είναι μια πολύ γνωστή τεχνική μηχανικής μάθησης για να αυξήσει την ακρίβεια ανίχνευσης επίθεσης και να μειώσει τις υπολογιστικές δυσκολίες. Όλα αυτά δίνουν λύσεις για καρδιακά ή αναπνευστικά προβλήματα [259].

Πρώτα απ' όλα, μείωσαν τις συγκεντρωμένες δυνατότητες δεδομένων εκπαίδευσης. Αυτό έγινε μέσω της προεπεξεργασίας δεδομένων σε PCS. Περαιτέρω, προηγήθηκε η εκπαίδευση των δεδομένων. Αυτό σημαίνει ότι τα προεπεξεργασμένα χαρακτηριστικά αποστέλλονται στον αλγόριθμο MK-Means και προωθείται η ταξινόμηση. Το σύστημα ανίχνευσης εισβολής έδωσε ορισμένα μέτρα ανίχνευσης επιθέσεων, δηλαδή τον αριθμό των πακέτων δεδομένων που ελήφθησαν και προσδιορίζονται από τον αλγόριθμο MK-means. Ο τύπος της επίθεσης αντιπροσωπεύεται από το προκύπτον ψηφίο (δηλαδή, επίθεση από τρύπα βύθισης ή μαύρη τρύπα). Η μετάδοση δεδομένων σταματά το δίκτυο κάθε φορά που συλλαμβάνεται η επίθεση με οπή ή μαύρη τρύπα. Το πλαίσιο MK-means αποδίδει υψηλή ακρίβεια ανίχνευσης με πολύ χαμηλότερο ρυθμό απώλειας πακέτων και επιβάρυνση επικοινωνίας, επιπλέον της μειωμένης καθυστέρησης από άκρο σε άκρο στο δίκτυο, και έτσι βελτιώνει την ακρίβεια των βιοϊατρικών δεδομένων.

Με βάση την υπάρχουσα διαδρομή, ο κόμβος καταβόθρας επιχειρεί να προσκαλέσει το ρεύμα κυκλοφορίας μέσω μιας συγκεκριμένης περιοχής. Οι άλλοι κόμβοι μέσα στο δίκτυο χρησιμοποιούν αυτή τη διαδρομή κακόβουλου κόμβου και

ανταλλάσσουν τα δεδομένα τους. Η επίθεση με οπή βύθισης δημιουργεί εύκολα έναν τρόπο για άλλα είδη επιθέσεων, όπως η γκριζα τρύπα, η μαύρη τρύπα ή άλλες, κυρίως επειδή η εξάρτηση επικοινωνίας για τους επηρεαζόμενους κόμβους γίνεται μέσω αυτού του κακόβουλου κόμβου. Η Εικόνα 31 δείχνει το μοντέλο επίθεσης οπής βύθισης.



Εικόνα 30: Επίθεση σε τρύπα από καταβόθρα. [258]

4.11 Η τηλεαποκατάσταση ως λύση εξ αποστάσεως κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19

Η πανδημία του COVID-19 περιόρισε την κινητικότητα του πληθυσμού, αλλά και την αλληλεπίδραση μεταξύ των ανθρώπων. Όλα τα δημόσια τμήματα έχουν πληγεί. Σε αυτό το χρονικό διάστημα, πολλοί άνθρωποι απέφευγαν οποιαδήποτε υπαίθρια δραστηριότητα, αλλά και η δραστηριότητα των γιατρών και των νοσοκομείων έχει περιοριστεί. Έπρεπε να θεραπεύσουν και να παρακολουθούν τους ασθενείς με τον νέο κορωνοϊό αλλά και τους άλλους ασθενείς.[248]

Η αποκατάσταση περιγράφει μια σειρά από απαντήσεις στην αναπηρία, από παρεμβάσεις έως τη βελτίωση της λειτουργίας του σώματος έως πιο ολοκληρωμένα μέτρα που έχουν σχεδιαστεί για την προώθηση της ένταξης για όλους μας, συμπεριλαμβανομένου του ηλικιωμένου πληθυσμού. Όσον αφορά τα άτομα που επηρεάζονται από κινητικές αναπηρίες, για την ανάκτηση των κινητικών ικανοτήτων εφαρμόζονται καλύτερα οι μέθοδοι φυσικοθεραπείας. Οι ηλικιωμένοι είναι η πιο πληγείσα ομάδα πληθυσμού από κινητικές αναπηρίες, από την εκτέλεση απλών καθημερινών εργασιών όπως το σήκωμα ενός αντικειμένου, το φαγητό μόνοι ή ακόμα και το ντύσιμο. Τέτοιες συνέπειες μπορεί να περιορίσουν τις προσωπικές δραστηριότητες και να αποτρέψουν την πλήρη συμμετοχή των ηλικιωμένων στην κοινότητα, η οποία γενικά επηρεάζει την ευημερία αυτής της ομάδας πληθυσμού. Αλλά αυτό είναι απλώς ένα παράδειγμα. Κατά τη διάρκεια της πρώτης φάσης της πανδημίας του ιού COVID-19, μεγάλος αριθμός ανθρώπων έχει κλειδωθεί στα σπίτια τους. Δεν υπάρχει διαθέσιμη ιατρική υπηρεσία για όσους έχουν ανάγκη, ούτε μετακίνηση για

Οι τεχνολογίες εικονικής πραγματικότητας και επαυξημένης πραγματικότητας μπορούν να προσφέρουν νέες εμπειρίες στους χρήστες κατά τη διάρκεια προπονήσεων φυσικής αποκατάστασης και νέες μεθόδους τηλεαποκατάστασης για να βοηθήσουν τους γιατρούς να αυξήσουν τη δέσμευση για βελτιωμένα σωματικά αποτελέσματα. Αυτές οι σχετικά νέες τεχνολογίες μπορούν να αποτελέσουν ένα καλό σημείο εκκίνησης για την ανάπτυξη νέων υπηρεσιών που μπορούν να οριστούν ως «Φυσικοθεραπεία στο σπίτι» ή «Απομακρυσμένη Φυσικοθεραπεία». Τα σοβαρά παιχνίδια VR και AR που αναπτύχθηκαν μπορούν να βοηθήσουν και να συμπληρώσουν την τακτική εκπαίδευση σε κλινικές, όπου χρησιμοποιείται συνήθως μηχανικός εξοπλισμός [257].

Ένα πλεονέκτημα αυτών των μεθόδων τηλεαποκατάστασης είναι η δυνατότητα προγραμματισμού του σεναρίου σοβαρού παιχνιδιού AR ή VR σύμφωνα με τον τύπο και τη δυσκολία των εργασιών αποκατάστασης που σχετίζονται με τα θεραπευτικά σχέδια. Αυτά τα καθήκοντα μπορούν να επιβληθούν από τους φυσιοθεραπευτές σε συμπληρωματικό τρόπο με τις κλασικές μεθόδους φυσικής αποκατάστασης για μια περίοδο αρκετών εβδομάδων ή μηνών και το αποτέλεσμα του συμμετέχοντος μπορεί να αξιολογηθεί λαμβάνοντας υπόψη την πλήρη ψηφιοποίηση των υπηρεσιών ανεξάρτητης VR ή AR.

Η φορητή διεπαφή [255] υλοποιείται από στοιχεία υλικού και λογισμικού ενός πλαισίου φυσικοθεραπείας VR που υποστηρίζει εξαιρετικά διαδραστικά θεραπευτικά παιχνίδια σε σενάρια VR. Μια ιδιαίτερη περίπτωση που μπορεί να αναφερθεί είναι η χρήση έξυπνων γαντιών που διασφαλίζουν την αξιολόγηση της φυσικής αποκατάστασης του άνω άκρου. Η πλοήγηση σε ένα σενάριο VR είναι δυνατή λαμβάνοντας υπόψη τη χρήση τρισδιάστατου IMU τοποθετημένου σε κεφαλόδεσμο. Οι πληροφορίες IMU μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση της στάσης του χρήστη κατά τη διάρκεια των συνεδριών του θεραπευτικού παιχνιδιού. Αυτό το σύστημα παρέχει μετρήσεις αξιολόγησης της αποκατάστασης του ασθενούς που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εξαγωγή των αποτελεσμάτων φυσικής αποκατάστασης.

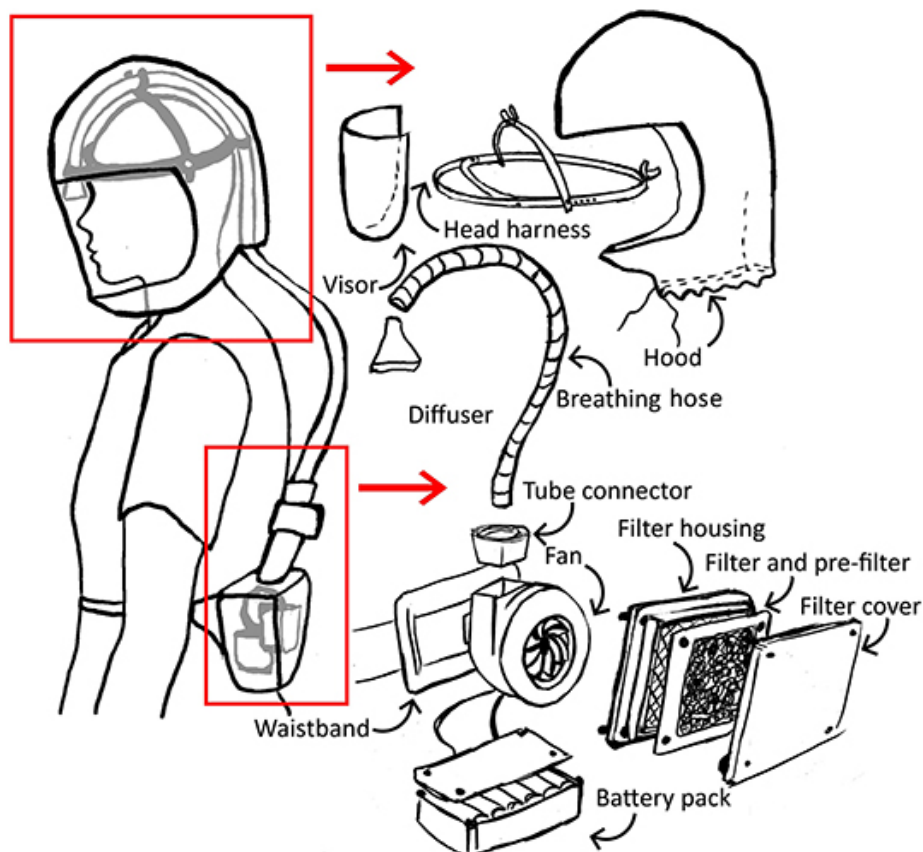
Το παραπάνω πλαίσιο που παρουσιάζεται χαρακτηρίζεται από ένα σύνολο τεσσάρων μπλοκ που περιλαμβάνει στοιχεία υλικού και λογισμικού. Το πλαίσιο εξασφαλίζει στον ασθενή πρόσβαση σε ένα σύνολο σοβαρών θεραπευτικών παιχνιδιών που χαρακτηρίζονται από φυσική αλληλεπίδραση με χρήση των ανεπτυγμένων φορητών συσκευών και σεναρίων VR.

4.12 Προσωπικός αναπνευστήρας για το υγειονομικό προσωπικό

Για την αντιμετώπιση των ελλείψεων στη διαθεσιμότητα ΜΑΠ, αναπτύχθηκε ένα απλό PAPR κατασκευασμένο από φθηνά και ευρέως διαθέσιμα εξαρτήματα. Το πρωτότυπο έχει λίγα βήματα κατασκευής, έτσι ώστε οι παράγωγες εκδόσεις να μπορούν να αναπτυχθούν για χρήση σε ρυθμίσεις χαμηλών πόρων με μικρές τροποποιήσεις για την προστασία των εργαζομένων στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης κατά την πανδημία COVID-19 [261].

4.12.1 Μεθοδολογία

Η αρχική ιδέα για έναν απλό αναπνευστήρα περιελάμβανε ένα φίλτρο, έναν ανεμιστήρα και ένα τροφοδοτικό που φοριούνται σε μια συσκευασία ζώνης, με αέρα που διοχετεύεται από έναν αναπνευστικό σωλήνα στην πλεξούδα κεφαλής, μέσα σε μια κλειστή, χαλαρή κουκούλα με γείσο (Εικόνα 32).



Εικόνα 31: Σκιαγραφημένο διάγραμμα συστήματος για έναν απλό ηλεκτρικό αναπνευστήρα καθαρισμού αέρα (PAPR).[261]

Το κλινικό προσωπικό του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Southampton NHS Foundation Trust, UK, παρείχε την αρχική περιγραφή των αναγκών του χρήστη για έναν αναπνευστήρα PAPR που έχει σχεδιαστεί για να αντικαθιστά τις μάσκες FFP3 και τις χειρουργικές μάσκες, με ικανότητα προστασίας της αναπνοής και των σταγονιδίων από πιτσίλισμα σύμφωνα με το Πρότυπο του BS EN12941. Η αρχική σύντομη σχεδίαση πρότεινε να κατασκευαστεί ο αναπνευστήρας από φθηνά και ευρέως διαθέσιμα εξαρτήματα, για την αντιμετώπιση προβλημάτων της εφοδιαστικής αλυσίδας με εμπορικές συσκευές. Έπρεπε να φοριέται άνετα για 8 ώρες με ένα διάλειμμα και να είναι σταθερό κατά τη χρήση, συμπεριλαμβανομένου του περπατήματος στο νοσοκομείο, της κάμψης και της εκτέλεσης καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης (ΚΑΡΠΑ). Η κουκούλα και το γείσο χρειάζονται για να παρέχουν πλήρη όραση στον χρήστη και να ελαχιστοποιούν την ακοή, καθώς και να παρέχουν στους ασθενείς και τους συναδέλφους πλήρη ορατότητα προσώπου. Ο αναπνευστήρας έπρεπε να είναι επαναχρησιμοποιήσιμος κατά τη διάρκεια της πανδημίας, για ελάχιστη περίοδο 6 μηνών, και να απολυμαίνεται και να καθαρίζεται εύκολα. Πρακτικά, χρειαζόταν να φορεθεί και να αφαιρεθεί εύκολα («ντύνεται και βγαίνει»), ενδεχομένως με έναν βοηθό. Τα εξαρτήματα θα πρέπει ιδανικά να είναι χαμηλού προφίλ, για να αποφευχθεί το σφίξιμο στον περιβάλλοντα εξοπλισμό και η μονάδα που είναι τοποθετημένη στη ζώνη φοριέται πάνω από ιατρικά ρούχα που «τριβούν» αλλά κάτω από φόρεμα ή ποδιά με μπροστινή φόρτωση και καλυμμένη με κάλυμμα ή κάλυμμα που μπορεί να καθαριστεί. Οι συνεισφέροντες σε αυτές τις απαιτήσεις περιελάμβαναν προσωπικό με εμπειρία στη χρήση άλλων εμπορικά διαθέσιμων συσκευών PAPR, και επομένως αντιπροσωπεύουν τις ειδικές απαιτήσεις μιας συσκευής PAPR για εργαζόμενους στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης κατά την πανδημία COVID-19. Μόνο μερικές από αυτές τις απαιτήσεις εκφράζονται στο γενικό πρότυπο PAPR (και επομένως αντιπροσωπεύουν τις ειδικές απαιτήσεις μιας συσκευής PAPR για τους εργαζόμενους στον τομέα της υγείας κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19. Μόνο μερικές από αυτές τις απαιτήσεις εκφράζονται στο γενικό πρότυπο PAPR (και επομένως αντιπροσωπεύουν τις ειδικές απαιτήσεις μιας συσκευής PAPR για τους εργαζόμενους στον τομέα της υγείας κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19. Μόνο μερικές από αυτές τις απαιτήσεις εκφράζονται στο γενικό πρότυπο PAPR.

Αυτές οι ανάγκες των χρηστών στη συνέχεια μεταφράστηκαν στις τεχνικές προδιαγραφές που εκφράζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: Ανοιχτές Προδιαγραφές PerSo. [261]

Component	Description & example embodiment
Waterproofing/Cleaning	<ul style="list-style-type: none"> • System must be water resistant and tolerant to common cleaning agents, such as 1,000 ppm chlorine, for example by spraying a cloth with solution and wiping down. • Estimated Ingress Protection target of IP-65 or IP-67.
Filter & housing	<ul style="list-style-type: none"> • High-Efficiency Particulate Air (HEPA) filter (18), ideally H13 or H14; potentially sourced from a vacuum cleaner, dehumidifier or equivalent. • Prefilter for large particles to maximize HEPA lifetime. • Robust protective cover to avoid mechanical damage, puncture and moisture ingress during cleaning.
Blower	<ul style="list-style-type: none"> • Centrifugal fan delivering >170 l/min (19) at the system backpressure, depending on choice of filter, breathing hose and tubing in headgear. Ideally medical grade.
Power supply	<ul style="list-style-type: none"> • Rechargeable batteries or battery pack. • Minimum 4 h runtime, ideally >12 h. • On/off switch, protected for cleaning and to avoid accidental power-off. • A low-power warning with >15 min runtime.
Blower unit housing and waist band or backpack	<ul style="list-style-type: none"> • Airtight assembly to mount filters to fan; runner's belt bag or backpack. • Covered using a cleanable or disposable cowl.
Breathing hose	<ul style="list-style-type: none"> • Low mass and high flexibility to provide minimal impedance to head movements and strain on neck muscles. • Either cut to length for user or length-adjustable. • Ideally medical grade material e.g., polyurethane, PVC. • Typical inner diameter 25–32 mm.
Connectors	<ul style="list-style-type: none"> • Screw or bayonet type; potentially with internal helix matching thread formed by reinforcement on breathing hose. • Ideally universal connection between blower unit and breathing hose so blower unit can be exchanged between users between shifts after appropriate decontamination.
Head harness	<ul style="list-style-type: none"> • Comfortable use for an 8 h shift, avoiding direct contact with facial skin. • Adjustable to different head sizes and shapes. • Supporting breathing hose. • Easily attachable and removable mounting of hood.
Hood	<ul style="list-style-type: none"> • Hydrophobic material, (e.g., Tyvek, Vent3 polypropylene breather membrane). • Latex-free. • Taped or stitched transparent polymer visor (e.g., PVC, polycarbonate), optically clear and resistant to fogging or creasing. • Designed for single-user, with label showing user's name and role to aid identification. • For a PAPR device, the hood, face/neck seal and tube connector do not need to be air-tight, as the clean airflow and positive pressure prevents ingress of particles.

4.12.2 Υποψήφιοι τύποι εξαρτημάτων

Οι λόγοι για την επιλογή εξαρτημάτων παρέχονται παρακάτω, αν και τα διαθέσιμα προϊόντα ενδέχεται να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των ρυθμίσεων και των προϋπολογισμών. Τα βασικά στοιχεία περιγράφονται για την επέκταση των λεπτομερειών που παρέχονται στον Πίνακα 5.

Εξαιρετική απόδοση φιλτραρίσματος βακτηρίων και ιών έχει αποδειχθεί μέσω της χρήσης φίλτρων HEPA (High Efficiency Particulate Air). Τα φίλτρα HEPA παράγονται συνήθως από γυαλί μικροϊνών. Το πρότυπο φίλτρου HEPA καθορίζει την αφαίρεση τουλάχιστον 99,95% (βαθμός H13) και 99,995% (βαθμός H14) σωματιδίων με διάμετρο $>0,3$ μm , κοντά στο πιο διεισδυτικό μέγεθος σωματιδίων (MPPS). Διάφοροι μηχανισμοί παίζουν ρόλο στην απόδοση φιλτραρίσματος, όπως το βάθος του στρώματος του φίλτρου, η πυκνότητα των ινών και η ταχύτητα του αερίου που πρόκειται να φιλτραριστεί, και αυτές οι αποδόσεις δοκιμάζονται και ισχύουν με την καθορισμένη ονομαστική ταχύτητα ροής του σχεδιαστή. Με τους περισσότερους γενικούς όρους, τα φίλτρα HEPA εμποδίζουν μεγαλύτερα σωματίδια με παρεμπόδιση και πρόσκρουση στις ίνες του φίλτρου και μικρότερα σωματίδια με διαδικασίες διάχυσης. Και οι δύο μηχανισμοί είναι δυνητικά σημαντικοί για τα PAPR: σωματίδια σε μια συνέχεια μεγεθών που κυμαίνονται από 0,01 έως 500 μm δημιουργούνται σε αυξανόμενο όγκο κατά την αναπνοή, την ομιλία, το βήχα και το φτάρνισμα [262], [263] και τα ισοβάτια του κορωνοϊού αναφέρονται ότι κυμαίνονται από 0,05 σε διάμετρο 0,15 μm με μέσες διαμέτρους περίπου 0,08 έως 0,09 μm [264]–[266]. Τα φίλτρα HEPA συλλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα σωματιδίων αποτελεσματικά, με σχετικά χαμηλή πτώση πίεσης, και αυτά τα χαρακτηριστικά καθιστούν τα φίλτρα HEPA τη βέλτιστη επιλογή για χρήση σε αναπνευστήρες που προορίζονται να προστατεύσουν από τη μετάδοση λοίμωξης από τον COVID-19.

Οι φυγόκεντροι ανεμιστήρες είναι προτιμότεροι από τους αξονικούς ανεμιστήρες, επειδή μπορούν να δημιουργήσουν υψηλότερη πίεση για να ξεπεράσουν την πτώση πίεσης στο φίλτρο και στον αναπνευστικό σωλήνα. Είναι επίσης πιο αθόρυβα και παρέχουν πιο σταθερό ρυθμό ροής με λογικά χαμηλή κατανάλωση ενέργειας.

Ως πρακτικό μέσο για την αντιμετώπιση ζητημάτων υλικοτεχνικής υποστήριξης και προμήθειας και για την παροχή ευέλικτης υλοποίησης αυτής της προδιαγραφής σε ρυθμίσεις χαμηλών πόρων, προτείνουμε καθολικές συνδέσεις μεταξύ

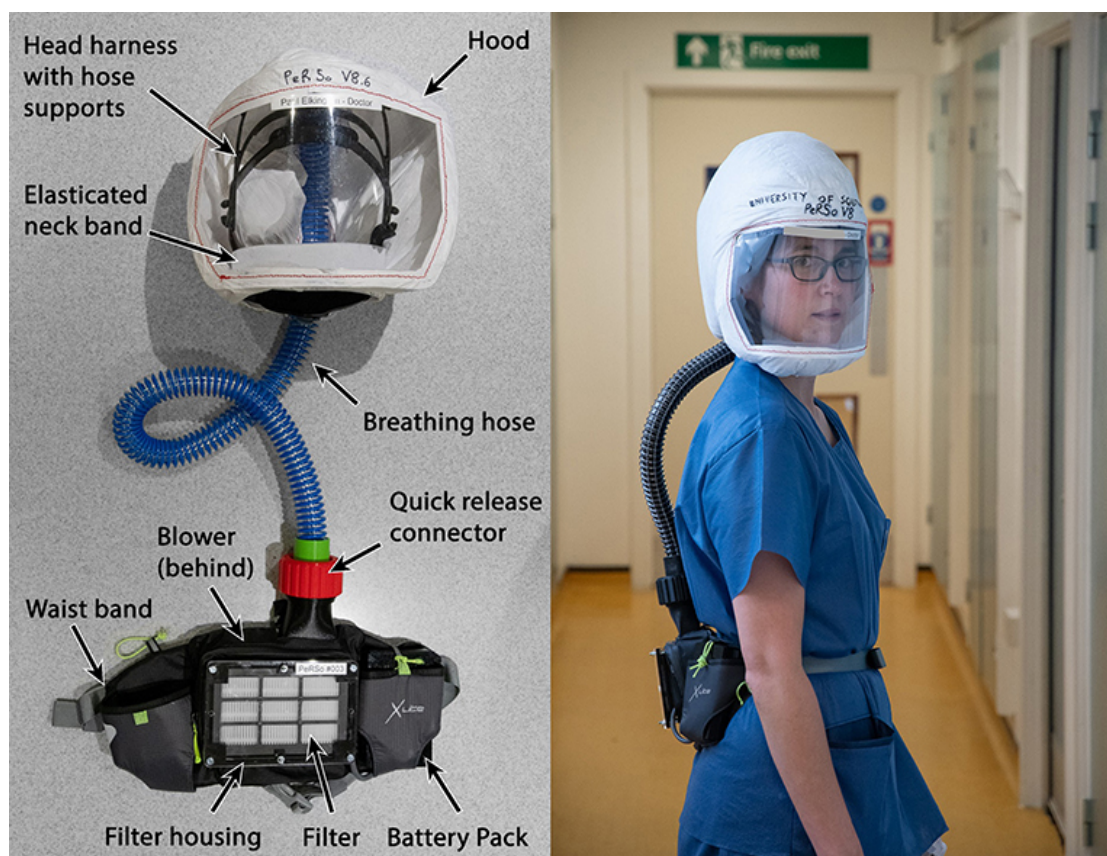
των στοιχείων του συστήματος. Οι γενικοί σύνδεσμοι με βιδωτό ή μπαγιονέτ μπορούν να επιτρέψουν τη συναρμολόγηση διαφορετικών ανεμιστήρων, σωλήνα αναπνοής και καλύμματος κεφαλής. Επιπλέον, η σύνδεση της προσωπίδας της κουκούλας με την πλεξούδα κεφαλής χρησιμοποιώντας αυτοκόλλητο Velcro επιτρέπει την εύκολη αφαίρεση της κουκούλας για καθαρισμό και αντικατάσταση, καθώς και τη χρήση διαφορετικών κουκούλων για διαφορετικά επίπεδα προστασίας. Για παράδειγμα, οι αναισθησιολόγοι που εκτελούν διαδικασίες παραγωγής αερολύματος, όπως η διασωλήνωση, μπορεί να προτιμούν να χρησιμοποιούν κουκούλες που παρέχουν μεγαλύτερη κάλυψη του λαιμού και των ώμων σε σύγκριση με ένα κάλυμμα κεφαλής για έναν γιατρό που εξετάζει ασθενείς σε γύρο θαλάμου.

4.12.3 Συναρμολόγηση πρωτότυπου

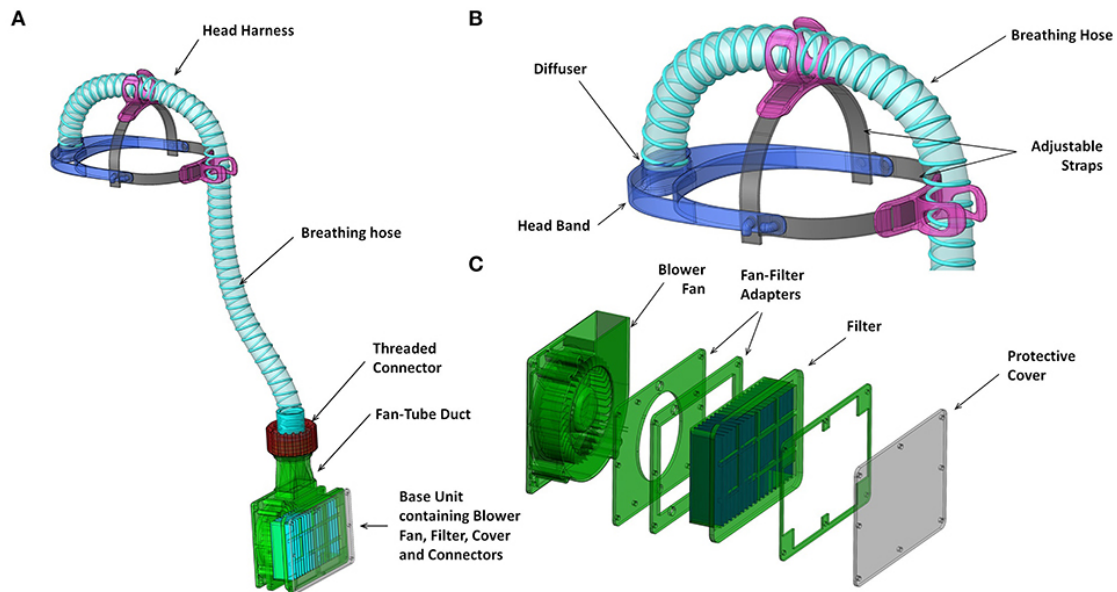
Η πρωτότυπη συσκευή PerSo (Εικόνα 33) συναρμολογήθηκε χρησιμοποιώντας έναν ευρέως διαθέσιμο φυγόκεντρο ανεμιστήρα 10W 12V (PMB1212PLB2-A (2). GN, SUNON, Taiwan), ένα φίλτρο HEPA που πωλείται ως ανταλλακτικό ηλεκτρικής σκούπας (85667205, John Lewis & Part UK), κυματοειδές πλαστικό σωλήνα αναπνοής και προσαρμοσμένη ζώνη που σχεδιάστηκε από τη McLaren Racing Ltd (Εικόνα 34 Α και Β). Για το πρωτότυπο, αυτό περιείχε ένα κεφαλόδεσμο 3D εκτυπωμένο με μοντελοποίηση απόθεσης νήματος (FDM) σε υλικό ASA (ακρυλικό στυρένιο ακρυλονιτρίλιο), με ρυθμιζόμενους ιμάντες από καουτσούκ, και συνδετήρα σωλήνα αναπνοής και εξαρτήματα αγωγού 3D εκτυπωμένα σε κομμένο νάιλον γεμισμένο με ίνες άνθρακα (CF12 και) ABS (ακρυλονιτρίλιο βουταδιένιο στυρόλιο). Εναλλακτικά, η κεφαλόδεσμος μπορεί να κατασκευαστεί χρησιμοποιώντας εξαρτήματα που αφαιρούνται από ένα προστατευτικό φρυδιών εκτός ράφι ή από το σκληρό καπέλο κατασκευαστή, το οποίο παρέχει μια ρυθμιζόμενη, άνετη υποστήριξη για τον αναπνευστικό σωλήνα και το γείσο.

Το περίβλημα του ανεμιστήρα και του φίλτρου κατασκευάστηκε από μια στοίβα ακρυλικού φύλλου 3 mm κομμένο με λέιζερ που παρείχε αεροστεγή διεπαφή (Εικόνα 34 Γ). Η διεπαφή μεταξύ του ανεμιστήρα και του ακρυλικού έγινε αεροστεγής με τυπικό σφραγιστικό σιλικόνης. Ένας συνδετήρας με σπείρωμα σχεδιάστηκε για να ενώνει τον αναπνευστικό σωλήνα και την έξοδο του ανεμιστήρα, τρισδιάστατη εκτύπωση από FDM σε PLA (πολυγαλακτικό οξύ). Αυτά τα εξαρτήματα αγωγού, τα

οποία απαιτούν αεροστεγανότητα, τυπώθηκαν χρησιμοποιώντας ακροφύσιο 0,4 mm, ύψος στρώματος 0,3 mm και πλήρωση 50–60%. Ο αναπνευστικός εύκαμπτος σωλήνας τοποθετήθηκε στο κεφαλόδεσμο με τρισδιάστατα τυπωμένα κλιπ και το ανοιχτό του άκρο πτυχώθηκε στο μέτωπο προκειμένου να λειτουργήσει ως διαχύτης για τη διανομή της ροής αέρα στο γείσο και στο πρόσωπο του χρήστη. Θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ένα αυτόνομο εξάρτημα διαχύτη, αλλά ο τσακισμένος εύκαμπτος σωλήνας ήταν αρκετός για τη διάχυση του αέρα και ήταν απλός στην κατασκευή. Μια χαλαρή κουκούλα κατασκευάστηκε από υλικό Tyvek κομμένο από μια ευρέως διαθέσιμη προστατευτική επίστρωση, με γείσο PVC 0,25 mm και ελαστική ταινία λαιμού. Ο ανεμιστήρας, Η μονάδα φίλτρου και διάταξης ισχύος φορέθηκε γύρω από τη μέση σε μια τσάντα ζώνης δρομέα που διατίθεται στο εμπόριο. Το τελικό συγκρότημα ζύγιζε 1,39 κιλά, χωρισμένο σε 0,95 κιλά από τα εξαρτήματα που είναι τοποθετημένα στη ζώνη και 0,44 κιλά για τα εξαρτήματα που τοποθετούνται στην κεφαλή και τον εύκαμπτο σωλήνα αναπνοής. Το συνολικό εκτιμώμενο κόστος των ανταλλακτικών και των υλικών ήταν της τάξης των £69–£89 (Πίνακας 6).



Εικόνα 32: Πρωτότυπη διάταξη συστήματος αναπνευστήρα PerSo (αριστερά), και φορεμένη από ένα χρήστη για να δείξει την εργονομία (δεξιά). [261]



Εικόνα 33: Αποδόσεις βασικών λειτουργικών στοιχείων (Α) συνολικό σύστημα με αφαιρεμένη κουκούλα (Β) πλεξούδα κεφαλής, συμπεριλαμβανομένης της ταινίας κεφαλής και των προσαρτημάτων στον αναπνευστικό σωλήνα. Τα εξαρτήματα είναι 3D εκτυπωμένα στο πρώτο πρωτότυπο και (Γ) συγκρότημα μονάδας ανεμιστήρα, συμπεριλαμβανομένης της στοίβας διασύνδεσης φίλτρου ανεμιστήρα και προστατευτικού καλύμματος από ακρυλικό κομμένο με λέιζερ. [261]

Πίνακας 6: Εκτιμώμενο κόστος ανταλλακτικών και υλικών. [261]

Component/material	Est. cost
Fan	£15
Filter	£5
Batteries	£13
Breathing hose	£5
Runner's belt bag	£13
Hood (scratch made)	£5
Hood (off-the-shelf)	£25
3D printed parts	£5
Misc (acrylic, sealant, neoprene strap, nuts, bolts)	£8
Total (w/scratch-made hood)	£69
Total (w/off-the-shelf hood)	£89

£ Represents GBP/Pounds Sterling.

4.12.4 Συμμετοχή ασθενών και κοινού

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ζητήθηκε η γνώμη μιας μεγάλης ποικιλίας κλινικού και μη κλινικού προσωπικού στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Southampton NHS Foundation Trust σε δύο σημεία της αναφερόμενης εργασίας, για να ενημερώσει τόσο την ανάπτυξη των προδιαγραφών του αναπνευστήρα όσο και για την παροχή ανατροφοδότησης σχετικά με τη χρηστικότητα του πρωτότυπο αναπνευστήρα. Αυτές έλαβαν τη μορφή άτυπων ομαδικών συνομιλιών, γύρω από οκτώ γενικές ερωτήσεις, ακολουθώντας ένα γενικό πλαίσιο Συμμετοχής Ασθενών και Δημοσίου (PPI). Οι ασθενείς παρείχαν ανατροφοδότηση σχετικά με την εμφάνιση του πρωτότυπου αναπνευστήρα μετά την αρχική διαδικασία σχεδιασμού. Αυτά πήραν τη μορφή άτυπης προφορικής ανατροφοδότησης στους θαλάμους του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Southampton NHS Foundation Trust σε άτομα που φορούσαν πρωτότυπους αναπνευστήρες.

Για πιο ενδελεχείς δοκιμές φίλτραρίσματος, αεροστεγανότητας και συγκέντρωσης CO₂ εντός του απορροφητήρα, χορηγήθηκε δεοντολογική έγκριση από μια θεσμική επιτροπή (ERGO/FEPS/61406).

4.12.5 Αποτελέσματα

4.12.5.1 Δοκιμές φίλτραρίσματος και αεροστεγανότητας

Διεξήχθη μια ποιοτική δοκιμή φίλτραρίσματος σύμφωνα με το ISO16975-3, χρησιμοποιώντας το διάλυμα και τη συσκευή ψεκασμού 3M FT-30 & FT-32, η οποία χρησιμοποιείται συνήθως για τη δοκιμή της απόδοσης των τυπικών μασκών FFP2 και FFP3, για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της διήθησης και τον εντοπισμό διαρροής. Οι δοκιμές διήρκεσαν ~5 λεπτά και διεξήχθησαν στο σημείο εφαρμογής και επαναλήφθηκαν σε ορισμένους χρήστες στο τέλος της χρήσης, συμπεριλαμβανομένης μετά από μία βάρδια >8 ωρών. Το νεφελοποιημένο δοκιμαστικό αεροζόλ ψεκάστηκε απευθείας στο φίλτρο HEPA και επίσης γύρω από αυτό, και δεν ανιχνεύτηκε είσοδος από τρεις διαφορετικούς αξιολογητές, υποδεικνύοντας απουσία διείσδυσης σταγονιδίων μέσω του φίλτρου. Ομοίως, δεν διείσδυσαν σταγονίδια όταν το αεροζόλ του νεφελοποιητή κατευθύνθηκε προς την κουκούλα ή τους συνδετήρες. Στη συνέχεια διεξήχθη μια δοκιμή θετικού ελέγχου με απενεργοποίηση της μονάδας ανεμιστήρα και

ψεκασμό του διαλύματος μέσα στην κουκούλα, που έδωσε θετικά αποτελέσματα και στους τρεις αξιολογητές. επιβεβαιώνοντας ότι μπορούσαν να δοκιμάσουν το διάλυμα δοκιμής. Ενώ η δοκιμή ψεκασμού αντιπροσωπεύει μεγαλύτερα σταγονίδια, η δοκιμή επαναλήφθηκε με τον καπνό του τσιγάρου να φυσά απευθείας στο καπό, το οποίο έχει πολύ λεπτότερο μέγεθος σωματιδίων (κατά μέσο όρο 0,09-0,3 μm, με πολλά μικρότερα σωματίδια και πτητικές οργανικές ενώσεις στην κατανομή. Και πάλι, δεν εντοπίστηκε διείσδυση στην κουκούλα από τον χρήστη.

4.12.5.2 Δοκιμές συγκέντρωσης CO₂ αναπνευστήρα

Ένας κανογράφος (Capnocheck Sleep, Smiths Medical Inc., ΗΠΑ) χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση του CO₂ συγκέντρωση εντός της κουκούλας για τρία άτομα, με τον σωλήνα κανογράφου να περνά μέσα από τη σφράγιση της κουκούλας και να κολλάει με ταινία στο μάγουλο κοντά στο στόμα. Ένα πρωτόκολλο σχεδιάστηκε για να αντιπροσωπεύει τη σωματική άσκηση που αντιπροσωπεύει τη χρήση σε νοσοκομειακό περιβάλλον και το ανεπιθύμητο σενάριο απόφραξης του φίλτρου και εάν απενεργοποιηθεί. Ζητήθηκε από τον χρήστη: (i) να αναπνεύσει κανονικά, (ii) να αναπνεύσει βαριά και (iii) να τρέξει επί τόπου, το καθένα για 1 λεπτό. Στη συνέχεια (iv) η μονάδα ανεμιστήρα αναπνευστήρα τοποθετήθηκε σε μια χαλαρά σφραγισμένη σακούλα για να επαναληφθεί το μπλοκάρισμα του φίλτρου και μετά (v) ο ανεμιστήρας απενεργοποιήθηκε. Και στα δύο σενάρια ζητήθηκε από τον χρήστη να αναπνεύσει κανονικά για 1 λεπτό. Τελικά ο αναπνευστήρας τέθηκε ξανά σε λειτουργία. Οι δοκιμές επαναλήφθηκαν τρεις φορές. Ένα κριτήριο επιτυχίας ορίστηκε σε συγκέντρωση CO₂ 1% κατά τη διάρκεια της κανονικής αναπνοής, και οι δοκιμές επαναλήφθηκαν χρησιμοποιώντας μια τυπική χειρουργική μάσκα για σύγκριση. Η συγκέντρωση CO₂ (Πίνακας 7) ήταν κάτω από το κριτήριο επιτυχίας 1% για κανονική αναπνοή και για βαριά αναπνοή σε 8/9 δοκιμές, και κορυφώθηκε στο 3,5% σε έντονη δραστηριότητα και όταν η μονάδα ανεμιστήρα ήταν κλειστή και όταν ήταν απενεργοποιημένη. Σε όλες τις περιπτώσεις, η συγκέντρωση CO₂ επέστρεψε στο 0% εντός 10 δευτερολέπτων από την κανονική λειτουργία.

Πίνακας 7: Κορυφαία επίπεδα συσσώρευσης CO₂ στον πρωτότυπο αναπνευστήρα και τη χειρουργική μάσκα. [261]

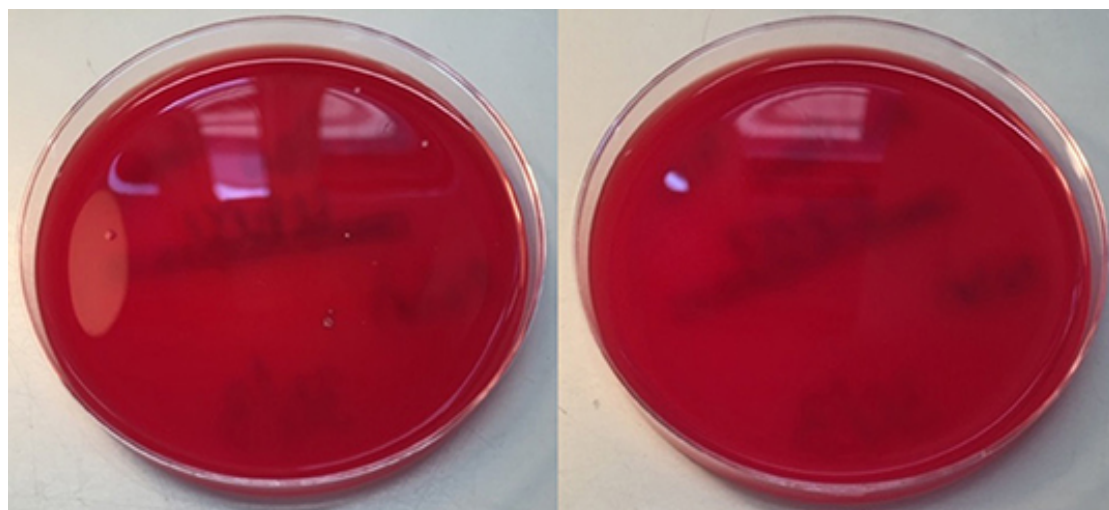
	Mean (s.d.) % CO ₂ concentration, accuracy \pm 0.3%	
	Prototype respirator	Surgical mask*
Ambient air (control)	0 (0)	0 (0)
Normal breathing	0 (0)	6.0 (0.4)
Breathing heavily	0.8 (0.2)	3.5 (0.4)
Running on the spot	2.4 (0.3)	6.2 (0.4)
Normal breathing with respirator in loosely sealed bag	2.0 (0.3)	n/a
Normal breathing with respirator switched off	2.3 (0.8)	n/a

**Note that these values represent peaks observed during sinusoidal concentration changes with the breathing cycle, whereas the values in the respirator hood were sustained.*

4.12.5.3 Αποτελεσματικότητα Μικροβιολογικής Διήθησης

Πραγματοποιήθηκε μια ποσοτική αξιολόγηση της μικροβιολογικής διήθησης αέρα χρησιμοποιώντας παθητική δειγματοληψία με καθίζηση πλάκες σύμφωνα με το ISO14698 (28), τοποθετώντας μια πλάκα καλλιέργειας άγαρ αίματος Columbia μέσα στην κουκούλα του αναπνευστήρα. Αυτή η διαδικασία επαναλήφθηκε 7 φορές, μία φορά με μια πλάκα καθίζησης τοποθετημένη έξω ως θετικό μάρτυρα, και στις άλλες 6 με δοκιμές ελέγχου μέσα σε μια κουκούλα αναπνευστήρα με αφαιρεμένο το φίλτρο. Ο αναπνευστήρας ενεργοποιήθηκε για 6 λεπτά για να παραδώσει τα 1.000 λίτρα αέρα δωματίου που καθορίζονται από το πρότυπο μέσω της μονάδας ανεμιστήρα στην πλάκα άγαρ. Η πλάκα καλλιέργειας στη συνέχεια επώαστηκε για βακτηριακή ανάπτυξη για 48 ώρες στους 37°C. Η πλάκα ελέγχου ανοικτής καθίζησης είχε δέκα αποικίες βακτηρίων και οι έξι μάρτυρες χωρίς φίλτρο είχαν 1–3 αποικίες (διάμεσος 2). Καμία πλάκα καλλιέργειας μέσα στην κουκούλα του αναπνευστήρα με φίλτρο δεν είχε ανάπτυξη, ισοδύναμη με μηδέν CFU (μονάδα σχηματισμού αποικιών) ανά κυβικό μέτρο αέρα (Εικόνα 35). Αυτό υποδεικνύει ότι ο αναπνευστήρας λειτουργούσε όπως προβλεπόταν όσον αφορά τη βακτηριακή διήθηση από τον ατμοσφαιρικό αέρα ($p =$

0,0013), σε ένα ισοδύναμο πρότυπο που αναμένεται από ένα περιβάλλον χειρουργείου (29).



Εικόνα 34: Πλάκες ελέγχου (αριστερά) και δοκιμής (δεξιά) που εμφανίζουν 10 και 0 μονάδες βακτηρίων που σχηματίζουν αποικίες, αντίστοιχα. [261]

4.12.5.4 Ανατροφοδότηση εργαζομένων στον τομέα της υγείας

Έξι γιατροί και 2 νοσοκόμες και βοηθοί υγειονομικής περίθαλψης (5F:3M) παρείχαν σχόλια χρηστών για τα πρωτότυπα PerSo ενώ εργάζονταν σε τυπικές βάρδιες στους θαλάμους της Εθνικής Υπηρεσίας Υγείας (NHS). Οι γιατροί σχολίασαν το πλεονέκτημα της μη ανάγκης συχνής αλλαγής ΜΑΠ μεταξύ των ασθενών, γεγονός που έκανε την παροχή φροντίδας πολύ πιο αποτελεσματική. Αναφέρθηκε μια αντίληψη πολύ βελτιωμένης προστασίας όταν εργάζεστε σε θαλάμους όπου οι χειρουργικές μάσκες προσώπου αποτελούν την τυπική καθοδήγηση για τη Δημόσια Υγεία Αγγλίας (PHE), όπως οι επιβεβαιωμένοι από τον COVID-19 θαλάμοι γενικών εσωτερικών ασθενών. Πολλές αναφορές ανέφεραν ότι η ροή του αέρα κάτω από το πρόσωπο ήταν πολύ πιο άνετη από μια μάσκα FFP3 για χρήση σε μια πλήρη βάρδια. Άλλα σχόλια χρηστών περιλάμβαναν θέματα γύρω από:

- Άνεση και αντοχή: «Οι μάσκες είναι ζεστές και αυτό ήταν δροσερό και όχι κλειστοφοβικό. Οι κανονικοί ιμάντες μάσκας κάνουν το πάνω μέρος των αυτιών μου να πονάει, αλλά αυτό δεν το κάνουν». "Λαμπρός! Χρησιμοποιήθηκε για πάνω από 8 ώρες χθες και η μπαταρία εξακολουθεί να είναι δυνατή.»
- Αυτοπεποίθηση: «Καλά. Ένιωθε ασφαλής». «Εξαιρετική αίσθηση προστασίας κατά την εκτέλεση διαδικασιών.»

- **Επικοινωνία:** «Ήταν εύκολη (κατά κάποιο τρόπο καλύτερη από τις μάσκες) η επικοινωνία». «Σε σύγκριση με τη μάσκα στόματος/μύτης, είναι ωραίο να βλέπεις πρόσωπα, βοηθά στην επικοινωνία». Ένα μειονέκτημα που σημειώθηκε ήταν ότι το να ακούει τους ασθενείς να μιλούν ήσυχα ήταν πιο δύσκολο, αλλά για να αποζημιωθεί ο χρήστης είχε μεγαλύτερη αυτοπεποίθηση να πλησιάσει για να ακούσει.
- **Εμπειρία χρήστη:** «Η αφαίρεση ΜΑΠ είναι συχνά σημείο υψηλού κινδύνου για τυχαία νοσοκομειακή λοίμωξη. Με το να μην χρειάζεται να αλλάζω ΜΑΠ συνεχώς, ένιωσα πιο ασφαλής και μπόρεσα να εκπληρώσω τα κλινικά μου καθήκοντα πολύ πιο αποτελεσματικά».
- **Πεδίο βελτίωσης:** Ορισμένες εργασίες ήταν πιο δύσκολες, ιδίως η χειροκίνητη παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης από νοσηλευτές που χρησιμοποιούν στηθοσκόπιο, εκτός των περιοχών εντατικής θεραπείας όπου χρησιμοποιούνται συσκευές παρακολούθησης καρδιάς.

Οι άνθρωποι έδωσαν επίσης σχόλια σχετικά με τη χρηστικότητα, σε σχέση με:

- **Ντόνινγκ:** «Πιο δύσκολο λόγω της χρήσης γυαλιών αλλά όχι πρόβλημα. Τα μακριά μαλλιά πρέπει να είναι αλογοουρά, δηλαδή επίπεδα, για να εφαρμόζουν την κουκούλα και να εφαρμόζουν τις τιράντες.» "Δεν υπάρχουν προβλήματα με την τοποθέτηση της μάσκας" Μια έκδοση της κουκούλας με κορδόνια περισφιξης αναφέρθηκε ότι φοριέται πιο εύκολα από μια ελαστική έκδοση, για άτομα που φορούν γυαλιά.
- **Άνεση:** «Μου άρεσε η αίσθηση του καθαρού αέρα που κατεβαίνει στο πρόσωπό μου. Ήταν πολύ πιο άνετο από μια τυπική μάσκα προσώπου που βρίσκω ότι ζεσταίνεται πολύ γρήγορα». "Φοράω γυαλιά και δεν έβγαζαν ατμό σε αντίθεση με μια τυπική μάσκα." «Πολύ άνετο μέχρι που μετά από 6 ώρες βρήκα τον ιμάντα του μετώπου να πέφτει κάτω και να έχει βαθουλώσει το δέρμα μου για λίγο μετά. Θα προσπαθήσω να αναπροσαρμόσω την τοποθέτηση την επόμενη εβδομάδα. Ίσως το παχύ υλικό αφρού σφουγγαριού που χρησιμοποιείται στα ποδηλατικά κράνη να βοηθούσε;». «Ένιωθα ότι το οπτικό μου πεδίο ήταν περιορισμένο κατά καιρούς, ωστόσο το υλικό στην κουκούλα ήταν ελαφρύ, ο φιλτραρισμένος αέρας ήταν υπέροχος και ένα δίχτυ μαλλιών θα βοηθούσε τα μαλλιά σου καθώς έμπαιναν στα μάτια μου. Δεν ένιωσα υπερβολική ζέστη φορώντας το.»
- **Doffing:** "Πολύ εύκολο."; "Πιο δύσκολο όταν φοράς γυαλιά και τα μαλλιά μπαίνουν εμπόδιο, αλλά τη δεύτερη φορά που το κάναμε ήταν λίγο πιο εύκολο καθώς ξέραμε

τι να κάνουμε." "Ανετα. Η τεχνική μου ήταν να έχω έναν φίλο (φορώντας μάσκα ποδιάς και γάντια) έτοιμο με μαντηλάκια Clinell για να σκουπίσει την κουκούλα, το γείσο, τον σωλήνα και τη ζώνη. Μόλις έγινε αυτό, έριξα όλη την παρτίδα στο πλαστικό κουτί».

Συμπεράσματα

Καθημερινά, γινόμαστε μάρτυρες μιας ατελείωτης επανάστασης στην τεχνολογία, από ολοένα και πιο έξυπνα τηλέφωνα έως μια σειρά συσκευών που κάνουν τη ζωή μας ευκολότερη. Το επόμενο βήμα στην ανάπτυξη της τεχνολογίας είναι προς έξυπνες εφαρμογές που παρακολουθούν την υγεία των ασθενών και επιτρέπουν ταχύτερη και αποτελεσματικότερη ανίχνευση διαφόρων ασθενειών που μπορεί να εμφανιστούν ή ίσως απλώς βοηθούν στην ευημερία του ασθενούς. Και όλα αυτά όσο μένουν σπίτι, κάτι που δεν είναι τόσο ασυνήθιστο αυτές τις μέρες. Ταυτόχρονα, θα πρέπει να επιτρέψουν τη μετάδοση αυτών των δεδομένων σε μια συσκευή, στέλνοντας έτσι ειδοποιήσεις για να ειδοποιήσουν γιατρούς ή ειδικευμένο προσωπικό για την κατάστασή τους.

Η παγκόσμια πανδημία COVID-19 επηρεάζει σοβαρά τη ζωή, με αξιοσημείωτη αύξηση του αριθμού των λοιμώξεων σε άτομα σε όλο τον κόσμο. Όλο και περισσότερα έθνη, κυβερνήσεις και ερευνητές προσπαθούν να προσαρμοστούν σε αυτήν την παγκόσμια έκτακτη ανάγκη. Καθώς τα νοσοκομειακά συστήματα ξεπερνούν τη χωρητικότητα, αντιμετωπίζοντας πιθανές ελλείψεις ιατρικών πόρων εντατικής θεραπείας και ατομικού προστατευτικού εξοπλισμού, οι ψυχολογικοί στρεσογόνοι παράγοντες απαιτούν ένα ισχυρό μοντέλο υποστήριξης ευημερίας για το προσωπικό. Αυτό το κεφάλαιο διερευνά τρόπους καταπολέμησης του χρησιμοποιώντας φορητές λύσεις που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παρακολούθηση της κατάστασης της υγείας στο σπίτι και τη φυσική αποκατάσταση. Πολλοί ερευνητές έχουν προσαρμόσει την εργασία τους και την προβάλλουν στην εύρεση κατάλληλων λύσεων προκειμένου να μειωθεί η ανθρώπινη αλληλεπίδραση και η εξάπλωση του ιού COVID-19 μεταξύ του πληθυσμού μέσω ιατρικής περίθαλψης.

Υπάρχει η επιθυμία για ανάπτυξη και γνώση καθώς και η ανάγκη για όλο και πιο απλές και εύκολα προσβάσιμες μεθόδους για την ανακάλυψη και τη θεραπεία ορισμένων ασθενειών του ανθρώπινου σώματος, ειδικά αν μπορεί να γίνει στην άνεση του σπιτιού. Αυτοί οι παράγοντες τροφοδοτούν την άνοδο του κόσμου της τεχνολογίας καθημερινά.

Σε αυτήν την ανασκόπηση, συνοψίσαμε ενάμιση χρόνο γεμάτο καινοτομίες στον τομέα της έρευνας της βιοϊατρικής μηχανικής για τη διάγνωση του COVID-

19. Ενώ τα διαγνωστικά εργαλεία που βασίζονται σε ανοσοδοκιμασίες και βασισμένα σε NAAT έχουν αποδείξει τον κρίσιμο ρόλο τους στη γρήγορη απόκρισή μας στο αρχικό ξέσπασμα, η ταχεία εξάπλωση και η επιμονή του SARS-CoV-2 αναγκάζουν συνεχώς τους ερευνητές να αναζητούν πιο ευέλικτους (iNAATs), ακριβείς CRISPR), λύσεις υψηλής απόδοσης (βαθιά μάθηση), εξοικονόμησης κόστους και εξατομικευμένες (μικρορευστικές συσκευές και βιοαισθητήρες). Ωστόσο, καμία από τις μεμονωμένες μεθόδους δεν είναι τέλεια για τον έλεγχο της νόσου. Ως εκ τούτου, η ανάπτυξη κάθε μεθόδου πρέπει να είναι πιο εξειδικευμένη στον συντονισμό με τις άλλες, σαν στρώματα ενός ελβετικού μοντέλου τυριού. Αναμένεται ότι στο εγγύς μέλλον, Όλο και περισσότερη τεχνολογία θα φτάσει στο στάδιο της ωρίμανσης και θα γίνει ουσιαστικό μέρος της νέας κανονικότητας στην εποχή του COVID-19. Ενώ ορισμένες τεχνολογίες της βιοϊατρικής μηχανικής όπως η PCR και η ELISA φαίνεται να έχουν φτάσει στο αποκορύφωμά τους, οι iNAAT και άλλες διαγνώσεις POCT θα επωφελούνται συνεχώς από τη διεπιστημονική έρευνα και πρέπει να επικεντρωθούν περισσότερο σε πρακτικές προοπτικές όπως η βελτιστοποίηση κόστους, η φορητότητα, η ευελιξία και το περιβάλλον. φιλικότητα. Όχι μόνο για την αντιμετώπιση αυτής της πανδημίας, αλλά τα επιτεύγματα της βιοϊατρικής μηχανικής σε αυτόν τον τομέα θα παρέχουν ισχυρά εργαλεία για τη διασφάλιση της υγείας και της ευημερίας για όλους, ως στόχο για τη βιώσιμη ανάπτυξη που έθεσαν τα Ηνωμένα Έθνη. Τα iNAAT και άλλες διαγνώσεις POCT θα επωφελούνται συνεχώς από τη διεπιστημονική έρευνα και πρέπει να επικεντρωθούν περισσότερο σε πρακτικές προοπτικές όπως η βελτιστοποίηση κόστους, η φορητότητα, η ευελιξία και η φιλικότητα προς το περιβάλλον. Όχι μόνο για την αντιμετώπιση αυτής της πανδημίας, αλλά τα επιτεύγματα της βιοϊατρικής μηχανικής σε αυτόν τον τομέα θα παρέχουν ισχυρά εργαλεία για τη διασφάλιση της υγείας και της ευημερίας για όλους, ως στόχο για τη βιώσιμη ανάπτυξη που έθεσαν τα Ηνωμένα Έθνη.

Βιβλιογραφία

- [1] J. D. Enderle και J. D. Bronzino, Επιμ., *Introduction to biomedical engineering*, 3rd ed. Amsterdam ; Boiston: Elsevier/Academic Press, 2012.
- [2] M. Akay, ‘Wavelets in biomedical engineering’, *Ann. Biomed. Eng.*, τ. 23, τχ. 5, σσ. 531–542, Σεπτεμβρίου 1995, doi: 10.1007/BF02584453.
- [3] ‘Biomedical engineering’, *Wikipedia*. 4 Φεβρουάριος 2022. Ημερομηνία πρόσβασης: 17 Απρίλιος 2022. [Έκδοση σε ψηφιακή μορφή]. Διαθέσιμο στο: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Biomedical_engineering&oldid=1069903357
- [4] M. Kutz, *Biomedical Engineering and Design, Volume 2*. New York, USA: McGraw-Hill Professional Publishing, 2009. Ημερομηνία πρόσβασης: 17 Απρίλιος 2022. [Έκδοση σε ψηφιακή μορφή]. Διαθέσιμο στο: <http://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=4657714>
- [5] S. Choudhuri και M. Kotewicz, *Bioinformatics for beginners: genes, genomes, molecular evolution, databases, and analytical tools*. Amsterdam ; Boston: Elsevier/AP, 2014.
- [6] A. D. Baxevanis, G. D. Bader, και D. S. Wishart, *Bioinformatics*. John Wiley & Sons, 2020.
- [7] M. Kutz, Επιμ., *Standard handbook of biomedical engineering and design*. New York: McGraw-Hill, 2003.
- [8] A. Lesk, *Introduction to Bioinformatics*. Oxford University Press, 2019.
- [9] J. D. Bronzino, ‘Biomedical Engineering Fundamentals’, σ. 1144.
- [10] N. Özkaya, D. Leger, D. Goldsheyder, και M. Nordin, *Fundamentals of Biomechanics: Equilibrium, Motion, and Deformation*. Cham: Springer International Publishing, 2017. doi: 10.1007/978-3-319-44738-4.
- [11] S. Sethuraman, U. M. Krishnan, και A. Subramanian, ‘Biomaterials and Nanotechnology for Tissue Engineering’, σ. 371.
- [12] Y. Ikada, ‘Challenges in tissue engineering’, *J. R. Soc. Interface*, τ. 3, τχ. 10, σσ. 589–601, Οκτωβρίου 2006, doi: 10.1098/rsif.2006.0124.
- [13] R. Lanza, R. Langer, J. P. Vacanti, και A. Atala, *Principles of Tissue Engineering*. Academic Press, 2020.
- [14] W. M. Saltzman, ‘BIOMEDICAL ENGINEERING: Bridging Medicine and

Technology’, σ. 673.

[15] D. S. T. Nicholl, *An Introduction to Genetic Engineering*. Cambridge University Press, 2008.

[16] R. Narayan, Επιμ., *Encyclopedia of biomedical engineering*. Amsterdam: Elsevier, 2019.

[17] B. He, *Neural Engineering*. Springer Nature, 2020.

[18] ‘Pharmaceutical Engineering - K Sambamurthy - Βιβλία Google’. https://books.google.com.ar/books?id=m-hibT7AaK8C&pg=PT5&dq=pharmaceutical+engineering&hl=el&sa=X&ved=2ahUK EwjTl_ec-J33AhWxjZUCHdzpBTMQ6AF6BAgIEAI#v=onepage&q=pharmaceutical%20engineering&f=false (ημερομηνία πρόσβασης 18 Απρίλιος 2022).

[19] O. A. Fatunde και S. K. Bhatia, *Medical Devices and Biomaterials for the Developing World: Case Studies in Ghana and Nicaragua*. Springer Science & Business Media, 2012.

[20] F. P. W. Melchels, J. Feijen, και D. W. Grijpma, ‘A review on stereolithography and its applications in biomedical engineering’, *Biomaterials*, τ. 31, τχ. 24, σσ. 6121–6130, Αυγούστου 2010, doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.04.050.

[21] P. J. Ogrodnik, *Medical Device Design: Innovation from Concept to Market*. Academic Press, 2019.

[22] S. Ramakrishna, L. Tian, C. Wang, S. Liao, και W. E. Teo, *Medical Devices: Regulations, Standards and Practices*. Woodhead Publishing, 2015.

[23] J. S. Benseler, *The Radiology Handbook: A Pocket Guide to Medical Imaging*. Ohio University Press, 2006.

[24] P. Suetens, *Fundamentals of Medical Imaging*. Cambridge University Press, 2017.

[25] Q. Li, X. He, Y. Wang, H. Liu, D. Xu, και F. Guo, ‘Review of spectral imaging technology in biomedical engineering: achievements and challenges’, *J. Biomed. Opt.*, τ. 18, τχ. 10, σ. 100901, Οκτωβρίου 2013, doi: 10.1117/1.JBO.18.10.100901.

[26] M. Zilberman, *Active Implants and Scaffolds for Tissue Regeneration*. Springer Science & Business Media, 2011.

[27] W. Nachtigall και A. Wisser, *Bionics by Examples: 250 Scenarios from Classical to Modern Times*. Springer, 2014.

[28] G. G. Wallace, S. E. Moulton, R. M. I. Kapsa, και M. Higgins, *Organic Bionics*. John Wiley & Sons, 2012.

- [29] J. Chaki, N. Dey, και D. De, *Smart Biosensors in Medical Care*. Academic Press, 2020.
- [30] P. Bonato, ‘Wearable sensors/systems and their impact on biomedical engineering’, *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.*, τ. 22, τχ. 3, σσ. 18–20, Μαΐου 2003, doi: 10.1109/MEMB.2003.1213622.
- [31] Y. David, W. W. von Maltzahn, M. R. Neuman, και J. D. Bronzino, *Clinical Engineering*. CRC Press, 2003.
- [32] J. Dyro, *Clinical Engineering Handbook*. Elsevier, 2004.
- [33] A. Taktak, P. Ganney, D. Long, και R. Axell, *Clinical Engineering: A Handbook for Clinical and Biomedical Engineers*. Academic Press, 2019.
- [34] R. A. Cooper, *Rehabilitation Engineering Applied to Mobility and Manipulation*. CRC Press, 1995.
- [35] H.-N. L. Teodorescu και L. C. Jain, *Intelligent Systems and Technologies in Rehabilitation Engineering*. CRC Press, 2000.
- [36] ‘Biomedical engineering’, *Wikipedia*. 4 Φεβρουάριος 2022. Ημερομηνία πρόσβασης: 18 Απρίλιος 2022. [Έκδοση σε ψηφιακή μορφή]. Διαθέσιμο στο: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Biomedical_engineering&oldid=1069903357
- [37] Y. Shi κ.ά., ‘An overview of COVID-19’, *J. Zhejiang Univ.-Sci. B*, τ. 21, τχ. 5, σσ. 343–360, Μαΐου 2020, doi: 10.1631/jzus.B2000083.
- [38] C. R. Triggler κ.ά., ‘A Comprehensive Review of Viral Characteristics, Transmission, Pathophysiology, Immune Response, and Management of SARS-CoV-2 and COVID-19 as a Basis for Controlling the Pandemic’, *Front. Immunol.*, τ. 12, σ. 631139, Φεβρουαρίου 2021, doi: 10.3389/fimmu.2021.631139.
- [39] C. A. Pollard, M. P. Morran, και A. L. Nestor-Kalinoski, ‘The COVID-19 pandemic: a global health crisis’, *Physiol. Genomics*, τ. 52, τχ. 11, σσ. 549–557, Νοεμβρίου 2020, doi: 10.1152/physiolgenomics.00089.2020.
- [40] M. Mohamadian, H. Chiti, A. Shoghli, S. Biglari, N. Parsamanesh, και A. Esmaeilzadeh, ‘COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis’, *J. Gene Med.*, τ. 23, τχ. 2, Φεβρουαρίου 2021, doi: 10.1002/jgm.3303.
- [41] S. P. Singh, M. Pritam, B. Pandey, και T. P. Yadav, ‘Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review’, *J. Med. Virol.*, τ. 93, τχ. 1, σσ. 275–299, Ιανουαρίου 2021, doi: 10.1002/jmv.26254.
- [42] M. Kumar και S. Al Khodor, ‘Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19’, *J. Transl. Med.*, τ. 18, τχ. 1, σ. 353, Δεκεμβρίου 2020, doi: 10.1186/s12967-020-02520-8.

- [43] Y. Jin κ.ά., ‘Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19’, *Viruses*, τ. 12, τχ. 4, σ. 372, Μαρτίου 2020, doi: 10.3390/v12040372.
- [44] G. Pascarella κ.ά., ‘COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review’, *J. Intern. Med.*, τ. 288, τχ. 2, σσ. 192–206, Αυγούστου 2020, doi: 10.1111/joim.13091.
- [45] Z. Gao κ.ά., ‘A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19’, *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, τ. 54, τχ. 1, σσ. 12–16, Φεβρουαρίου 2021, doi: 10.1016/j.jmii.2020.05.001.
- [46] A. L. Cabrera Martimbianco, R. L. Pacheco, Â. M. Bagattini, και R. Riera, ‘Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: A systematic review’, *Int. J. Clin. Pract.*, τ. 75, τχ. 10, Οκτωβρίου 2021, doi: 10.1111/ijcp.14357.
- [47] W. J. Wiersinga, A. Rhodes, A. C. Cheng, S. J. Peacock, και H. C. Prescott, ‘Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review’, *JAMA*, τ. 324, τχ. 8, σ. 782, Αυγούστου 2020, doi: 10.1001/jama.2020.12839.
- [48] V. Jain και J.-M. Yuan, ‘Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis’, *Int. J. Public Health*, τ. 65, τχ. 5, σσ. 533–546, Ιουνίου 2020, doi: 10.1007/s00038-020-01390-7.
- [49] C. Fernández-de-las-Peñas κ.ά., ‘Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis’, *Eur. J. Intern. Med.*, τ. 92, σσ. 55–70, Οκτωβρίου 2021, doi: 10.1016/j.ejim.2021.06.009.
- [50] A. Sharma, I. Ahmad Farouk, και S. K. Lal, ‘COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention’, *Viruses*, τ. 13, τχ. 2, σ. 202, Ιανουαρίου 2021, doi: 10.3390/v13020202.
- [51] V. S. Salian κ.ά., ‘COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies’, *Mol. Pharm.*, τ. 18, τχ. 3, σσ. 754–771, Μαρτίου 2021, doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00608.
- [52] D. Yesudhas, A. Srivastava, και M. M. Gromiha, ‘COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics’, *Infection*, τ. 49, τχ. 2, σσ. 199–213, Απριλίου 2021, doi: 10.1007/s15010-020-01516-2.
- [53] M. Lotfi, M. R. Hamblin, και N. Rezaei, ‘COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities’, *Clin. Chim. Acta*, τ. 508, σσ. 254–266, Σεπτεμβρίου 2020, doi: 10.1016/j.cca.2020.05.044.
- [54] J. Poorolajal, ‘Geographical Distribution of COVID-19 Cases and Deaths Worldwide’, *J. Res. Health Sci.*, τ. 20, τχ. 3, σσ. e00483–e00483, Σεπτεμβρίου 2020, doi: 10.34172/jrhs.2020.24.

- [55] ‘Greece - COVID-19 Overview - Johns Hopkins’, *Johns Hopkins Coronavirus Resource Center*. <https://coronavirus.jhu.edu/region/greece> (ημερομηνία πρόσβασης 18 Απρίλιος 2022).
- [56] L. Lingard, ‘Joining a conversation: the problem/gap/hook heuristic’, *Perspect. Med. Educ.*, τ. 4, τχ. 5, σσ. 252–253, 2015, doi: 10.1007/s40037-015-0211-y.
- [57] Boyer. Ernest, *Scholarship Reconsidered-Priorities of the professoriate*, τ. 1435.
- [58] L. M. Bui κ.ά., ‘Recent findings and applications of biomedical engineering for COVID-19 diagnosis: a critical review’, *Bioengineered*, τ. 12, τχ. 1, σσ. 8594–8613, Ιανουαρίου 2021, doi: 10.1080/21655979.2021.1987821.
- [59] T. Shaffaf και E. Ghafar-Zadeh, ‘COVID-19 Diagnostic Strategies. Part I: Nucleic Acid-Based Technologies’, *Bioengineering*, τ. 8, τχ. 4, Art. τχ. 4, Απριλίου 2021, doi: 10.3390/bioengineering8040049.
- [60] M. Mahbub, M. Khan, N. Yamaguchi, R. Hase, N. Harada, και T. Tanabe, ‘Japans public health and culture, and the ongoing fight against COVID-19’, *J. Adv. Biotechnol. Exp. Ther.*, τ. 3, τχ. 3, σ. 42, 2020, doi: 10.5455/jabet.2020.d155.
- [61] F. Mina κ.ά., ‘COVID-19: transmission, diagnosis, policy intervention, potential broader perspective on the rapidly evolving situation in Bangladesh’, *J. Adv. Biotechnol. Exp. Ther.*, τ. 3, τχ. 4, σ. 18, 2020, doi: 10.5455/jabet.2020.d152.
- [62] M. Sheam κ.ά., ‘COVID-19: The Catastrophe of Our Time’, *J. Adv. Biotechnol. Exp. Ther.*, τ. 3, τχ. 4, σ. 1, 2020, doi: 10.5455/jabet.2020.d150.
- [63] ‘COVID-19: asymptomatic carrier transmission is an underestimated problem | Epidemiology & Infection | Cambridge Core’. <https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-infection/article/covid19-asymptomatic-carrier-transmission-is-an-underestimated-problem/3CEA0495478ADFFBFEF34DAB474A99F> (ημερομηνία πρόσβασης 15 Μάιος 2022).
- [64] H. Harapan κ.ά., ‘Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review’, *J. Infect. Public Health*, τ. 13, τχ. 5, σσ. 667–673, Μαΐου 2020, doi: 10.1016/j.jiph.2020.03.019.
- [65] M. Sironi κ.ά., ‘SARS-CoV-2 and COVID-19: A genetic, epidemiological, and evolutionary perspective’, *Infect. Genet. Evol.*, τ. 84, σ. 104384, Οκτωβρίου 2020, doi: 10.1016/j.meegid.2020.104384.
- [66] Y. Song κ.ά., ‘Asymptomatic Middle East Respiratory Syndrome coronavirus infection using a serologic survey in Korea’, *Epidemiol. Health*, τ. 40, Απριλίου 2018, doi: 10.4178/epih.e2018014.
- [67] ‘Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus

Entry-Web of Science Core Collection'.
<https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000514575000032?SID=EUW1ED0EB5cuayZTGSrIEcoXijUBT>
(ημερομηνία πρόσβασης 15 Μάιος 2022).

[68] A. S. Cockrell κ.ά., 'A mouse model for MERS coronavirus-induced acute respiratory distress syndrome', *Nat. Microbiol.*, τ. 2, τχ. 2, Art. τχ. 2, Νοεμβρίου 2016, doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.226.

[69] P. Zhou κ.ά., 'A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin', *Nature*, τ. 579, τχ. 7798, σσ. 270–273, Μαρτίου 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.

[70] J. Kashir και A. Yaqinuddin, 'Loop mediated isothermal amplification (LAMP) assays as a rapid diagnostic for COVID-19', *Med. Hypotheses*, τ. 141, σ. 109786, Αυγούστου 2020, doi: 10.1016/j.mehy.2020.109786.

[71] J. S. Gootenberg, O. O. Abudayyeh, M. J. Kellner, J. Joung, J. J. Collins, και F. Zhang, 'Multiplexed and portable nucleic acid detection platform with Cas13, Cas12a, and Csm6', *Science*, τ. 360, τχ. 6387, σσ. 439–444, Απριλίου 2018, doi: 10.1126/science.aag0179.

[72] R. Tang κ.ά., 'Improved Analytical Sensitivity of Lateral Flow Assay using Sponge for HBV Nucleic Acid Detection', *Sci. Rep.*, τ. 7, τχ. 1, Art. τχ. 1, Μαΐου 2017, doi: 10.1038/s41598-017-01558-x.

[73] X. Ding, K. Yin, Z. Li, και C. Liu, 'All-in-One Dual CRISPR-Cas12a (AIOD-CRISPR) Assay: A Case for Rapid, Ultrasensitive and Visual Detection of Novel Coronavirus SARS-CoV-2 and HIV virus', *bioRxiv*, σ. 2020.03.19.998724, Μαρτίου 2020, doi: 10.1101/2020.03.19.998724.

[74] K. U. Islam και J. Iqbal, 'An Update on Molecular Diagnostics for COVID-19', *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, τ. 10, 2020, Ημερομηνία πρόσβασης: 15 Μάιος 2022. [Έκδοση σε ψηφιακή μορφή]. Διαθέσιμο στο: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcimb.2020.560616>

[75] K. K.-W. To κ.ά., 'Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study', *Lancet Infect. Dis.*, τ. 20, τχ. 5, σσ. 565–574, Μαΐου 2020, doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1.

[76] W. Tan κ.ά., 'Viral Kinetics and Antibody Responses in Patients with COVID-19'. *medRxiv*, σ. 2020.03.24.20042382, 26 Μάρτιος 2020. doi: 10.1101/2020.03.24.20042382.

[77] F. Amanat κ.ά., 'A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans', *Nat. Med.*, τ. 26, τχ. 7, Art. τχ. 7, Ιουλίου 2020, doi: 10.1038/s41591-020-0913-5.

[78] D. Peterhoff κ.ά., 'A highly specific and sensitive serological assay detects

SARS-CoV-2 antibody levels in COVID-19 patients that correlate with neutralization’, *Infection*, τ. 49, τχ. 1, σσ. 75–82, Φεβρουαρίου 2021, doi: 10.1007/s15010-020-01503-7.

[79] V. Indenbaum κ.ά., ‘Testing IgG antibodies against the RBD of SARS-CoV-2 is sufficient and necessary for COVID-19 diagnosis’, *PLOS ONE*, τ. 15, τχ. 11, σ. e0241164, 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0241164.

[80] Y. Kyosei κ.ά., ‘Proposal of De Novo Antigen Test for COVID-19: Ultrasensitive Detection of Spike Proteins of SARS-CoV-2’, *Diagnostics*, τ. 10, τχ. 8, Art. τχ. 8, Αυγούστου 2020, doi: 10.3390/diagnostics10080594.

[81] R. Mendoza κ.ά., ‘Correlation of Automated Chemiluminescent Method with Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Antibody Titers in Convalescent COVID-19 Plasma Samples: Development of Rapid, Cost-Effective Semi-Quantitative Diagnostic Methods’, *J. Blood Med.*, τ. 12, σσ. 157–164, Μαρτίου 2021, doi: 10.2147/JBM.S296730.

[82] M. Tré-Hardy, A. Wilmet, I. Beukinga, J.-M. Dogné, J. Douxfils, και L. Blairon, ‘Validation of a chemiluminescent assay for specific SARS-CoV-2 antibody’, *Clin. Chem. Lab. Med. CCLM*, τ. 58, τχ. 8, σσ. 1357–1364, Αυγούστου 2020, doi: 10.1515/cclm-2020-0594.

[83] H. Ma κ.ά., ‘Serum IgA, IgM, and IgG responses in COVID-19’, *Cell. Mol. Immunol.*, τ. 17, τχ. 7, Art. τχ. 7, Ιουλίου 2020, doi: 10.1038/s41423-020-0474-z.

[84] R. Soleimani κ.ά., ‘Clinical usefulness of fully automated chemiluminescent immunoassay for quantitative antibody measurements in COVID-19 patients’, *J. Med. Virol.*, τ. 93, τχ. 3, σσ. 1465–1477, 2021, doi: 10.1002/jmv.26430.

[85] J. Swadźba, M. Bednarczyk, T. Anyszek, D. Kozłowska, A. Panek, και E. Martin, ‘The real life performance of 7 automated anti-SARS-CoV-2 IgG and IgM/IgA immunoassays’, *Pract. Lab. Med.*, τ. 25, σ. e00212, Μαΐου 2021, doi: 10.1016/j.plabm.2021.e00212.

[86] J. J. A. van Kampen κ.ά., ‘Shedding of infectious virus in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19): duration and key determinants’, *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*, preprint, Ιουνίου 2020. doi: 10.1101/2020.06.08.20125310.

[87] M.-A. Trabaud, V. Icard, M.-P. Milon, A. Bal, B. Lina, και V. Escuret, ‘Comparison of eight commercial, high-throughput, automated or ELISA assays detecting SARS-CoV-2 IgG or total antibody’, *J. Clin. Virol.*, τ. 132, σ. 104613, Νοεμβρίου 2020, doi: 10.1016/j.jcv.2020.104613.

[88] ‘Early detection of antibodies against various structural proteins of the SARS-associated coronavirus in SARS patients | SpringerLink’. <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02256554> (ημερομηνία πρόσβασης 15 Μάιος 2022).

- [89] A. Ghaffari, R. Meurant, και A. Ardakani, ‘COVID-19 Serological Tests: How Well Do They Actually Perform?’, *Diagnostics*, τ. 10, τχ. 7, Art. τχ. 7, Ιουλίου 2020, doi: 10.3390/diagnostics10070453.
- [90] M. L. Bastos κ.ά., ‘Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis’, *BMJ*, τ. 370, σ. m2516, Ιουλίου 2020, doi: 10.1136/bmj.m2516.
- [91] E. Bendavid κ.ά., ‘COVID-19 antibody seroprevalence in Santa Clara County, California’, *Int. J. Epidemiol.*, τ. 50, τχ. 2, σσ. 410–419, Απριλίου 2021, doi: 10.1093/ije/dyab010.
- [92] Y. Boum κ.ά., ‘Performance and operational feasibility of antigen and antibody rapid diagnostic tests for COVID-19 in symptomatic and asymptomatic patients in Cameroon: a clinical, prospective, diagnostic accuracy study’, *Lancet Infect. Dis.*, τ. 21, τχ. 8, σσ. 1089–1096, Αυγούστου 2021, doi: 10.1016/S1473-3099(21)00132-8.
- [93] H. Scheiblauer κ.ά., ‘Comparative sensitivity evaluation for 122 CE-marked SARS-CoV-2 antigen rapid tests’. medRxiv, σ. 2021.05.11.21257016, 12 Μάιος 2021. doi: 10.1101/2021.05.11.21257016.
- [94] I. Torres, S. Poujois, E. Albert, J. Colomina, και D. Navarro, ‘Evaluation of a rapid antigen test (Panbio™ COVID-19 Ag rapid test device) for SARS-CoV-2 detection in asymptomatic close contacts of COVID-19 patients’, *Clin. Microbiol. Infect.*, τ. 27, τχ. 4, σ. 636.e1-636.e4, Απριλίου 2021, doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.022.
- [95] R. Jaafar κ.ά., ‘Correlation Between 3790 Quantitative Polymerase Chain Reaction–Positives Samples and Positive Cell Cultures, Including 1941 Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Isolates’, *Clin. Infect. Dis.*, τ. 72, τχ. 11, σ. e921, Ιουνίου 2021, doi: 10.1093/cid/ciaa1491.
- [96] S. Hiroi κ.ά., ‘Infectivity assay for detection of SARS-CoV-2 in samples from patients with COVID-19’, *J. Med. Virol.*, τ. 93, τχ. 10, σσ. 5917–5923, 2021, doi: 10.1002/jmv.27145.
- [97] D. B. Larremore κ.ά., ‘Test sensitivity is secondary to frequency and turnaround time for COVID-19 screening’, *Sci. Adv.*, τ. 7, τχ. 1, σ. eabd5393, Ιανουαρίου 2021, doi: 10.1126/sciadv.abd5393.
- [98] V. M. Corman κ.ά., ‘Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR’, *Eurosurveillance*, τ. 25, τχ. 3, σ. 2000045, Ιανουαρίου 2020, doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045.
- [99] A. K. Nalla κ.ά., ‘Comparative Performance of SARS-CoV-2 Detection Assays Using Seven Different Primer-Probe Sets and One Assay Kit’, *J. Clin. Microbiol.*, τ. 58, τχ. 6, σσ. e00557-20, Δεκεμβρίου 2020, doi: 10.1128/JCM.00557-20.
- [100] D. R. Rana και N. Pokhrel, ‘Sequence mismatch in PCR probes may mask the COVID-19 detection in Nepal’, *Mol. Cell. Probes*, τ. 53, σ. 101599, Οκτωβρίου 2020, doi: 10.1016/j.mcp.2020.101599.

- [101] L. Peñarrubia κ.ά., ‘Multiple assays in a real-time RT-PCR SARS-CoV-2 panel can mitigate the risk of loss of sensitivity by new genomic variants during the COVID-19 outbreak’, *Int. J. Infect. Dis.*, τ. 97, σσ. 225–229, Αυγούστου 2020, doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.027.
- [102] R. Wang, Y. Hozumi, C. Yin, και G.-W. Wei, ‘Mutations on COVID-19 diagnostic targets’, *Genomics*, τ. 112, τχ. 6, σσ. 5204–5213, Νοεμβρίου 2020, doi: 10.1016/j.ygeno.2020.09.028.
- [103] K. Ziegler, P. Steininger, R. Ziegler, J. Steinmann, K. Korn, και A. Ensser, ‘SARS-CoV-2 samples may escape detection because of a single point mutation in the N gene’, *Eurosurveillance*, τ. 25, τχ. 39, σ. 2001650, Οκτωβρίου 2020, doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.39.2001650.
- [104] M. Artesi κ.ά., ‘A Recurrent Mutation at Position 26340 of SARS-CoV-2 Is Associated with Failure of the E Gene Quantitative Reverse Transcription-PCR Utilized in a Commercial Dual-Target Diagnostic Assay’, *J. Clin. Microbiol.*, τ. 58, τχ. 10, σσ. e01598-20, Σεπτεμβρίου 2020, doi: 10.1128/JCM.01598-20.
- [105] M. R. Hasan κ.ά., ‘A Novel Point Mutation in the N Gene of SARS-CoV-2 May Affect the Detection of the Virus by Reverse Transcription-Quantitative PCR’, *J. Clin. Microbiol.*, τ. 59, τχ. 4, σσ. e03278-20, Μαρτίου 2021, doi: 10.1128/JCM.03278-20.
- [106] R. Liu κ.ά., ‘Genomic epidemiology of SARS-CoV-2 in the UAE reveals novel virus mutation, patterns of co-infection and tissue specific host immune response’, *Sci. Rep.*, τ. 11, τχ. 1, Art. τχ. 1, Ιουλίου 2021, doi: 10.1038/s41598-021-92851-3.
- [107] T. Mourier, M. Sadykov, M. J. Carr, G. Gonzalez, W. W. Hall, και A. Pain, ‘Host-directed editing of the SARS-CoV-2 genome’, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, τ. 538, σσ. 35–39, Ιανουαρίου 2021, doi: 10.1016/j.bbrc.2020.10.092.
- [108] B. Visseaux κ.ά., ‘Evaluation of the QIAstat-Dx Respiratory SARS-CoV-2 Panel, the First Rapid Multiplex PCR Commercial Assay for SARS-CoV-2 Detection’, *J. Clin. Microbiol.*, τ. 58, τχ. 8, σσ. e00630-20, Ιουλίου 2020, doi: 10.1128/JCM.00630-20.
- [109] N. Storey κ.ά., ‘Single base mutations in the nucleocapsid gene of SARS-CoV-2 affects amplification efficiency of sequence variants and may lead to assay failure’, *J. Clin. Virol. Plus*, τ. 1, τχ. 3, σ. 100037, Σεπτεμβρίου 2021, doi: 10.1016/j.jcvp.2021.100037.
- [110] B. Alosaimi κ.ά., ‘Influenza co-infection associated with severity and mortality in COVID-19 patients’, *Virol. J.*, τ. 18, τχ. 1, σ. 127, Ιουνίου 2021, doi: 10.1186/s12985-021-01594-0.
- [111] K. Pabbaraju, A. A. Wong, R. Ma, N. Zelyas, και G. A. Tipples, ‘Development and validation of a multiplex reverse transcriptase-PCR assay for simultaneous testing of influenza A, influenza B and SARS-CoV-2’, *J. Virol. Methods*, τ. 293, σ. 114151, Ιουλίου 2021, doi: 10.1016/j.jviromet.2021.114151.

- [112] D. A. Green κ.ά., ‘Clinical Performance of SARS-CoV-2 Molecular Tests’, *J. Clin. Microbiol.*, τ. 58, τχ. 8, σσ. e00995-20, Ιουλίου 2020, doi: 10.1128/JCM.00995-20.
- [113] C. Lin, J. Xiang, M. Yan, H. Li, S. Huang, και C. Shen, ‘Comparison of throat swabs and sputum specimens for viral nucleic acid detection in 52 cases of novel coronavirus (SARS-Cov-2)-infected pneumonia (COVID-19)’, *Clin. Chem. Lab. Med. CCLM*, τ. 58, τχ. 7, σσ. 1089–1094, Ιουλίου 2020, doi: 10.1515/cclm-2020-0187.
- [114] A. Koskinen, M. Tolvi, M. Jauhiainen, E. Kekäläinen, A. Laulajainen-Hongisto, και S. Lamminmäki, ‘Complications of COVID-19 Nasopharyngeal Swab Test’, *JAMA Otolaryngol. Neck Surg.*, τ. 147, τχ. 7, σσ. 672–674, Ιουλίου 2021, doi: 10.1001/jamaoto.2021.0715.
- [115] N. N. Y. Tsang, H. C. So, και D. K. M. Ip, ‘Is oropharyngeal sampling a reliable test to detect SARS-CoV-2? – Authors’ reply’, *Lancet Infect. Dis.*, τ. 21, τχ. 10, σσ. 1348–1349, Οκτωβρίου 2021, doi: 10.1016/S1473-3099(21)00402-3.
- [116] Y. Fougère κ.ά., ‘Performance of RT-PCR on Saliva Specimens Compared With Nasopharyngeal Swabs for the Detection of SARS-CoV-2 in Children: A Prospective Comparative Clinical Trial’, *Pediatr. Infect. Dis. J.*, τ. 40, τχ. 8, σ. e300, Αυγούστου 2021, doi: 10.1097/INF.0000000000003198.
- [117] F. M. Hanegge κ.ά., ‘SARS-CoV-2 Presence in the Saliva, Tears, and Cerumen of COVID-19 Patients’, *The Laryngoscope*, τ. 131, τχ. 5, σσ. E1677–E1682, 2021, doi: 10.1002/lary.29218.
- [118] G. Lippi, A.-M. Simundic, και M. Plebani, ‘Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19)’, *Clin. Chem. Lab. Med. CCLM*, τ. 58, τχ. 7, σσ. 1070–1076, Ιουλίου 2020, doi: 10.1515/cclm-2020-0285.
- [119] A. Tahamtan και A. Ardebili, ‘Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results’, *Expert Rev. Mol. Diagn.*, τ. 20, τχ. 5, σσ. 453–454, Μαΐου 2020, doi: 10.1080/14737159.2020.1757437.
- [120] T. C. Williams κ.ά., ‘Sensitivity of RT-PCR testing of upper respiratory tract samples for SARS-CoV-2 in hospitalised patients: a retrospective cohort study’. Wellcome Open Research, 26 Οκτώβριος 2020. doi: 10.12688/wellcomeopenres.16342.1.
- [121] E. Kortela κ.ά., ‘Real-life clinical sensitivity of SARS-CoV-2 RT-PCR test in symptomatic patients’, *PLOS ONE*, τ. 16, τχ. 5, σ. e0251661, 2021, doi: 10.1371/journal.pone.0251661.
- [122] B. J. M. Bergmans κ.ά., ‘Test, trace, isolate: evidence for declining SARS-CoV-2 PCR sensitivity in a clinical cohort’, *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, τ. 101, τχ. 2, σ. 115392, Οκτωβρίου 2021, doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2021.115392.

- [123] J. J. LeBlanc, J. Pettipas, M. Di Quinzio, T. F. Hatchette, και G. Patriquin, ‘Reliable detection of SARS-CoV-2 with patient-collected swabs and saline gargles: A three-headed comparison on multiple molecular platforms’, *J. Virol. Methods*, τ. 295, σ. 114184, Σεπτεμβρίου 2021, doi: 10.1016/j.jviromet.2021.114184.
- [124] ‘Performance of at-home self-collected saliva and nasal-oropharyngeal swabs in the surveillance of COVID-19-Web of Science Core Collection’. <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000596871400001?SID=EUW1ED0EB5cuayZTGSrIEcoXijUBT> (ημερομηνία πρόσβασης 15 Μάιος 2022).
- [125] J. A. SoRelle κ.ά., ‘Saliva for use with a point of care assay for the rapid diagnosis of COVID-19’, *Clin. Chim. Acta*, τ. 510, σσ. 685–686, Νοεμβρίου 2020, doi: 10.1016/j.cca.2020.09.001.
- [126] I. Smyrlaki κ.ά., ‘Massive and rapid COVID-19 testing is feasible by extraction-free SARS-CoV-2 RT-PCR’, *Nat. Commun.*, τ. 11, τχ. 1, Art. τχ. 1, Σεπτεμβρίου 2020, doi: 10.1038/s41467-020-18611-5.
- [127] N. M. Adams, M. Leelawong, A. Benton, C. Quinn, F. R. Haselton, και J. E. Schmitz, ‘COVID-19 diagnostics for resource-limited settings: Evaluation of “unextracted” qRT-PCR’, *J. Med. Virol.*, τ. 93, τχ. 1, σσ. 559–563, 2021, doi: 10.1002/jmv.26328.
- [128] S. A. Byrnes κ.ά., ‘Multiplexed and Extraction-Free Amplification for Simplified SARS-CoV-2 RT-PCR Tests’, *Anal. Chem.*, τ. 93, τχ. 9, σσ. 4160–4165, Μαρτίου 2021, doi: 10.1021/acs.analchem.0c03918.
- [129] N. Lübke κ.ά., ‘Extraction-free SARS-CoV-2 detection by rapid RT-qPCR universal for all primary respiratory materials’, *J. Clin. Virol.*, τ. 130, σ. 104579, Σεπτεμβρίου 2020, doi: 10.1016/j.jcv.2020.104579.
- [130] A. Renzoni κ.ά., ‘Analytical Evaluation of Visby Medical RT-PCR Portable Device for Rapid Detection of SARS-CoV-2’, *Diagnostics*, τ. 11, τχ. 5, Art. τχ. 5, Μαΐου 2021, doi: 10.3390/diagnostics11050813.
- [131] M. M. Gibani κ.ά., ‘Assessing a novel, lab-free, point-of-care test for SARS-CoV-2 (CovidNudge): a diagnostic accuracy study’, *Lancet Microbe*, τ. 1, τχ. 7, σσ. e300–e307, Νοεμβρίου 2020, doi: 10.1016/S2666-5247(20)30121-X.
- [132] S. K. Wee, S. P. Sivalingam, και E. P. H. Yap, ‘Rapid Direct Nucleic Acid Amplification Test without RNA Extraction for SARS-CoV-2 Using a Portable PCR Thermocycler’, *Genes*, τ. 11, τχ. 6, Art. τχ. 6, Ιουνίου 2020, doi: 10.3390/genes11060664.
- [133] E. Cuevas-Ferrando κ.ά., ‘Platinum chloride-based viability RT-qPCR for SARS-CoV-2 detection in complex samples’, *Sci. Rep.*, τ. 11, τχ. 1, Art. τχ. 1, Σεπτεμβρίου 2021, doi: 10.1038/s41598-021-97700-x.
- [134] P. J. K. Libin, L. Willem, T. Verstraeten, A. Torneri, J. Vanderlocht, και N.

Hens, ‘Assessing the feasibility and effectiveness of household-pooled universal testing to control COVID-19 epidemics’, *PLOS Comput. Biol.*, τ. 17, τχ. 3, σ. e1008688, 2021, doi: 10.1371/journal.pcbi.1008688.

[135] G. D. Lyng, N. E. Sheils, C. J. Kennedy, D. O. Griffin, και E. M. Berke, ‘Identifying optimal COVID-19 testing strategies for schools and businesses: Balancing testing frequency, individual test technology, and cost’, *PLOS ONE*, τ. 16, τχ. 3, σ. e0248783, 2021, doi: 10.1371/journal.pone.0248783.

[136] J.-L. He κ.ά., ‘Diagnostic performance between CT and initial real-time RT-PCR for clinically suspected 2019 coronavirus disease (COVID-19) patients outside Wuhan, China’, *Respir. Med.*, τ. 168, Ιουλίου 2020, doi: 10.1016/j.rmed.2020.105980.

[137] J. J. J. M. Stohr κ.ά., ‘Clinical performance and sample freeze-thaw stability of the cobas®6800 SARS-CoV-2 assay for the detection of SARS-CoV-2 in oro-/nasopharyngeal swabs and lower respiratory specimens’, *J. Clin. Virol.*, τ. 133, σ. 104686, Δεκεμβρίου 2020, doi: 10.1016/j.jcv.2020.104686.

[138] J. W. Hirschhorn κ.ά., ‘Verification and Validation of SARS-CoV-2 Assay Performance on the Abbott m2000 and Alinity m Systems’, *J. Clin. Microbiol.*, τ. 59, τχ. 5, σσ. e03119-20, Απριλίου 2021, doi: 10.1128/JCM.03119-20.

[139] D. Goldenberger κ.ά., ‘Brief validation of the novel GeneXpert Xpress SARS-CoV-2 PCR assay’, *J. Virol. Methods*, τ. 284, σ. 113925, Οκτωβρίου 2020, doi: 10.1016/j.jviromet.2020.113925.

[140] H. H. Mostafa, J. Hardick, E. Morehead, J.-A. Miller, C. A. Gaydos, και Y. C. Manabe, ‘Comparison of the analytical sensitivity of seven commonly used commercial SARS-CoV-2 automated molecular assays’, *J. Clin. Virol.*, τ. 130, σ. 104578, Σεπτεμβρίου 2020, doi: 10.1016/j.jcv.2020.104578.

[141] T. Notomi κ.ά., ‘Loop-mediated isothermal amplification of DNA’, *Nucleic Acids Res.*, τ. 28, τχ. 12, σ. e63, Ιουνίου 2000, doi: 10.1093/nar/28.12.e63.

[142] J. Li κ.ά., ‘A novel One-pot rapid diagnostic technology for COVID-19’, *Anal. Chim. Acta*, τ. 1154, σ. 338310, Απριλίου 2021, doi: 10.1016/j.aca.2021.338310.

[143] L. E. Lamb, S. N. Bartolone, E. Ward, και M. B. Chancellor, ‘Rapid detection of novel coronavirus/Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) by reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification’, *PLOS ONE*, τ. 15, τχ. 6, σ. e0234682, 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0234682.

[144] Y. H. Baek κ.ά., ‘Development of a reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification as a rapid early-detection method for novel SARS-CoV-2’, *Emerg. Microbes Infect.*, τ. 9, τχ. 1, σσ. 998–1007, Ιανουαρίου 2020, doi: 10.1080/22221751.2020.1756698.

[145] L. Yu κ.ά., ‘Rapid Detection of COVID-19 Coronavirus Using a Reverse Transcriptional Loop-Mediated Isothermal Amplification (RT-LAMP) Diagnostic Platform’, *Clin. Chem.*, τ. 66, τχ. 7, σσ. 975–977, Ιουλίου 2020, doi:

10.1093/clinchem/hvaa102.

[146] V. L. Dao Thi κ.ά., ‘A colorimetric RT-LAMP assay and LAMP-sequencing for detecting SARS-CoV-2 RNA in clinical samples’, *Sci. Transl. Med.*, τ. 12, τχ. 556, σ. eabc7075, Αυγούστου 2020, doi: 10.1126/scitranslmed.abc7075.

[147] M. Jiang κ.ά., ‘Development and Validation of a Rapid, Single-Step Reverse Transcriptase Loop-Mediated Isothermal Amplification (RT-LAMP) System Potentially to Be Used for Reliable and High-Throughput Screening of COVID-19’, *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, τ. 10, 2020, Ημερομηνία πρόσβασης: 15 Μάιος 2022. [Έκδοση σε ψηφιακή μορφή]. Διαθέσιμο στο: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcimb.2020.00331>

[148] F. W.-N. Chow κ.ά., ‘A Rapid, Simple, Inexpensive, and Mobile Colorimetric Assay COVID-19-LAMP for Mass On-Site Screening of COVID-19’, *Int. J. Mol. Sci.*, τ. 21, τχ. 15, Art. τχ. 15, Ιανουαρίου 2020, doi: 10.3390/ijms21155380.

[149] Y. Kitagawa κ.ά., ‘Evaluation of rapid diagnosis of novel coronavirus disease (COVID-19) using loop-mediated isothermal amplification’, *J. Clin. Virol.*, τ. 129, σ. 104446, Αυγούστου 2020, doi: 10.1016/j.jcv.2020.104446.

[150] C. Carter, K. Akrami, D. Hall, D. Smith, και E. Aronoff-Spencer, ‘Lyophilized visually readable loop-mediated isothermal reverse transcriptase nucleic acid amplification test for detection Ebola Zaire RNA’, *J. Virol. Methods*, τ. 244, σσ. 32–38, Ιουνίου 2017, doi: 10.1016/j.jviromet.2017.02.013.

[151] H.-W. Chen και W.-M. Ching, ‘Evaluation of the stability of lyophilized loop-mediated isothermal amplification reagents for the detection of *Coxiella burnetii*’, *Heliyon*, τ. 3, τχ. 10, Οκτωβρίου 2017, doi: 10.1016/j.heliyon.2017.e00415.

[152] M. N. Aoki κ.ά., ‘Colorimetric RT-LAMP SARS-CoV-2 diagnostic sensitivity relies on color interpretation and viral load’, *Sci. Rep.*, τ. 11, τχ. 1, Art. τχ. 1, Απριλίου 2021, doi: 10.1038/s41598-021-88506-y.

[153] O. Piepenburg, C. H. Williams, D. L. Stemple, και N. A. Armes, ‘DNA Detection Using Recombination Proteins’, *PLOS Biol.*, τ. 4, τχ. 7, σ. e204, 2006, doi: 10.1371/journal.pbio.0040204.

[154] S. Xia και X. Chen, ‘Single-copy sensitive, field-deployable, and simultaneous dual-gene detection of SARS-CoV-2 RNA via modified RT-RPA’, *Cell Discov.*, τ. 6, τχ. 1, Art. τχ. 1, Μαΐου 2020, doi: 10.1038/s41421-020-0175-x.

[155] Y. L. Lau κ.ά., ‘Development of a reverse transcription recombinase polymerase amplification assay for rapid and direct visual detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)’, *PLOS ONE*, τ. 16, τχ. 1, σ. e0245164, 2021, doi: 10.1371/journal.pone.0245164.

[156] J. Van Ness, L. K. Van Ness, και D. J. Galas, ‘Isothermal reactions for the amplification of oligonucleotides’, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, τ. 100, τχ. 8, σσ. 4504–4509, Απριλίου 2003, doi: 10.1073/pnas.0730811100.

- [157] L. Wang, C. Qian, H. Wu, W. Qian, R. Wang, και J. Wu, ‘Technical aspects of nicking enzyme assisted amplification’, *Analyst*, τ. 143, τχ. 6, σσ. 1444–1453, Μαρτίου 2018, doi: 10.1039/C7AN02037F.
- [158] V. D. Serei κ.ά., ‘Comparison of abbot ID NOW COVID-19 rapid molecular assay to cepheid xpert xpress SARS-CoV-2 assay in dry nasal swabs’, *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, τ. 99, τχ. 4, σ. 115208, Απριλίου 2021, doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115208.
- [159] A. Basu κ.ά., ‘Performance of Abbott ID Now COVID-19 Rapid Nucleic Acid Amplification Test Using Nasopharyngeal Swabs Transported in Viral Transport Media and Dry Nasal Swabs in a New York City Academic Institution’, *J. Clin. Microbiol.*, τ. 58, τχ. 8, σσ. e01136-20, Ιουλίου 2020, doi: 10.1128/JCM.01136-20.
- [160] A. Harrington κ.ά., ‘Comparison of Abbott ID Now and Abbott m2000 Methods for the Detection of SARS-CoV-2 from Nasopharyngeal and Nasal Swabs from Symptomatic Patients’, *J. Clin. Microbiol.*, τ. 58, τχ. 8, σσ. e00798-20, Ιουλίου 2020, doi: 10.1128/JCM.00798-20.
- [161] D. D. Rhoads, S. S. Cherian, K. Roman, L. M. Stempak, C. L. Schmotzer, και N. Sadri, ‘Comparison of Abbott ID Now, DiaSorin Simplexa, and CDC FDA Emergency Use Authorization Methods for the Detection of SARS-CoV-2 from Nasopharyngeal and Nasal Swabs from Individuals Diagnosed with COVID-19’, *J. Clin. Microbiol.*, τ. 58, τχ. 8, σσ. e00760-20, Ιουλίου 2020, doi: 10.1128/JCM.00760-20.
- [162] M. C. Smithgall, I. Scherberkova, S. Whittier, και D. A. Green, ‘Comparison of Cepheid Xpert Xpress and Abbott ID Now to Roche cobas for the Rapid Detection of SARS-CoV-2’, *J. Clin. Virol.*, τ. 128, σ. 104428, Ιουλίου 2020, doi: 10.1016/j.jcv.2020.104428.
- [163] W. Zhen, E. Smith, R. Manji, D. Schron, και G. J. Berry, ‘Clinical Evaluation of Three Sample-to-Answer Platforms for Detection of SARS-CoV-2’, *J. Clin. Microbiol.*, τ. 58, τχ. 8, σσ. e00783-20, Ιουλίου 2020, doi: 10.1128/JCM.00783-20.
- [164] Y.-P. Tu, J. Iqbal, και T. O’Leary, ‘Sensitivity of ID NOW and RT-PCR for detection of SARS-CoV-2 in an ambulatory population’, *eLife*, τ. 10, σ. e65726, Απριλίου 2021, doi: 10.7554/eLife.65726.
- [165] K. P. Naveen και A. I. Bhat, ‘Development of reverse transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP) and reverse transcription recombinase polymerase amplification (RT-RPA) assays for the detection of two novel viruses infecting ginger’, *J. Virol. Methods*, τ. 282, σ. 113884, Αυγούστου 2020, doi: 10.1016/j.jviromet.2020.113884.
- [166] K. P. Naveen και A. I. Bhat, ‘Reverse transcriptase loop-mediated isothermal amplification and reverse transcriptase recombinase amplification assays for rapid and sensitive detection of cardamom vein clearing virus’, *3 Biotech*, τ. 10, τχ. 6, σ. 250, Μαΐου 2020, doi: 10.1007/s13205-020-02238-w.

- [167] G. S. Kobayashi κ.ά., ‘A Novel Saliva RT-LAMP Workflow for Rapid Identification of COVID-19 Cases and Restraining Viral Spread’, *Diagnostics*, τ. 11, τχ. 8, Art. τχ. 8, Αυγούστου 2021, doi: 10.3390/diagnostics11081400.
- [168] N. B. Toppings κ.ά., ‘A rapid near-patient detection system for SARS-CoV-2 using saliva’, *Sci. Rep.*, τ. 11, τχ. 1, Art. τχ. 1, Ιουνίου 2021, doi: 10.1038/s41598-021-92677-z.
- [169] F. Soto κ.ά., ‘Wearable Collector for Noninvasive Sampling of SARS-CoV-2 from Exhaled Breath for Rapid Detection’, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, τ. 13, τχ. 35, σσ. 41445–41453, Σεπτεμβρίου 2021, doi: 10.1021/acsmi.1c09309.
- [170] R. Barrangou κ.ά., ‘CRISPR Provides Acquired Resistance Against Viruses in Prokaryotes’, *Science*, τ. 315, τχ. 5819, σσ. 1709–1712, Μαρτίου 2007, doi: 10.1126/science.1138140.
- [171] P. Horvath και R. Barrangou, ‘CRISPR/Cas, the Immune System of Bacteria and Archaea’, *Science*, τ. 327, τχ. 5962, σσ. 167–170, Ιανουαρίου 2010, doi: 10.1126/science.1179555.
- [172] E. V. Koonin, K. S. Makarova, και F. Zhang, ‘Diversity, classification and evolution of CRISPR-Cas systems’, *Curr. Opin. Microbiol.*, τ. 37, σσ. 67–78, Ιουνίου 2017, doi: 10.1016/j.mib.2017.05.008.
- [173] L. Cong κ.ά., ‘Multiplex Genome Engineering Using CRISPR/Cas Systems’, *Science*, τ. 339, τχ. 6121, σσ. 819–823, Φεβρουαρίου 2013, doi: 10.1126/science.1231143.
- [174] M. Jinek, K. Chylinski, I. Fonfara, M. Hauer, J. A. Doudna, και E. Charpentier, ‘A Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity’, *Science*, τ. 337, τχ. 6096, σσ. 816–821, Αυγούστου 2012, doi: 10.1126/science.1225829.
- [175] V. Singh, D. Braddick, και P. K. Dhar, ‘Exploring the potential of genome editing CRISPR-Cas9 technology’, *Gene*, τ. 599, σσ. 1–18, Ιανουαρίου 2017, doi: 10.1016/j.gene.2016.11.008.
- [176] D. Bikard κ.ά., ‘Exploiting CRISPR-Cas nucleases to produce sequence-specific antimicrobials’, *Nat. Biotechnol.*, τ. 32, τχ. 11, Art. τχ. 11, Νοεμβρίου 2014, doi: 10.1038/nbt.3043.
- [177] R. J. Citorik, M. Mimee, και T. K. Lu, ‘Sequence-specific antimicrobials using efficiently delivered RNA-guided nucleases’, *Nat. Biotechnol.*, τ. 32, τχ. 11, Art. τχ. 11, Νοεμβρίου 2014, doi: 10.1038/nbt.3011.
- [178] H. Ebina, N. Misawa, Y. Kanemura, και Y. Koyanagi, ‘Harnessing the CRISPR/Cas9 system to disrupt latent HIV-1 provirus’, *Sci. Rep.*, τ. 3, τχ. 1, Art. τχ. 1, Αυγούστου 2013, doi: 10.1038/srep02510.

- [179] W. Zhu κ.ά., ‘The CRISPR/Cas9 system inactivates latent HIV-1 proviral DNA’, *Retrovirology*, τ. 12, τχ. 1, σ. 22, Φεβρουαρίου 2015, doi: 10.1186/s12977-015-0150-z.
- [180] E. M. Kennedy κ.ά., ‘Suppression of hepatitis B virus DNA accumulation in chronically infected cells using a bacterial CRISPR/Cas RNA-guided DNA endonuclease’, *Virology*, τ. 476, σσ. 196–205, Φεβρουαρίου 2015, doi: 10.1016/j.virol.2014.12.001.
- [181] T. R. Abbott κ.ά., ‘Development of CRISPR as an Antiviral Strategy to Combat SARS-CoV-2 and Influenza’, *Cell*, τ. 181, τχ. 4, σσ. 865-876.e12, Μαΐου 2020, doi: 10.1016/j.cell.2020.04.020.
- [182] J. S. Chen κ.ά., ‘CRISPR-Cas12a target binding unleashes indiscriminate single-stranded DNase activity’, *Science*, Απριλίου 2018, doi: 10.1126/science.aar6245.
- [183] S. Shmakov κ.ά., ‘Diversity and evolution of class 2 CRISPR–Cas systems’, *Nat. Rev. Microbiol.*, τ. 15, τχ. 3, Art. τχ. 3, Μαρτίου 2017, doi: 10.1038/nrmicro.2016.184.
- [184] O. O. Abudayyeh κ.ά., ‘RNA targeting with CRISPR–Cas13’, *Nature*, τ. 550, τχ. 7675, Art. τχ. 7675, Οκτωβρίου 2017, doi: 10.1038/nature24049.
- [185] D. B. T. Cox κ.ά., ‘RNA editing with CRISPR-Cas13’, *Science*, τ. 358, τχ. 6366, σσ. 1019–1027, Νοεμβρίου 2017, doi: 10.1126/science.aaq0180.
- [186] M. J. Kellner, J. G. Koob, J. S. Gootenberg, O. O. Abudayyeh, και F. Zhang, ‘SHERLOCK: nucleic acid detection with CRISPR nucleases’, *Nat. Protoc.*, τ. 14, τχ. 10, Art. τχ. 10, Οκτωβρίου 2019, doi: 10.1038/s41596-019-0210-2.
- [187] J. S. Gootenberg κ.ά., ‘Nucleic acid detection with CRISPR-Cas13a/C2c2’, *Science*, τ. 356, τχ. 6336, σσ. 438–442, Απριλίου 2017, doi: 10.1126/science.aam9321.
- [188] H. de Puig κ.ά., ‘Minimally instrumented SHERLOCK (miSHERLOCK) for CRISPR-based point-of-care diagnosis of SARS-CoV-2 and emerging variants’, *Sci. Adv.*, τ. 7, τχ. 32, σ. eabh2944, Αυγούστου 2021, doi: 10.1126/sciadv.abh2944.
- [189] K. Khambhati, G. Bhattacharjee, και V. Singh, ‘Current progress in CRISPR-based diagnostic platforms’, *J. Cell. Biochem.*, τ. 120, τχ. 3, σσ. 2721–2725, 2019, doi: 10.1002/jcb.27690.
- [190] Y. Chen κ.ά., ‘Contamination-free visual detection of SARS-CoV-2 with CRISPR/Cas12a: A promising method in the point-of-care detection’, *Biosens. Bioelectron.*, τ. 169, σ. 112642, Δεκεμβρίου 2020, doi: 10.1016/j.bios.2020.112642.
- [191] J. P. Broughton κ.ά., ‘CRISPR–Cas12-based detection of SARS-CoV-2’, *Nat. Biotechnol.*, τ. 38, τχ. 7, Art. τχ. 7, Ιουλίου 2020, doi: 10.1038/s41587-020-0513-4.
- [192] X. Ding κ.ά., ‘Ultrasensitive and visual detection of SARS-CoV-2 using all-in-

one dual CRISPR-Cas12a assay’, *Nat. Commun.*, τ. 11, τχ. 1, Art. τχ. 1, Σεπτεμβρίου 2020, doi: 10.1038/s41467-020-18575-6.

[193] Z. Huang κ.ά., ‘Ultra-sensitive and high-throughput CRISPR-powered COVID-19 diagnosis’, *Biosens. Bioelectron.*, τ. 164, σ. 112316, Σεπτεμβρίου 2020, doi: 10.1016/j.bios.2020.112316.

[194] Y. Yang, J. Liu, και X. Zhou, ‘A CRISPR-based and post-amplification coupled SARS-CoV-2 detection with a portable evanescent wave biosensor’, *Biosens. Bioelectron.*, τ. 190, σ. 113418, Οκτωβρίου 2021, doi: 10.1016/j.bios.2021.113418.

[195] S. N. Bhatia και D. E. Ingber, ‘Microfluidic organs-on-chips’, *Nat. Biotechnol.*, τ. 32, τχ. 8, Art. τχ. 8, Αυγούστου 2014, doi: 10.1038/nbt.2989.

[196] J. Carrera, G. Rodrigo, V. Singh, B. Kirov, και A. Jaramillo, ‘Empirical model and in vivo characterization of the bacterial response to synthetic gene expression show that ribosome allocation limits growth rate’, *Biotechnol. J.*, τ. 6, τχ. 7, σσ. 773–783, 2011, doi: 10.1002/biot.201100084.

[197] J. A. Kim κ.ά., ‘Fabrication and characterization of a PDMS–glass hybrid continuous-flow PCR chip’, *Biochem. Eng. J.*, τ. 29, τχ. 1, σσ. 91–97, Απριλίου 2006, doi: 10.1016/j.bej.2005.02.032.

[198] M. P. Wolf, G. B. Salieb-Beugelaar, και P. Hunziker, ‘PDMS with designer functionalities—Properties, modifications strategies, and applications’, *Prog. Polym. Sci.*, τ. 83, σσ. 97–134, Αυγούστου 2018, doi: 10.1016/j.progpolymsci.2018.06.001.

[199] K. Mao κ.ά., ‘Paper-based microfluidics for rapid diagnostics and drug delivery’, *J. Controlled Release*, τ. 322, σσ. 187–199, Ιουνίου 2020, doi: 10.1016/j.jconrel.2020.03.010.

[200] E. K. Sackmann, A. L. Fulton, και D. J. Beebe, ‘The present and future role of microfluidics in biomedical research’, *Nature*, τ. 507, τχ. 7491, Art. τχ. 7491, Μαρτίου 2014, doi: 10.1038/nature13118.

[201] B. J. Taylor κ.ά., ‘A lab-on-chip for malaria diagnosis and surveillance’, *Malar. J.*, τ. 13, τχ. 1, σ. 179, Μαΐου 2014, doi: 10.1186/1475-2875-13-179.

[202] J. Zhuang, J. Yin, S. Lv, B. Wang, και Y. Mu, ‘Advanced “lab-on-a-chip” to detect viruses – Current challenges and future perspectives’, *Biosens. Bioelectron.*, τ. 163, σ. 112291, Σεπτεμβρίου 2020, doi: 10.1016/j.bios.2020.112291.

[203] A. Basiri κ.ά., ‘Microfluidic devices for detection of RNA viruses’, *Rev. Med. Virol.*, τ. 31, τχ. 1, σ. e2154, 2021, doi: 10.1002/rmv.2154.

[204] B. S. Ferguson κ.ά., ‘Genetic Analysis of H1N1 Influenza Virus from Throat Swab Samples in a Microfluidic System for Point-of-Care Diagnostics’, *J. Am. Chem. Soc.*, τ. 133, τχ. 23, σσ. 9129–9135, Ιουνίου 2011, doi: 10.1021/ja203981w.

[205] D. Brassard κ.ά., ‘Extraction of nucleic acids from blood: unveiling the potential

of active pneumatic pumping in centrifugal microfluidics for integration and automation of sample preparation processes’, *Lab. Chip*, τ. 19, τχ. 11, σσ. 1941–1952, Μαΐου 2019, doi: 10.1039/C9LC00276F.

[206] M. Geissler κ.ά., ‘Centrifugal microfluidic lab-on-a-chip system with automated sample lysis, DNA amplification and microarray hybridization for identification of enterohemorrhagic *Escherichia coli* culture isolates’, *Analyst*, τ. 145, τχ. 21, σσ. 6831–6845, Οκτωβρίου 2020, doi: 10.1039/D0AN01232G.

[207] B. P. Sullivan, A. T. Bender, D. N. Ngyuen, J. Y. Zhang, και J. D. Posner, ‘Nucleic acid sample preparation from whole blood in a paper microfluidic device using isotachopheresis’, *J. Chromatogr. B*, τ. 1163, σ. 122494, Ιανουαρίου 2021, doi: 10.1016/j.jchromb.2020.122494.

[208] X. Qiu κ.ά., ‘Instrument-free point-of-care molecular diagnosis of H1N1 based on microfluidic convective PCR’, *Sens. Actuators B Chem.*, τ. 243, σσ. 738–744, Μαΐου 2017, doi: 10.1016/j.snb.2016.12.058.

[209] R. Rodriguez-Moncayo κ.ά., ‘A high-throughput multiplexed microfluidic device for COVID-19 serology assays’, *Lab. Chip*, τ. 21, τχ. 1, σσ. 93–104, Ιανουαρίου 2021, doi: 10.1039/D0LC01068E.

[210] R. Funari, K.-Y. Chu, και A. Q. Shen, ‘Detection of antibodies against SARS-CoV-2 spike protein by gold nanospikes in an opto-microfluidic chip’, *Biosens. Bioelectron.*, τ. 169, σ. 112578, Δεκεμβρίου 2020, doi: 10.1016/j.bios.2020.112578.

[211] Q. Lin κ.ά., ‘Microfluidic Immunoassays for Sensitive and Simultaneous Detection of IgG/IgM/Antigen of SARS-CoV-2 within 15 min’, *Anal. Chem.*, τ. 92, τχ. 14, σσ. 9454–9458, Ιουλίου 2020, doi: 10.1021/acs.analchem.0c01635.

[212] A. Ramachandran κ.ά., ‘Electric field-driven microfluidics for rapid CRISPR-based diagnostics and its application to detection of SARS-CoV-2’, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, τ. 117, τχ. 47, σσ. 29518–29525, Νοεμβρίου 2020, doi: 10.1073/pnas.2010254117.

[213] S. Mavriku κ.ά., ‘Clinical Application of the Novel Cell-Based Biosensor for the Ultra-Rapid Detection of the SARS-CoV-2 S1 Spike Protein Antigen: A Practical Approach’, *Biosensors*, τ. 11, τχ. 7, Art. τχ. 7, Ιουλίου 2021, doi: 10.3390/bios11070224.

[214] D. K. Agarwal κ.ά., ‘Highly sensitive and ultra-rapid antigen-based detection of SARS-CoV-2 using nanomechanical sensor platform’, *Biosens. Bioelectron.*, τ. 195, σ. 113647, Ιανουαρίου 2022, doi: 10.1016/j.bios.2021.113647.

[215] A. Raziq, A. Kidakova, R. Boroznjak, J. Reut, A. Örik, και V. Syritski, ‘Development of a portable MIP-based electrochemical sensor for detection of SARS-CoV-2 antigen’, *Biosens. Bioelectron.*, τ. 178, σ. 113029, Απριλίου 2021, doi: 10.1016/j.bios.2021.113029.

[216] L. F. de Lima, A. L. Ferreira, M. D. T. Torres, W. R. de Araujo, και C. de la Fuente-Nunez, ‘Minute-scale detection of SARS-CoV-2 using a low-cost biosensor

composed of pencil graphite electrodes’, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, τ. 118, τχ. 30, σ. e2106724118, Ιουλίου 2021, doi: 10.1073/pnas.2106724118.

[217] N. H. L. Nguyen, S. Kim, G. Lindemann, και V. Berry, ‘COVID-19 Spike Protein Induced Phononic Modification in Antibody-Coupled Graphene for Viral Detection Application’, *ACS Nano*, τ. 15, τχ. 7, σσ. 11743–11752, Ιουλίου 2021, doi: 10.1021/acsnano.1c02549.

[218] M. T. Hwang κ.ά., ‘Ultrasensitive Detection of Dopamine, IL-6 and SARS-CoV-2 Proteins on Crumpled Graphene FET Biosensor’, *Adv. Mater. Technol.*, τ. 6, τχ. 11, σ. 2100712, 2021, doi: 10.1002/admt.202100712.

[219] P. Q. Nguyen κ.ά., ‘Wearable materials with embedded synthetic biology sensors for biomolecule detection’, *Nat. Biotechnol.*, τ. 39, τχ. 11, Art. τχ. 11, Νοεμβρίου 2021, doi: 10.1038/s41587-021-00950-3.

[220] Z. Ye, Y. Zhang, Y. Wang, Z. Huang, και B. Song, ‘Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review’, *Eur. Radiol.*, τ. 30, τχ. 8, σσ. 4381–4389, Αυγούστου 2020, doi: 10.1007/s00330-020-06801-0.

[221] G. A. Saeed κ.ά., ‘Correlation between Chest CT Severity Scores and the Clinical Parameters of Adult Patients with COVID-19 Pneumonia’, *Radiol. Res. Pract.*, τ. 2021, σ. 6697677, 2021, doi: 10.1155/2021/6697677.

[222] A. Kovács, P. Palásti, D. Veréb, B. Bozsik, A. Palkó, και Z. T. Kincses, ‘The sensitivity and specificity of chest CT in the diagnosis of COVID-19’, *Eur. Radiol.*, τ. 31, τχ. 5, σσ. 2819–2824, Μαΐου 2021, doi: 10.1007/s00330-020-07347-x.

[223] N. Al Bassam, S. A. Hussain, A. Al Qaraghuli, J. Khan, E. P. Sumesh, και V. Lavanya, ‘IoT based wearable device to monitor the signs of quarantined remote patients of COVID-19’, *Inform. Med. Unlocked*, τ. 24, σ. 100588, Ιανουαρίου 2021, doi: 10.1016/j.imu.2021.100588.

[224] L. Saba κ.ά., ‘Six artificial intelligence paradigms for tissue characterisation and classification of non-COVID-19 pneumonia against COVID-19 pneumonia in computed tomography lungs’, *Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg.*, τ. 16, τχ. 3, σσ. 423–434, Μαρτίου 2021, doi: 10.1007/s11548-021-02317-0.

[225] Y. Song κ.ά., ‘Deep Learning Enables Accurate Diagnosis of Novel Coronavirus (COVID-19) With CT Images’, *IEEE/ACM Trans. Comput. Biol. Bioinform.*, τ. 18, τχ. 6, σσ. 2775–2780, Αυγούστου 2021, doi: 10.1109/TCBB.2021.3065361.

[226] A. Jaiswal, N. Gianchandani, D. Singh, V. Kumar, και M. Kaur, ‘Classification of the COVID-19 infected patients using DenseNet201 based deep transfer learning’, *J. Biomol. Struct. Dyn.*, τ. 39, τχ. 15, σσ. 5682–5689, Οκτωβρίου 2021, doi: 10.1080/07391102.2020.1788642.

[227] X. Wang, M. Jiang, Z. Zhou, J. Gou, και D. Hui, ‘3D printing of polymer matrix composites: A review and prospective’, *Compos. Part B Eng.*, τ. 110, σσ. 442–458,

Φεβρουαρίου 2017, doi: 10.1016/j.compositesb.2016.11.034.

[228] A. Abbas, M. M. Abdelsamea, και M. M. Gaber, ‘Classification of COVID-19 in chest X-ray images using DeTraC deep convolutional neural network’, *Appl. Intell.*, τ. 51, τχ. 2, σσ. 854–864, Φεβρουαρίου 2021, doi: 10.1007/s10489-020-01829-7.

[229] J. Chen κ.ά., ‘Deep learning-based model for detecting 2019 novel coronavirus pneumonia on high-resolution computed tomography’, *Sci. Rep.*, τ. 10, τχ. 1, Art. τχ. 1, Νοεμβρίου 2020, doi: 10.1038/s41598-020-76282-0.

[230] J. Laguarda, F. Hueto, και B. Subirana, ‘COVID-19 Artificial Intelligence Diagnosis Using Only Cough Recordings’, *IEEE Open J. Eng. Med. Biol.*, τ. 1, σσ. 275–281, 2020, doi: 10.1109/OJEMB.2020.3026928.

[231] L. Orlandic, T. Teijeiro, και D. Atienza, ‘The COUGHVID crowdsourcing dataset, a corpus for the study of large-scale cough analysis algorithms’, *Sci. Data*, τ. 8, τχ. 1, Art. τχ. 1, Ιουνίου 2021, doi: 10.1038/s41597-021-00937-4.

[232] N. Sharma κ.ά., ‘Coswara -- A Database of Breathing, Cough, and Voice Sounds for COVID-19 Diagnosis’, *Interspeech 2020*, σσ. 4811–4815, Οκτωβρίου 2020, doi: 10.21437/Interspeech.2020-2768.

[233] B. Jang, S. Im, D. Lee, C. Kim, S. Hong, και J. Song, ‘PIMD Signal Modeling Based on FTDNN’, στο *2019 IEEE 2nd International Conference on Information Communication and Signal Processing (ICICSP)*, Weihai, China, Σεπτεμβρίου 2019, σσ. 1–4. doi: 10.1109/ICICSP48821.2019.8958484.

[234] A. R. Dargazany, P. Stegagno, και K. Mankodiya, ‘WearableDL: Wearable Internet-of-Things and Deep Learning for Big Data Analytics—Concept, Literature, and Future’, *Mob. Inf. Syst.*, τ. 2018, σ. e8125126, Νοεμβρίου 2018, doi: 10.1155/2018/8125126.

[235] B. Jang, M. Lee, M. hwi Kim, H. jung Kim, H. Yoo, και J. W. Kim, ‘Infectious disease infection index information system’, στο *2019 IEEE International Conference on Consumer Electronics (ICCE)*, Ιανουαρίου 2019, σσ. 1–4. doi: 10.1109/ICCE.2019.8661844.

[236] E. Pilavaki, C. Parolo, R. McKendry, και A. Demosthenous, ‘Wireless paper-based biosensor reader for the detection of infectious diseases at the point of care’, στο *2016 IEEE SENSORS*, Ιουλίου 2016, σσ. 1–3. doi: 10.1109/ICSENS.2016.7808907.

[237] F. Qureshi και S. Krishnan, ‘Wearable Hardware Design for the Internet of Medical Things (IoMT)’, *Sensors*, τ. 18, τχ. 11, σ. 3812, Νοεμβρίου 2018, doi: 10.3390/s18113812.

[238] Y. Ren, J. Yang, M. C. Chuah, και Y. Chen, ‘Mobile Phone Enabled Social Community Extraction for Controlling of Disease Propagation in Healthcare’, στο *2011 IEEE Eighth International Conference on Mobile Ad-Hoc and Sensor Systems*, Ιουλίου 2011, σσ. 646–651. doi: 10.1109/MASS.2011.68.

- [239] N. Guizani και A. Ghafoor, ‘Modeling and evaluation of disease spread behaviors’, στο *2014 International Wireless Communications and Mobile Computing Conference (IWCMC)*, Δεκεμβρίου 2014, σσ. 996–1003. doi: 10.1109/IWCMC.2014.6906491.
- [240] C. Dibble, ‘Effective real-time allocation of pandemic interventions’, στο *Proceedings of the 2010 Winter Simulation Conference*, Baltimore, MD, Δεκεμβρίου 2010, σσ. 2211–2220. doi: 10.1109/WSC.2010.5678919.
- [241] I. Azimi, J. Takalo-Mattila, A. Anzanpour, A. M. Rahmani, J.-P. Soininen, και P. Liljeberg, ‘Empowering healthcare IoT systems with hierarchical edge-based deep learning’, στο *Proceedings of the 2018 IEEE/ACM International Conference on Connected Health: Applications, Systems and Engineering Technologies*, New York, NY, USA: Association for Computing Machinery, 2018, σσ. 63–68. Ημερομηνία πρόσβασης: 15 Μάιος 2022. [Έκδοση σε ψηφιακή μορφή]. Διαθέσιμο στο: <https://doi.org/10.1145/3278576.3278597>
- [242] F. Qureshi και S. Krishnan, ‘Wearable Hardware Design for the Internet of Medical Things (IoMT)’, *Sensors*, τ. 18, τχ. 11, Art. τχ. 11, Νοεμβρίου 2018, doi: 10.3390/s18113812.
- [243] A. O. Akmandor και N. K. Jha, ‘Smart Health Care: An Edge-Side Computing Perspective’, *IEEE Consum. Electron. Mag.*, τ. 7, τχ. 1, σσ. 29–37, Ιανουαρίου 2018, doi: 10.1109/MCE.2017.2746096.
- [244] S. Chernbumroong, A. S. Atkins, και H. Yu, ‘Activity classification using a single wrist-worn accelerometer’, στο *2011 5th International Conference on Software, Knowledge Information, Industrial Management and Applications (SKIMA) Proceedings*, Σεπτεμβρίου 2011, σσ. 1–6. doi: 10.1109/SKIMA.2011.6089975.
- [245] M. Li κ.ά., ‘Multimodal Physical Activity Recognition by Fusing Temporal and Cepstral Information’, *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.*, τ. 18, τχ. 4, σσ. 369–380, Δεκεμβρίου 2010, doi: 10.1109/TNSRE.2010.2053217.
- [246] M. Cornacchia, K. Ozcan, Y. Zheng, και S. Velipasalar, ‘A Survey on Activity Detection and Classification Using Wearable Sensors’, *IEEE Sens. J.*, τ. 17, τχ. 2, σσ. 386–403, Ιανουαρίου 2017, doi: 10.1109/JSEN.2016.2628346.
- [247] X. Ding κ.ά., ‘Wearable Sensing and Telehealth Technology with Potential Applications in the Coronavirus Pandemic’, *IEEE Rev. Biomed. Eng.*, τ. 14, σσ. 48–70, 2021, doi: 10.1109/RBME.2020.2992838.
- [248] *Biomedical Engineering Tools for Management for Patients with COVID-19*. Elsevier, 2021. doi: 10.1016/C2020-0-01980-8.
- [249] D.-R. Izdrui, M. G. Hagan, O. Geman, O. Postolache, και R. Alexandre, ‘Chapter 11 - Smart sensing systems for in-home health status and emotional well-being monitoring during COVID-19’, στο *Biomedical Engineering Tools for Management for Patients with COVID-19*, V. E. Balas, O. Geman, G. Wang, M. Arif, και O. Postolache, Επιμ. Academic Press, 2021, σσ. 173–186. doi: 10.1016/B978-0-12-824473-9.00003-

3.

[250] D.-M. Dobrea και M.-C. Dobrea, ‘Concepts and developments of an wearable system - an IoT approach’, στο *2017 International Symposium on Signals, Circuits and Systems (ISSCS)*, Ιουλίου 2017, σσ. 1–4. doi: 10.1109/ISSCS.2017.8034922.

[251] M. Suh, ‘Wearable sensors for athletes’, *Electron. Text. Smart Fabr. Wearable Technol.*, σσ. 257–273, Δεκεμβρίου 2015, doi: 10.1016/B978-0-08-100201-8.00013-8.

[252] A. Lymberis και D. de Rossi, *Wearable EHealth Systems for Personalised Health Management: State of the Art and Future Challenges*. IOS Press, 2004.

[253] K. T. Sweeney, D. Kearney, T. E. Ward, S. Coyle, και D. Diamond, ‘Employing ensemble empirical mode decomposition for artifact removal: Extracting accurate respiration rates from ECG data during ambulatory activity’, στο *2013 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, Ιουλίου 2013, σσ. 977–980. doi: 10.1109/EMBC.2013.6609666.

[254] P. Aqueveque, E. Germany, R. Osorio, και F. Pastene, ‘Gait Segmentation Method Using a Plantar Pressure Measurement System with Custom-Made Capacitive Sensors’, *Sensors*, τ. 20, τχ. 3, Art. τχ. 3, Ιανουαρίου 2020, doi: 10.3390/s20030656.

[255] B. A. Taha, Y. Al Mashhadany, M. H. Hafiz Mokhtar, M. S. Dzulkefly Bin Zan, και N. Arsad, ‘An Analysis Review of Detection Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Based on Biosensor Application’, *Sensors*, τ. 20, τχ. 23, Art. τχ. 23, Ιανουαρίου 2020, doi: 10.3390/s20236764.

[256] P. Guay, S. Gorgutsa, S. LaRochelle, και Y. Messaddeq, ‘Wearable Contactless Respiration Sensor Based on Multi-Material Fibers Integrated into Textile’, *Sensors*, τ. 17, τχ. 5, Art. τχ. 5, Μαΐου 2017, doi: 10.3390/s17051050.

[257] O. Postolache, D. J. Hemanth, R. Alexandre, D. Gupta, O. Geman, και A. Khanna, ‘Remote Monitoring of Physical Rehabilitation of Stroke Patients Using IoT and Virtual Reality’, *IEEE J. Sel. Areas Commun.*, τ. 39, τχ. 2, σσ. 562–573, Οκτωβρίου 2021, doi: 10.1109/JSAC.2020.3020600.

[258] ‘Scopus preview - Scopus - Document details - Black hole and sink hole attack detection in wireless body area networks’. https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85104845611&origin=inward&txGid=6ac4ea475712b262da89bde472855410&featureToggles=FEATURE_NEW_DOC_DETAILS_EXPORT:1 (ημερομηνία πρόσβασης 15 Μάιος 2022).

[259] ‘Smart Sensors and Tailored Environments for Physiotherap TailorPhy’. <https://www.it.pt/Projects/Index/3223> (ημερομηνία πρόσβασης 15 Μάιος 2022).

[260] J. Ripp, L. Peccoraro, και D. Charney, ‘Attending to the Emotional Well-Being of the Health Care Workforce in a New York City Health System During the COVID-19 Pandemic’, *Acad. Med.*, σ. 10.1097/ACM.0000000000003414, Απριλίου 2020, doi: 10.1097/ACM.0000000000003414.

- [261] P. T. Elkington κ.ά., ‘A Personal Respirator to Improve Protection for Healthcare Workers Treating COVID-19 (PeRSo)’, *Front. Med. Technol.*, τ. 3, 2021, Ημερομηνία πρόσβασης: 16 Μάιος 2022. [Έκδοση σε ψηφιακή μορφή]. Διαθέσιμο στο: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmedt.2021.664259>
- [262] J. Gralton, E. Tovey, M.-L. McLaws, και W. D. Rawlinson, ‘The role of particle size in aerosolised pathogen transmission: A review’, *J. Infect.*, τ. 62, τχ. 1, σσ. 1–13, Ιανουαρίου 2011, doi: 10.1016/j.jinf.2010.11.010.
- [263] J. Schijven, L. C. Vermeulen, A. Swart, A. Meijer, E. Duizer, και A. M. de R. Husman, ‘Quantitative Microbial Risk Assessment for Airborne Transmission of SARS-CoV-2 via Breathing, Speaking, Singing, Coughing, and Sneezing’, *Environ. Health Perspect.*, Απριλίου 2021, doi: 10.1289/EHP7886.
- [264] S. Klein κ.ά., ‘SARS-CoV-2 structure and replication characterized by in situ cryo-electron tomography’, *Nat. Commun.*, τ. 11, τχ. 1, Art. τχ. 1, Νοεμβρίου 2020, doi: 10.1038/s41467-020-19619-7.
- [265] B. W. Neuman κ.ά., ‘Supramolecular Architecture of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Revealed by Electron Cryomicroscopy’, *J. Virol.*, τ. 80, τχ. 16, σσ. 7918–7928, Αυγούστου 2006, doi: 10.1128/JVI.00645-06.
- [266] C. S. Goldsmith κ.ά., ‘Ultrastructural Characterization of SARS Coronavirus’, *Emerg. Infect. Dis.*, τ. 10, τχ. 2, σσ. 320–326, Φεβρουαρίου 2004, doi: 10.3201/eid1002.030913.