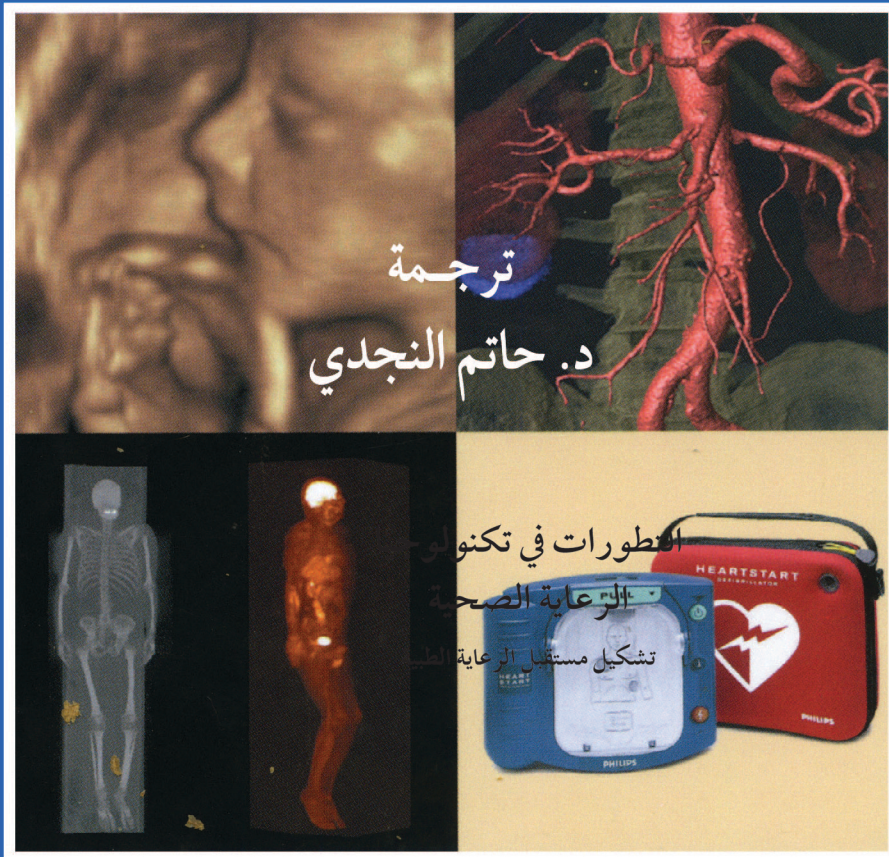


وتوماس فندلر

غرهارد سيكويوس

# التطورات في تكنولوجيا الرعاية الصحية تشكيل مستقبل الرعاية الطبية



التطورات في تكنولوجيا

الرعاية الصحية

تشكيل مستقبل الرعاية الطبية

اللجنة العلمية لسلسلة التقنيات الاستراتيجية والمقدمة

د. محمد مرياتي

د. منصور الغامدي

د. حسن الشريف

د. حاتم النجدي

المنظمة العربية للترجمة

غرهارد سبيكويوس وتوماس فندلر

# التطورات في تكنولوجيا الرعاية الصحية

## تشكيل مستقبل الرعاية الطبية

ترجمة

حاتم النجدي

مراجعة

د. هيثم الناهي

د. حسن الشريف

الفهرسة أثناء النشر - إعداد المنظمة العربية للترجمة  
سيكويوس، غرهارد  
التطورات في تكنولوجيا الرعاية الصحية: تشكيل مستقبل الرعاية الطبية/ غرهارد  
سيكويوس وتوماس فندلر؛ ترجمة حاتم النجدي؛ مراجعة حسن الشريف وهيثم  
الناهي.

720 ص. - (تقنيات استراتيجية ومتقدمة - الطب والصحة؛ 3)

يشتمل على فهرس.

ISBN 978-614-434-065-3

1. الطب. 2. التكنولوجيا الطبية. أ. العنوان. ب. فندلر، توماس (المؤلف)  
ج. النجدي، حاتم (المترجم). د. الشريف، حسن (المراجع). هـ. الناهي، هيثم  
(المراجع). و. السلسلة.

610

«الآراء الواردة في هذا الكتاب لا تعبر بالضرورة  
عن اتجاهات تبناها المنظمة العربية للترجمة»

Spekowius, Gerhard and Thomas Wendler

*Advances in Healthcare Technology: Shaping the Future of Medical Care*

Translation from English language edition: *Advances in Healthcare  
Technology* by Gerhard Spekowius and Thomas Wendler

Copyright © 2006 Springer Netherlands

Springer Netherlands is a part of Springer Science+Business Media  
All Rights Reserved.

© جميع حقوق الترجمة العربية والنشر محفوظة حصراً لـ:

**المنظمة العربية للترجمة**



بناية «بيت النهضة»، شارع البصرة، ص. ب: 113-5996

الحمراء - بيروت 1103 2090 - لبنان

هاتف: / (9611) 753024 - 753031 فاكس: (9611) 753032

e-mail: info@aot.org.lb - Web Site: http://www.aot.org.lb

توزيع: مركز دراسات الوحدة العربية

بناية «بيت النهضة»، شارع البصرة، ص. ب: 113 - 6001

الحمراء - بيروت 2034 2407 - لبنان

تلفون: (9611) 750086 - 750085 - 750084

برقياً: «مرعربي» - بيروت / فاكس: (9611) 750088

e-mail: info@caus.org.lb - Web Site: http://www.caus.org.lb

الطبعة الأولى: بيروت، آذار (مارس) 2015

## المحتويات

11	..... مقدمة الترجمة
13	..... المؤلفون المساهمون
25	..... مقدمة
31	..... كلمة شكر
33	..... المختصرات

### الجزء I

#### التوجهات في الرعاية الصحية

41	..... الفصل الأول: التطورات والتوجهات في تكنولوجيا الرعاية الصحية درء الأمراض قبل بدئها
----	--

### الجزء II

#### التصوير التشخيصي

59	..... الفصل الثاني: التصوير التشخيصي الوضع الراهن وآخر التطورات
85	..... الفصل الثالث: تكنولوجيات منظومات إعادة تركيب الصور الطبية التطورات في خوارزميات وعتاديات التصوير المقطعي المحوسب
101	..... الفصل الرابع: كاشفات للتصوير بالأشعة السينية والتصوير المقطعي المحوسب التطورات والتكنولوجيات الأساسية
	..... الفصل الخامس: التصوير الدوراني الثلاثي الأبعاد بالأشعة السينية

- 121 ..... التطورات في التصوير التدخلي الثلاثي الأبعاد .....  
 الفصل السادس: تصوير الأوعية التاجية بالرنين المغناطيسي سمات  
 141 ..... المنهجيات .....  
 الفصل السابع: التصوير الرباعي الأبعاد بالموجات فوق الصوتية  
 163 ..... التطورات التكنولوجية والتطبيقات الطبية .....  
 الفصل الثامن: التصوير العيادي الطبي الهجين:  
 مطابقة إحدائيات الصور المركبة وتشكيلة تجهيزات للتصوير بالإصدار  
 البوزيتروني/التصوير المقطعي المحوسب والتصوير المقطعي  
 185 ..... المحوسب بإصدار الفوتون المفرد/ التصوير المقطعي المحوسب .....

### III الجزء

#### إدماج التصوير التشخيصي والمعالجة

- الفصل التاسع: تكنولوجيا جديدة للمعالجة الموجهة بالصورة توجّهات  
 215 ..... وابتكارات .....  
 الفصل العاشر: المعالجة الموجهة بالصورة: تصوير مقطعي محوسب  
 225 ..... و IGT وتكنولوجيات تصوير هجينة جديدة .....  
 الفصل الحادي عشر: التطورات في المداخلات القلبية تحسين الصورة  
 251 ..... وتركيبها، والتوجيه والملاحقة بها .....  
 الفصل الثاني عشر: التصوير بالموجات فوق الصوتية المبارة الموجهة  
 269 ..... بالتصوير بالرنين المغناطيسي جهاز لمعالجة مبتكرة لسرطان الثدي .....  
 291 ..... الفصل الثالث عشر: التطورات في المعالجة الشعاعية بالحزمة الخارجية  
 الفصل الرابع عشر: المعالجة الشعاعية الموجهة بالصورة الجزيئية  
 311 ..... عوامل مقاومة التصوير والاستجابة للمعالجة .....

### IV الجزء

#### الطب الجزيئي

- 333 ..... الفصل الخامس عشر: الطب الجزيئي ثورة في الرعاية الصحية .....

	الفصل السادس عشر: منظومات التصوير الجزيئي نحو كشف شديد
347	الحساسية من أجل عمليات جزيئية لتشخيص والمعالجة المبكرين
	الفصل السابع عشر: الواسمات الحيوية في تشخيص الأمراض ومعالجتها
375	إدماج الواسمات الحيوية لتحسين رعاية المريض .....
	الفصل الثامن عشر: مواد جزيئية مستهدفة للتصوير والمعالجة
399	توجهات ومفاهيم في تطوير مواد التباين .....
	الفصل التاسع عشر: جسيمات نانوية مستهدفة للتصوير والمعالجة
423	الجزيئيين نهج متعدد الأنماط لتصوير الطب الجزيئي .....
	الفصل العشرون: التصوير الجزيئي بالأنكسين A5 الأساس الجزيئي
447	لنجاح الأنكسين A5 مسبراً للتصوير الجزيئي .....
	الفصل الحادي والعشرون: علم البروتيوم في تطبيقات التشخيص
465	تلاقي التكنولوجيا والتحديات الناتجة .....

## الجزء V

### المعلوماتية الطبية

	الفصل الثاني والعشرون: تكنولوجيا المعلومات الطبية التطورات
481	الأخيرة وتوجهات البحث .....
	الفصل الثالث والعشرون: التطورات في تكنولوجيا المعلومات الطبية
	فرص إدماج بين السجلات الصحية الإلكترونية ومنظومات الاتصالات
505	وأرشفة الصور والتطبيقات الطبية .....
	الفصل الرابع والعشرون: الكشف والتحديد الكمي بمساعدة الحاسوب
	مفاهيم ونتائج تخص العُقيدات الرئوية في بيانات صور مقطعية محوسبة
527	عالية الميز .....
	الخامس والعشرون
547	منظومات دعم اتخاذ القرار الطبي إمكانات كثيرة .....
	الفصل السادس والعشرون: المعلوماتية الحيوية نظرة إجمالية وفرص
567	البحث .....



## VI الجزء

### العناية الصحية الشخصية

593	.....	الفصل السابع والعشرون: آفاق العناية الصحية الشخصية نحو رعاية متمحورة حول المريض
623	.....	الفصل الثامن والعشرون: مُجَسَّات محمولة على الجسم للعناية الصحية الشخصية أمثلة إدماج ، وتحديات تطبيقية، وتكنولوجيات بازغة
655	.....	الفصل التاسع والعشرون: مزيلات رجفان خارجية مؤتمتة لاستعمالها من قبل أشخاص عاديين تكنولوجيا سوف تغير أصول معالجة توقف لقلب المفاجئ
673	.....	الفصل الثلاثون: حلول لمراقبة المريض عن بعد نحو إدارة شؤون المريض عن بعد
687	.....	الفصل الحادي والثلاثون: رعاية مرضى داء السكري التكنولوجيا سوف تحسّن جودة حياة السكريين
707	.....	الثبت التعريفي
713	.....	ثبت المصطلحات
717	.....	الفهرس

## تقديم

### سلسلة كتب التقنيات الاستراتيجية والمتقدمة

#### ضمن مبادرة الملك عبد الله للمحتوى العربي

يطيب لي أن أقدم لهذه السلسلة التي انتُقيت في مجالات تقنية ذات أولوية للقارئ العربي في عصر أصبحت فيه المعرفة محركاً أساسياً للنمو الاقتصادي والاجتماعي والتقني. ويأتي نشر هذه السلسلة بالتعاون بين مدينة الملك عبد العزيز للعلوم والتقنية والمنظمة العربية للترجمة تلبية للسياسات والتوصيات التي تعنى باللغة العربية والعلوم ومنها:

أولاً: البيان الختامي لمؤتمر القمة العربي المنعقد في الرياض 1428هـ (2007م) الذي يؤكد ضرورة الاهتمام باللغة العربية، وأن تكون هي لغة البحث العلمي والمعاملات حيث نصّ على الآتي: «تعزيز حضور اللغة العربية في جميع الميادين بما في ذلك وسائل الاتصال والإعلام والإنترنت، وفي مجالي العلوم والتقنية».

ثانياً: «السياسة الوطنية للعلوم والتقنية» في المملكة العربية السعودية التي انبثق عنها اعتماد خمس عشرة تقنية استراتيجية هي: المياه، والبترو، والغاز، والبتروكيميائيات، والتقنيات المتناهية الصغر (النانو)، والتقنية الحيوية، وتقنية المعلومات، والإلكترونيات والاتصالات والضوئيات، والفضاء، والطيران، والطاقة، والمواد المتقدمة، والبيئة، والرياضيات، والفيزياء، والطبية، والصحية، والزراعية، والبناء، والتشديد.

ثالثاً: مبادرة الملك عبد الله للمحتوى العربي التي تُفعل أيضاً ما جاء في البند أولاً عن حضور اللغة العربية على الإنترنت، حيث تهدف إلى إثراء المحتوى العربي عبر عدد من المشاريع التي تنفذها مدينة الملك عبد العزيز للعلوم والتقنية بالتعاون مع

جهات عديدة داخل المملكة وخارجها. ومن هذه المشاريع ما يتعلق برقمنة المحتوى العربي القائم على شكل ورقي وإتاحته على شبكة الإنترنت، ومنها ما يتعلق بترجمة الكتب المهمة، خاصة العلمية منها، مما يساعد على إثراء المحتوى العلمي بالترجمة من اللغات الأخرى إلى اللغة العربية بهدف تزويد القارئ العربي بعلم نافع يُعمل به.

تشتمل السلسلة التي بين أيدينا على ثلاثة كتب في كل من التقنيات المعتمدة ضمن «السياسة الوطنية للعلوم والتقنية» وقد اختيرت بحيث يكون الأول مرجعاً عالمياً معروفاً في تلك التقنية، ويكون الثاني كتاباً جامعياً، والثالث كتاباً عاماً موجهاً إلى عامة المهتمين، وقد يغطي ذلك كتاب واحد أو أكثر. وقد تم بفضل الله الانتهاء من المجموعة الأولى من السلسلة وعددها ثلاثة وثلاثون كتاباً شملت التقنيات الإحدى عشرة الأولى إضافة إلى كتاب إضافي منفرد للمصطلحات العلمية والتقنية المعتمدة في هذه السلسلة. وها نحن ندشن المجموعة الثانية التي تغطي بقية التقنيات الخمس عشرة.

ولقد جرى انتقاء الكتب وفق معايير، منها أن يكون الكتاب من أمهات الكتب في تلك التقنية، ولمؤلفين يشهد لهم عالمياً، وأنه قد صدر بعد عام 2000م، وألا يكون ضيق الاختصاص بحيث يخاطب فئة محدودة، وأن تكون النسخة التي سترجم عنها مكتوبة باللغة التي أُلّف بها الكتاب وليست مترجمة عن لغة أخرى، وأخيراً أن يكون موضوع الكتاب ونهجه عملياً تطبيقياً يصبّ في جهود نقل التقنية والابتكار، ويساهم في عملية التنمية الاقتصادية من خلال زيادة المحتوى المعرفي العربي.

إن مدينة الملك عبد العزيز للعلوم والتقنية سعيدة بصدور المجموعة الثانية من هذه السلسلة، وأود أن أشكر المنظمة العربية للترجمة على الجهود التي بذلتها لتحقيق الجودة العالية في الترجمة والمراجعة والتحرير والإخراج، وعلى حسن انتقائها للمتترجمين المتخصصين، وعلى سرعة الإنجاز. كما أشكر اللجنة العلمية للسلسلة التي أنيط بها الإشراف على إنجازها في المنظمة وكذلك زملائي في مدينة الملك عبد العزيز للعلوم والتقنية الذين يتابعون تنفيذ مبادرة الملك عبد الله للمحتوى العربي.

الرياض 10 / 3 / 1434 هـ

رئيس مدينة الملك عبد العزيز للعلوم والتقنية

د. محمد بن إبراهيم السويل

## مقدمة الترجمة

في منتصف ستينيات القرن العشرين، تنبأ غوردون مور (Gordon Moore) بأن عدد الترانزستورات في الدارة المتكاملة سوف يتضاعف كل ثمانية عشر شهراً. وغدت هذه النبوءة فيما بعد ما سُمِّي بقانون مور الذي يعبر عن تضاعف قدرة الحاسوب كل ثمانية عشر شهراً. وعلى غرار جميع التجهيزات الإلكترونية الأخرى، خضعت المنظومات التكنولوجية الطبية أيضاً لهذا القانون، خاصة مع التوافر الهائل للشبكات العالية السرعة، ووسائط تخزين المعلومات ذات السعات الفائقة، وخوارزميات معالجة الإشارة والصورة الذكية، والفهم المتزايد للمعلومات الطبية. وانطوت تلك التطورات الجديدة على تحسينات في الوقاية من الأمراض، والتشخيص المبكر لها، وزيادة راحة المرضى وتقليل معاناتهم. وهذا الكتاب، يسلط الضوء على منعكسات قانون مور على التكنولوجيات الطبية الجديدة وعلى التغيرات التكنولوجية التي سوف تشكل مستقبل الرعاية الصحية وسياساتها.

لكن مواكبة التطورات التكنولوجية الجديدة تنطوي على تحديات جسيمة، خاصة مع ظهور ذلك العدد الكبير من مقالات البحث شهرياً في المجلات الطبية العلمية والطبية. لذا، ووفقاً لقول محرري هذا الكتاب، كانت ثمة حاجة إلى نظرة إجمالية إلى التطورات الحديثة التي تخص مستقبل الرعاية الصحية بغية المساعدة على استيعاب التوجهات الجارية في العالم في حيز بحوث التكنولوجيا الطبية.

يتألف هذا الكتاب من مجموعة من المقالات العلمية التي تمثل الأنشطة البحثية

والتكنولوجيات البازغة حديثاً في حيز البحث الطبي. وهو موجّه إلى الباحثين والأطباء المهتمين بتطوير الطب الحديث ومستقبله، وعلى وجه الخصوص إلى طلاب الدراسات العليا في الجامعات المنغمسين في تطوير المنظومات الطبية الحديثة.

## المؤلفون المساهمون

خافير أوبرت، دكتوراه فلسفة (PhD) (Xavier-Louis Aubert)

علمي رئيسي، معالجة الإشارة الطبية، شركة بحوث فيليبس أوروبا، آخن، ألمانيا

غولو فون باسوم، دكتوراه فلسفة (PhD) (Golo von Basum)

علمي رئيسي، تطبيقات الرعاية والصحة، شركة بحوث فيليبس أوروبا، آيندهوفن،

هولندا

كريستوفر باور (Christopher Bauer)

مهندس تصميم ميكانيكي، قسم علم طب التصوير المقطعي المحوسب، شركة

منظومات فيليبس الطبية، كليفلاند، الولايات المتحدة

فلوريان باير، دكتور في الطب (MD) (Florian Beyer)

مختص في الطب الشعاعي، معهد الطب الشعاعي، المستشفى الجامعي، مونستر،

ألمانيا

توماس بلافرت، دكتوراه فلسفة (PhD) (Thomas Blaffert)

علمي رئيسي، تصوير رقمي، شركة بحوث فيليبس أوروبا، هامبورغ، ألمانيا

بيتر بورنرت، دكتوراه فلسفة (PhD) (Peter Börnert)

العلمي الرئيسي، منظومات التصوير المقطعي، شركة بحوث فيليبس أوروبا، هامبورغ، ألمانيا

**(PhD) (Jörn Borgert)** دكتوراه فلسفة

علمي رئيسي، منظومات التصوير المقطعي، شركة بحوث فيليبس أوروبا، هامبورغ، ألمانيا

**(PhD) (Andreas Brauers)** دكتوراه فلسفة

باحث علمي، معالجة الإشارة الطبية، شركة بحوث فيليبس أوروبا، آخن، ألمانيا

**(PhD) (Thomas Bülow)** دكتوراه فلسفة

باحث علمي، تصوير رقمي، شركة بحوث فيليبس أوروبا، هامبورغ، ألمانيا

**(PhD) (Falko Busse)** دكتوراه فلسفة

نائب رئيس شركة بحوث فيليبس، مدير منظومات التصوير الطبي، شركة بحوث فيليبس أوروبا، هامبورغ، ألمانيا

**(PhD) (Ingwer C. Carlsen)** دكتوراه فلسفة

العلمي الرئيسي، تصوير رقمي، شركة بحوث فيليبس أوروبا، هامبورغ، ألمانيا

**(PhD) (Shelton D. Caruthers)** دكتوراه فلسفة

علمي رئيسي طبي، شركة منظومات فيليبس الطبية، ومدير مشارك لمختبرات الرنين المغناطيسي للأوعية القلبية، مدرسة الطب في جامعة واشنطن، سانت لويس، ميزوري، الولايات المتحدة

**(PhD) (Nicolas W. Chbat)** دكتوراه فلسفة

عضو رئيسي في مجموعة البحث، قسم منظومات الرعاية الصحية وتكنولوجيا المعلومات، شركة بحوث فيليبس شمال أميركا، برير كليف، نيويورك، الولايات المتحدة

**(PhD) (Eric Cohen-Solal)** دكتوراه فلسفة

عضو رئيسي في مجموعة البحث، قسم منظومات الرعاية الصحية وتكنولوجيا المعلومات، شركة بحوث فيليبس شمال أميركا، برير كليف، نيويورك، الولايات المتحدة

**(Ekta Dharaiya)** إكتا دهارايا

باحث موظف، علم طب التصوير المقطعي المحوسب، شركة منظومات فيليبس  
الطبية، كليفلاند، أوهايو، الولايات المتحدة

**نيفينكا ديميتروفا، دكتوراه فلسفة (PhD) (Nevenka Dimitrova)**

زميل بحث، منظومات الرعاية الصحية وتكنولوجيا المعلومات، شركة بحوث  
فيليبس شمال أميركا، بريركليف مينور، نيويورك، الولايات المتحدة

**روفوس دريسن (Rufus Driessen)**

العلمي الرئيسي، تطبيقات الرعاية والصحة، شركة بحوث فيليبس أوروبا،  
آيندهوفن، هولندا

**تاداشي إيغامي (Tadashi Egami)**

مدير إنتاج منصة موتيفا، نيوفنتشر، شركة منظومات فيليبس الطبية، ميلبيتاس،  
كاليفورنيا، الولايات المتحدة

**ماتياس إيغر، دكتوراه فلسفة (PhD) (Matthias Egger)**

مدير مبيعات وتسويق منظومات التصوير بالإشعاع البوزيتروني، شركة منظومات  
فيليبس الطبية، غلاند، سويسرا

**أهمت إيكين، دكتوراه فلسفة (PhD) (Ahmet Ekin)**

علمي رئيسي، معالجة إشارة الفيديو، شركة بحوث فيليبس أوروبا، آيندهوفن،  
هولندا

**مارتن إليكسمان، دكتوراه فلسفة (PhD) (Martin Elixmann)**

رئيس قسم، منظومات التوصيل، شركة بحوث فيليبس أوروبا، آخن، ألمانيا

**توماس فالك (Thomas Falck)**

علمي رئيسي، منظومات التوصيل، شركة بحوث فيليبس أوروبا، آخن، ألمانيا

**كلاوس فيدلر، دكتوراه فلسفة (PhD) (Klaus Fiedler)**

علمي رئيسي، منظومات التصوير الجزئي، شركة بحوث فيليبس أوروبا، آخن،  
ألمانيا



راؤول فلورنت (Raoul Florent)

العلمي الرئيسي، شركة منظومات فيليبس الطبية، باريس، فرنسا

روبرت ج. غوسنك، دكتوراه فلسفة (PhD) (Robert G. Gossink)

المدير الإداري السابق لشركة بحوث فيليبس ألمانيا ومدير برنامج منظومات الرعاية الصحية سابقاً، وحالياً مستشار لشركة بحوث فيليبس، شركة بحوث فيليبس أوروبا، آخن، ألمانيا

مايكل غراس، دكتوراه فلسفة (PhD) (Michael Grass)

علمي رئيسي، منظومات التصوير المقطعي، شركة بحوث فيليبس أوروبا، هامبورغ، ألمانيا

هولغر غرويل، دكتوراه فلسفة (PhD) (Holger Grüll)

علمي رئيسي، الهندسة الجزيئية الحيوية، شركة بحوث فيليبس أوروبا، آيندهوفن، هولندا

يورك هيميش، دكتوراه فلسفة (PhD) (York Hämisich)

مدير إنتاج منظومات التصوير ما قبل الطبية، قسم التصوير الجزيئي، شركة منظومات فيليبس الطبية، بوبلينغن، ألمانيا

كريستوفر س. هول، دكتوراه فلسفة (PhD) (Christopher S. Hall)

العضو الرئيسي في مجموع البحث، منظومة الرعاية الصحية وتكنولوجيا المعلومات، شركة بحوث فيليبس شمال أميركا، بيركلي مينور، نيويورك، الولايات المتحدة

أوري هاي (Ori Hay)

باحث، موظف تطبيقات التصوير المقطعي المحوسب الطبية، شركة منظومات فيليبس الطبي، حيفا

أيك هاين، دكتور في الطب (MD) (Eike Hein)

مختص بالطب الشعاعي، معهد الطب الشعاعي، مستشفى شاريتي، جامعة همبولدت، برلين، ألمانيا

هوراس هاينس، دكتوراه فلسفة (PhD) (Horace Hines)

رئيس الموظفين التقنيين، الطب النووي، شركة منظومات فيليبس الطبية، ميلبيتاس، كاليفورنيا، الولايات المتحدة

رالف هوفمان، دكتوراه فلسفة (PhD) (Ralf Hoffmann)

العلمي الرئيسي، هندسة جزيئية حيوية، شركة بحوث فيليبس أوروبا، آيندهوفن، هولندا

هانس هوفشترات، دكتوراه فلسفة (PhD) (Hans Hofstraat)

نائب رئيس شركة بحوث فيليبس، مدير الطب الجزيئي، شركة بحوث فيليبس أوروبا، آيندهوفن، هولندا

ليونارد هوفشتر، دكتور في الطب، دكتوراه فلسفة (MD) (Leonard Hofstra)

(PhD)

أستاذ مشارك لطب القلب، قسم طب القلب، معهد ماستريخت لبحوث الأوعية القلبية، جامعة ماستريخت، هولندا

كلوديا إيغني، دكتوراه فلسفة (PhD) (Claudia Hannelore Igney)

باحث علمي، معالجة إشارة طبية، شركة بحوث فيليبس أوروبا، آخن، ألمانيا

داي جنسن، دكتوراه فلسفة (PhD) (Dye Jensen)

رئيس قسم، منظومات التصوير المقطعي، شركة بحوث فيليبس أوروبا، هامبورغ، ألمانيا

ويندي ب. كاتسمان (Wendy B. Katzman)

مدير، شركة استشارات اتحاد القرار (Decision Point Consulting)، سياتل، واشنطن، الولايات المتحدة

مايكل كاوس، دكتوراه فلسفة (PhD) (Michael R. Kaus)

علمي رئيسي، تصوير رقمي، شركة بحوث فيليبس أوروبا، هامبورغ، ألمانيا

كينيث أ. كرون، دكتوراه فلسفة (PhD) (Kenneth A. Krohn)

أستاذ علم الأشعة وعلم الأورام الشعاعي، أستاذ مساعد في الكيمياء، جامعة  
واشنطن، سياتل، واشنطن، الولايات المتحدة

**يوشين كروكر، دكتوراه فلسفة (PhD) (Jochen Krücker)**

العضو الرئيسي في مجموعة موظفي البحث، بحوث مواقع العيادات الطبية، شركة  
بحوث فيليبس شمال أميركا، بريركليف، نيويورك، الولايات المتحدة

**ساشا كروغر، دكتوراه فلسفة (PhD) (Sascha Krüger)**

باحث علمي، منظومات التصوير المقطعي، شركة بحوث فيليبس أوروبا،  
هامبورغ، ألمانيا

**مايكل كون، دكتوراه فلسفة (PhD) (Michael Kuhn)**

نائب رئيس استراتيجية التكنولوجيا، شركة منظومات فيليبس الطبية، هامبورغ،  
ألمانيا

**تشارلز لاغور، دكتور في الطب، دكتوراه فلسفة (PhD) (Charles Lagor MD)**

العضو الرئيسي في مجموعة موظفي البحث، منظومات الرعاية الصحية وتكنولوجيا  
المعلومات، شركة بحوث فيليبس شمال أميركا، بريركليف مينور، نيويورك، الولايات  
المتحدة

**غريغوري م. لانزا، دكتور في الطب، دكتوراه فلسفة (Gregory M. Lanza)**  
**(MD) (PhD)**

أستاذ مشارك في الطب والهندسة الحيوية، قسم الأوعية القلبية، مدرسة الطب في  
جامعة واشنطن، سانت لويس، ميزوري، الولايات المتحدة

**تشاك ليتل (Chuck Little)**

مدير عام، شركة فيليبس لمزيل الرجفان الخارجي المؤتمت، الحلول القلبية، شركة  
منظومات فيليبس الطبية، سياتل، واشنطن، الولايات المتحدة

**كور لوف (Cor Loef)**

مدير برنامج التشغيل البيئي، مجموعة أعمال تكنولوجيا معلومات الرعاية الصحية،  
شركة منظومات فيليبس الطبية، بست، هولندا

وليام ب. لورد (William P. Lord)

العضو الرئيسي في مجموعة موظفي البحث، منظومات الرعاية الصحية وتكنولوجيا المعلومات، شركة بحوث فيليبس شمال أميركا، بريركليف مينور، نيويورك، الولايات المتحدة

تود ر. ماكنْت، دكتوراه فلسفة (PhD) (Todd R. McNutt)

أستاذ مساعد، قسم طب الأورام الشعاعي، مدرسة جونز هوبكينز الطبية، بلتيمور، ماريلاند، الولايات المتحدة

شريف مكرم عبيد، دكتوراه فلسفة (PhD) (Sherif Makram-Ebeid)

زميل بحث، شركة بحوث منظومات فيليبس الطبية، باريس، فرنسا

روبرت ماكنزي، دكتوراه فلسفة (PhD) (Robert Manzke)

العضو الرئيسي في مجموعة موظفي البحث، بحوث المواقع الطبية، شركة بحوث فيليبس شمال أميركا، بريركليف، نيويورك، الولايات المتحدة

كريت ت. و. مونين، دكتوراه فلسفة (PhD) (Chrit T. W. Moonen)

مدير بحوث، مخبر التصوير الجزيئي والوظيفي، المركز الوطني للبحث العلمي، جامعة فيكتور سيغالن بوردو، بوردو، فرنسا

فرانشيسكو موراليز، دكتوراه فلسفة (PhD) (Francisco Morales)

رئيس قسم، تطبيقات الرعاية والصحة، شركة بحوث فيليبس أوروبا، آيندهوفن، هولندا

تشارلز موغينوت (Charles Mougenot)

طالب دكتوراه، مختبر التصوير الجزيئي والوظيفي، المركز الوطني للبحث العلمي، جامعة فيكتور سيغالن بوردو، بوردو، فرنسا

باباك موفاصاغي، دكتوراه فلسفة (PhD) (Babak Movassaghi)

عضو رئيسي في مجموعة موظفي البحث، بحوث المواقع الطبية، شركة بحوث فيليبس شمال أميركا، بريركليف، نيويورك، الولايات المتحدة

**بينز مولشتف، دكتوراه فلسفة (PhD) (Jens Mühlsteff)**

باحث، معالجة الإشارة الطبية، شركة بحوث فيليبس أوروبا، آخن، ألمانيا

**كاي نيركيه، دكتوراه فلسفة (PhD) (Kay Nehrke)**

علمي رئيسي، منظومات التصوير المقطعي، شركة بحوث فيليبس أوروبا، هامبورغ، ألمانيا

**رولاند أوبفر، دكتوراه فلسفة (PhD) (Roland Opfer)**

باحث علمي، تصوير رقمي، شركة بحوث فيليبس أوروبا، هامبورغ، ألمانيا

**بيغونيا أوتال (Begonya Otal)**

باحث علمي، معالجة الإشارة الطبية، شركة بحوث فيليبس أوروبا، آخن، ألمانيا

**مايكل أوفرديك، دكتوراه فلسفة (PhD) (Michael Overdick)**

رئيس قسم، منظومات التصوير بالأشعة السينية، شركة بحوث فيليبس أوروبا، آخن، ألمانيا

**جيف بيرّي (Jeff Perry)**

مدير برنامج المنصة موتيفا، مدير إنتاج منصة موتيفا، نيو فنتشر، شركة منظومات فيليبس الطبية، ميلبيتاس، كاليفورنيا، الولايات المتحدة

**يوست بيترز، دكتوراه فلسفة (PhD) (Joost Peters)**

باحث موظف، التطوير المتقدم، تكنولوجيا المعلومات الطبية، شركة منظومات فيليبس الطبية، بست، هولندا

**جون بتروزيلو، دكتوراه فلسفة (PhD) (John Petruzzello)**

عضو رئيسي في مجموعة موظفي البحث، منظومات الرعاية الصحية وتكنولوجيا المعلومات، شركة بحوث فيليبس شمال أميركا، بريركليف مينور، الولايات المتحدة.

**روبرت بينتر، دكتوراه فلسفة (PhD) (Robert Pinter)**

باحث علمي، معالجة الإشارة الطبية، شركة بحوث فيليبس أوروبا، آخن، ألمانيا

**رونالد بروكسا (Roland Proksa)**

زميل بحث، منظومات التصوير المقطعي، شركة بحوث فيليبس أوروبا، هامبورغ،  
ألمانيا

**بالاسوندار راجو، دكتوراه فلسفة (PhD) (Balasundar Raju)**

عضو رئيسي في مجموعة موظفي البحث، منظومات الرعاية الصحية وتكنولوجيا  
المعلومات، شركة بحوث فيليبس شمال أميركا، بريركليف مينور، الولايات المتحدة

**فولكر راشيه، دكتوراه فلسفة (PhD) (Volker Rasche)**

أستاذ التصوير بالرنين المغناطيسي للأوعية القلبية، جامعة أولم، أولم، ألمانيا

**هارالد رايتير (Harald Reiter)**

علمي رئيسي، معالجة الإشارة الطبية، شركة بحوث فيليبس أوروبا، آخن، ألمانيا

**كريس رويتيلينغشبرغر، دكتوراه فلسفة (PhD) (Chris Reutelingsperger)**

أستاذ مشارك للكيمياء الحيوية، قسم الكيمياء الحيوية، معهد ماستريخت لبحوث  
الأوعية القلبية، جامعة ماستريخت، هولندا

**ستيفن رينيش، دكتوراه فلسفة (PhD) (Steffen Renisch)**

علمي رئيسي، تصوير رقمي، شركة بحوث فيليبس أوروبا، هامبورغ، ألمانيا

**مارك س. روبيلارد، دكتوراه فلسفة (PhD) (Marc S. Robillard)**

علمي رئيسي، هندسة جزيئية وجزيئية حيوية، شركة بحوث فيليبس أوروبا،  
آيندهوفن، هولندا

**باتريك روغالا، دكتوراه فلسفة (MD) (Patrik Rogalla)**

مختص رئيسي بالطب الشعاعي، معهد الطب الشعاعي، مستشفى شاريتي، جامعة  
همبولدت، برلين، ألمانيا

**فالانتينا رومانو، دكتوراه فلسفة (MD) (Valentina Romano)**

مختص بالطب الشعاعي، معهد الطب الشعاعي، مستشفى شاريتي، جامعة  
همبولدت، برلين، ألمانيا

**هيلين روث، دكتوراه فلسفة (PhD) (Helen Routh)**

رئيس قسم البحث، منظومات الرعاية الصحية وتكنولوجيا المعلومات، شركة  
بحوث فيليبس شمال أميركا، بريركليف مَينور، نيويورك، الولايات المتحدة

يورغ سابسينسكي، دكتوراه فلسفة (PhD) (Jörg Sabczynski)

علمي رئيسي، قسم التصوير الرقمي، شركة بحوث فيليبس أوروبا، هامبورغ،  
ألمانيا

ج. ديفيد شافر، دكتوراه فلسفة (PhD) (J. David Schaffer)

زميل بحث، منظومات الرعاية الصحية وتكنولوجيا المعلومات، شركة بحوث  
فيليبس شمال أميركا، بريركليف مَينور، نيويورك، الولايات المتحدة

توبياس شيفتر، دكتوراه فلسفة (PhD) (Tobias Schaeffter)

العلمي الرئيسي، منظومات التصوير المقطعي، شركة بحوث فيليبس أوروبا،  
هامبورغ، ألمانيا

كريستين شميدت، دكتوراه فلسفة (PhD) (Kristiane Schmidt)

علمي رئيسي، تطبيقات الرعاية والصحة، شركة بحوث فيليبس أوروبا،  
آيندهوفن، هولندا

ديفيد ب. ل. سايمونز، دكتوراه فلسفة (PhD) (David P.L. Simons)

مختص رئيس بتصميم هندسة البرمجيات، شركة بحوث فيليبس أوروبا، آيندهوفن،  
هولندا

كيز سميديما (Kees Smedema)

مدير رئيسي لتطوير الأعمال، مجموعة أعمال تكنولوجيا معلومات الرعاية الصحية،  
شركة منظومات فيليبس الطبية، بست، هولندا

جاك سوقيه، دكتوراه فلسفة (PhD) (Jacques Souquet)

رئيس الشركة، شركة التصوير فوق صوتي، إكسون بروفنس، سيدكس، فرنسا

غير هارد سبيكويوس، دكتوراه فلسفة (PhD) (Gerhard Spekowitz)

مدير تطوير الأعمال، شركة بحوث فيليبس أوروبا، آخن، ألمانيا

لوثر سبايس، دكتوراه فلسفة (PhD) (Lothar Spies)

رئيس قسم، تصوير رقمي، شركة بحوث فيليبس أوروبا، هامبورغ، ألمانيا

أولاف زوخ، دكتوراه فلسفة (PhD) (Olaf Such)

علمي رئيسي، معالجة الإشارة الطبية، شركة بحوث فيليبس أوروبا، آخن، ألمانيا

إريك ثيلين (Eric Thelen)

رئيس قسم، معالجة الإشارة الطبية، شركة بحوث فيليبس أوروبا، آخن، ألمانيا

يرون أ.ج. ثيس (Jeroen A.J. Thijs)

علمي، معالجة الإشارة الطبية، شركة بحوث فيليبس أوروبا، آخن، ألمانيا

هولغر تيمينغر، دكتوراه فلسفة (PhD) (Holger Timinger)

علمي، منظومات التصوير الطبية، شركة بحوث فيليبس أوروبا، هامبورغ، ألمانيا

رويل تروين (Roel Truyen)

علمي رئيسي، تطوير متقدم، تكنولوجيا المعلومات الطبية، شركة منظومات

فيليبس الطبية، بست، هولندا

بيرت فيردونك (Bert Verdonck)

مدير تسويق تكنولوجيا معلومات الطب الشعاعي، تكنولوجيا معلومات مجموعة

أعمال الرعاية الصحية، شركة منظومات فيليبس الطبية، بست، هولندا

توماس فندلر، دكتوراه فلسفة (PhD) (Thomas Wendler)

زميل بحث، شركة بحوث فيليبس أوروبا، هامبورغ، ألمانيا

غوردون ر. وايتلي، دكتوراه فلسفة (PhD) (Gordon R. Whiteley)

مدير، مختبر مرجعيات البروتيوميات الطبية، شركة فردريك الدولية للتطبيقات

العلمية SAIC، غِيثربورغ، ماريلاند، الولايات المتحدة

صاموئيل أ. ويكلاين، دكتور في الطب (MD) (Samuel A. Wickline)

أستاذ الطب، هندسة حيوية طبية وفيزياء وفيزيولوجيا خلوية، مدرسة الطب في

جامعة واشنطن، سانت لويس، ميزوري، الولايات المتحدة



رافاييل فيمكر، دكتوراه فلسفة (PhD) (Rafael Wiemker)

علمي رئيسي، تصوير رقمي، شركة بحوث فيليبس أوروبا، هامبورغ، ألمانيا

دايل س. ويغينز (Dale C. Wiggins)

مختص رئيسي لهيكل البرمجيات، مراقبة المرضى، شركة منظومات فيليبس الطبية،  
أندوفر، ماساشوستس، الولايات المتحدة

داغ وورمانز، دكتور في الطب (MD) (Dag Wormanns)

موظف مختص بالطب الشعاعي، قسم التصوير الطبي الشعاعي، المستشفى  
الجامعي، مونستر، ألمانيا

جيفري يانوف، دكتوراه فلسفة (PhD) (Jeffrey Yanof)

موظف علمي رئيسي ومدير المعالجة الموجهة بالتصوير، قسم العلوم الطبية، شركة  
منظومات فيليبس الطبية، كليفلاند، أوهايو، الولايات المتحدة

توماس زينغل، دكتوراه فلسفة (PhD) (Thomas Zaengel)

نائب رئيس شركة بحوث فيليبس، مدير المراقبة والمعالجة، شركة بحوث فيليبس  
أوروبا، آخن، ألمانيا

مايكل زانغ، دكتوراه فلسفة (PhD) (Michael Q. Zhang)

أستاذ، مختبر علم الأحياء المحوسب والمعلوماتية الطبية، مخبر كولد سبرينغ هاربر،  
كولد سبرينغ هاربر، نيويورك، الولايات المتحدة

## مقدمة

يُعتبر الحفاظ على الصحة والحصول على الرعاية الصحية المناسبة من أهم القضايا في مجتمعنا بالتأكيد. وفي إطار الجهود الدائمة لتحقيق ذلك، حصلت استثمارات هائلة لتحسين أداء منظومة الرعاية الصحية. ومن بين النهج الكثيرة لاستمثال الرعاية الطبية، تؤدي التكنولوجيا الدور المهيمن. فهي لا تساعد على زيادة جودة الإجراءات ذات الصلة بالصحة وكفاءتها ومردودها فحسب، بل غالباً ما تحفّز وتمكّن من طرائق جديدة لممارسة الطب أيضاً. وعلى ما يبدو، فإن نجاح الطب الغربي يستند إلى حد بعيد إلى الابتكارات القائمة على التكنولوجيا. فقد شهدنا في القرن الماضي تحسينات جوهرية متزايدة في الطب استحدثتها ودعمتها تكنولوجيات جديدة من دونها لم يكن التفكير في تلك التحسينات ممكناً، وهذا ما أدى إلى طرائق أفضل، وأكثر ثورية غالباً، لكشف المشاكل الصحية ومعالجتها. فالتطورات في تكنولوجيا التصوير، بعد اختراع التصوير المقطعي المحوسب ((Computed Tomography (CT) أو التصوير بالرنين المغناطيسي (Magnetic Resonance Imaging (MRI) قبل نحو ثلاثين سنة على سبيل المثال، مثلت تغييراً جذرياً بالتأكيد في كثير من إجراءات التشخيص والمعالجة.

وفي بداية الألفية الجديدة، يجب أن نتوقع أن دور التكنولوجيا في حيّز الابتكارات الطبية سوف يزداد متناسباً مع المقدار الهائل من جهود البحث والتطوير في مختلف أنحاء العالم. ويتضح التأثير المباشر للبحث العلمي في الحقل الطبي من حقيقة أن 90% من جميع الباحثين في العالم، منذ بداية البشرية، هم أحياء اليوم. ويمكن لنتائج البحث التي تؤثر في الطب، على نحو مباشر أو غير مباشر، أن تزداد بسهولة بنحو عشرة أضعاف خلال العقود القادمة.

وتتصف الابتكارات التكنولوجية الطبية بأنها عملية معقدة تعمل فيها الصناعة والهيئات الأكاديمية والطبية والتشريعية معاً على نحو وثيق. وقد حُرِّر هذا الكتاب من منظور البحث الصناعي، وهو يركِّز الاهتمام في أن البحث والتطوير في الصناعة يُسهان إسهاماً كبيراً في كثير من الابتكارات والاختراقات ذات الصلة بالصحة. وقد نُشرت المادة المعروضة هنا بوصفها جزءاً من سلسلة كتب شركة بحوث فيليبس (Philips Research). فلدى شركة بحوث فيليبس، وهي واحدة من كبار الهيئات المنغمسة في هذا الحيز، برنامج بحث مستمر قوي ناجح وموجه إلى الرعاية الصحية. ويتعامل هذا البرنامج مع مواضيع أساسية سوف تساعد على تشكيل مستقبل الرعاية الطبية. وهو على صلة أيضاً بكثير من أنشطة البحث الأكاديمية، وأعمال البحث والتحقق الطبية التي يحصل في مستشفيات ذات سمعة دولية.

إن الغرض الرئيسي من هذا الكتاب هو عرض مجموعة من الابتكارات والإسهامات القيِّمة في تكنولوجيا الرعاية الصحية. وقد انْتُقِيت الفصول بحيث تغطي حيِّزات التطبيقات المختلفة من المستشفى حتى المنزل، وتساعد على تكوين رؤى مختلفة للكيفية التي تؤثر بها التكنولوجيا في الجوانب الطبية لرعاية المرضى. والهدف هو تجميع خبرات عالية الجودة كل منها يهتم بجوانب مختلفة من التكنولوجيا والتطبيقات، لتكوين مزيج من آخر ما تُوصِّل إليه من الرؤى والتوقعات المستقبلية، ومناقشة التوجهات وتقديم نتائج البحث في حيِّزات متقاة في معظم الفصول. وقد جرت الإشارة أيضاً إلى التطورات الثورية المتوقعة (التي ستغير المعتقدات) خلال العقود القادمة.

وعلى وجه الخصوص، فإن الغرض من هذا الكتاب هو تقديم نظرة إجمالية إلى نتائج البحث الأخيرة في برنامج شركة بحوث فيليبس للرعاية الصحية، تكملها إسهامات من شركة منظومات فيليبس الطبية، إضافة إلى فصول وقرتها جامعات ومراكز عيادية طبية متميزة. وتُعرض التحسينات في الرعاية الطبية بوصفها نتيجة للتعاون بين الصناعة والعيادات الطبية والهيئات الأكاديمية. ويغطي مضمون الكتاب مجموعة من حيِّزات البحث الصناعية الراسخة (ومنها تكنولوجيا التصوير)، وحقولاً جديدةً سريعة التطور (من مثل الطب الجزيئي)، وتكنولوجيا تمكين هامة (مثل تكنولوجيا المعلومات الطبية)، وابتكارات تفتح طرائق جديدة للنظر إلى الرعاية الصحية في هذا العالم المتغير (من مثل الرعاية الصحية المنزلية، وجوانب الرعاية الصحية الموجهة إلى المستفيد). وتعطي فصول النظرية الإجمالية فكرة عامة عن حيِّزات البحث المطروحة، وتناقش أيضاً التوجهات التي سوف تؤثر في تكنولوجيا الرعاية الصحية في المستقبل وتشكّلها.

وفيمَا يَخْصُ ترتيب الكتاب، فقد أعدنا المادة لتغطي عدداً من المواضيع المحددة ذات الصلة بالرعاية الصحية، وقد انعكس ذلك في ستة أجزاء مستقلة يتألف منها هذا الكتاب:

يمهد جزء توجهات الرعاية الصحية الطريق لكل ما يليه، واصفاً بعض الدوافع لحصول التغيرات الحديثة والمستقبلية في الرعاية الصحية. لا يمكن فهم تلك الدوافع من دون التطورات الاقتصادية الاجتماعية في المجتمع، وخاصة مجتمع المعمرين وما يقترن به من زيادة في الأمراض المزمنة، وسياسات الرعاية الصحية التي تستحثها تلك التطورات. وفما يخص التطورات في التكنولوجيا، فقد جرى انتقاء بعض التوجهات الرئيسية، مثل تأثير قانون مور (Moor's Law) في التصوير الطبي، والتغيرات الثورية المتوقعة من خلال الطب الجزيئي، والقطاعات الجديدة والنامية المتوقعة، ومنها الرعاية الصحية الإلكترونية (عبر الإنترنت) والشخصية.

ويُعتبر التصوير التشخيصي (Diagnostic Imaging) حيزاً ابتكارياً راسخاً وناجحاً جداً، وحجر زاوية متيناً لتحسين التشخيص والمعالجة، يمتد أثره بعيداً في المستقبل مع ظهور تقنيات معينة من مثل التصوير الجزيئي. لقد شهدت العقود السابقة تقدماً لا سابق له في استمثال وسائل التصوير بغية تحقيق أداء أفضل من حيث السرعة والدقة، وفي تطبيقات جديدة مكّنت منها الطاقة الحاسوبية الجديدة ومبادئ التصوير ووسائله الحديثة. وشهدت محاولة تكميل المعلومات التشريحية بالمعلومات الوظيفية تطورات نجمت عن توحيد قوى تقنيات التصوير المختلفة. وتقدم فصول التصوير في الجزء الثاني نظرة إجمالية إلى آخر ما تُوصّل إليه من الإنجازات في حيز تقنيات التصوير. وفيما يخص التصوير المقطعي المحوسب، فقد نوقشت تكنولوجيايات تمكين من مثل الكاشفات وتقنيات إعادة تركيب الصور. وفيما يخص تقنيات التصوير الثلاثي الأبعاد القائمة على الأشعة السينية، جرى تقديم المبادئ والتطبيقات الطبية العيادية للتصوير الدوراني الثلاثي الأبعاد بالأشعة السينية في منظومات الذراع C الشائعة. وجرى تقديم أمثلة عن التطورات الكثيرة في التصوير بالرنين المغناطيسي، ووصف للمشكلات الأخيرة وحلولها المنهجية في تصوير الأوعية الدموية التاجية بالرنين المغناطيسي (Coronary Magnetic Resonance Angiography (CMRA)). وتشتمل التحسينات في التصوير بالموجات فوق الصوتية (Ultrasound Imaging) التصوير الرباعي الأبعاد الذي يُرى على نحو لافت تمثيلاً في الزمن الحقيقي لبنى الجسم المتحركة مع تطبيقات جديدة في

القسطرة القلبية والتصوير الشعاعي. وفي السنوات العشر الأخيرة، حققت منظومات التصوير الهجينة، التي من مثل التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (Positron Emission Tomography (PET)) والتصوير المقطعي المحوسب PET/CT، والتصوير المقطعي المحوسب بإشعاع الفوتون المفرد (Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)) والتصوير المقطعي المحوسب SPECT/CT نجاحاً علمياً وتجارياً كبيراً، لأنها تلبّي متطلبات طبية عيادية كثيفة لمطابقة المعلومات الوظيفية والتشريحية. وثمة بحث مستمر جارٍ لتحسين واستمثال طرائق التصوير وتقنياته من أجل دمج الصور ومطابقة إحدائياتها.

ويُعتبر ضم التصوير التشخيصي إلى المعالجة توجهاً هاماً في تمهيد الطريق لمراكز العلاج المستقبلية. ففي المعالجة القائمة على التصوير (Image-guided Therapy (IGT)) يُستعمل التصوير لتخطيط وتنفيذ ومتابعة المعالجة، ولتحسين دقة المعالجة من خلال التخطيط الأفضل والتحديد الأدق لهدف المعالجة. وثمة مراجعة للتوجهات والابتكارات في هذا الحقل في الجزء 3. وثمة مناقشة للاستئصال الجلدي الموجه بتقنيات تصوير متعددة والقائم على بيانات التصوير المقطعي المحوسب وعلى منظومات روبوتية متكاملة مع التصوير المقطعي المحوسب. وثمة وصف للتقنيات الناجحة في القسطرة القلبية التي دخلت مؤخراً في الاستعمال الطبي العيادي. وثمة عرض لحيزّ الموجات فوق الصوتية المركزة العالية الشدة (High Intensity Focused Ultrasound (HIFU))، وهي تكنولوجيا لتوليد حرارة علاجية محلية مرتفعة داخل الجسم باستعمال التوجيه بالرنين المغناطيسي للتمكين من التحديد الموضعي المستمثل للهدف وللأنسجة المجاورة له التي يجب الحفاظ عليها. وأحد التطبيقات الأخرى المعروضة هو العلاج الشعاعي المتكيف الموجه بالصورة لمراقبة مسار المعالجة. وأخيراً ثمة مثال للمعالجة الشعاعية الموجهة بالتصوير الجزيئي يجري فيه استقصاء لتقييم واسمات الورم من منظور استمثال العلاج الشعاعي المستقبلي.

ويُتوقع أن يصبح الطب الجزيئي أكبر مغزٍ للرعاية الطبية. ففهم الظواهر المرضية في المستوى الجزيئي، واشتقاق الطرائق الملائمة للتشخيص والمعالجة، سوف يمثلان تغييراً ثورياً حقيقياً في الحيزّ الطبي. ومن الناحية التطبيقية، ينطوي الطب الجزيئي على إمكان الانتقال من التشخيص والمعالجة القائمين على الأعراض إلى طب مستقبلي يركّز الاهتمام في التنبؤ بالمرض والوقاية منه وفهم آلياته، وفي المعالجة المشخصنة جداً للأمراض

والإشفاء منها. ومن الناحية التكنولوجية، يمثل الطب الجزيئي انتقالاً من تخصصات البحث التقليدية، التي من مثل الميكانيك والإلكترونيات والفيزياء، إلى التخصصات التكنولوجية الحيوية الجزيئية والجينية. والتكنولوجيات الرئيسية التي تجعل هذا الحقل ممكناً هي تحديد موضع المرض في الجسم الحي من خلال أدوات محددة جداً (تصوير جزيئي)، والكشف من خارج الجسم الحي لواسمات حيوية (تشخيص جزيئي). يتضمن الجزء 4 مراجعة شاملة لمنظومات التصوير الجزيئي وخواصها (حساسيتها، مثلاً)، تليها فصول متنوعة عن الواسمات الحيوية وأدوات التشخيص والمعالجة، إضافة إلى تطبيقاتها الطبية.

وتُعتبر تكنولوجيا المعلومات الطبية مادةً هامةً لتحسين جودة وكفاءة العناية بالمرضى، وتخفيض التكلفة، والتمكين من طرائق وتطبيقات جديدة. لقد غدا الدعم بتكنولوجيا المعلومات جوهرياً للطب الحديث. ويتندى هذا الجزء من الكتاب بنظرة شاملة إلى حقل البحث في تكنولوجيا المعلومات، مسلطاً الضوء على التكنولوجيا الموجهة إلى الأطباء والمرضى والباحثين. وثمة عرض للصعوبات التي تعترض تكوين سجلات طبية إلكترونية ((Electronic Medical Record (EMR)، ومنظومات تكنولوجيا معلومات إدارية، وحلول لسير العمل. وأحد الحقول النامية في بحوث تكنولوجيا المعلومات الطبية هو تطبيقاتها في الكشف بمساعدة الحاسوب (Computer Aided Detection (CAD)) والتشخيص بمساعدة الحاسوب (Computer Aided Diagnosis (CADx)). وقد جرى تقديم أمثلة ناجحة من هذا الحقل تخص كشف العقيدات الرئوية. وثمة تغطية لحقل حيوي آخر من خلال بحث في منظومات دعم اتخاذ القرار الطبي ((Decision Support Systems (DSS)). وتُرى بحوث المعلوماتية الحيوية أن بعض الحيزات في علم الأحياء والطب تعتمد كثيراً على تكنولوجيا المعلومات التي تولد اهتماماً بتطبيقات طبية جديدة ممكنة، من مثل استقصاء التركيب الجيني والتشخيص المبكر ونماذج التنبؤ بالأمراض والطب المشخصن ومراقبة الحالة الصحية.

أخيراً، يشير حقل العناية الصحية الشخصية إلى تغيرات هامة في منظومة الرعاية الصحية ناجمة عن حدوث تغيرات في المجتمع، من مثل زيادة متوسط الأعمار، وضغوطات إعادة النظر في تمويل الرعاية الصحية، وفي متطلبات المستفيدين منه المتغيرة. إن ثمة قطاعات عناية صحية جديدة سريعة التطور تبتعد عن الدورة المألوفة للتشخيص والعلاج والمتابعة في المستشفى: عناية ذاتية، وعناية منزلية، وأجهزة مراقبة عن بُعد،

وخدمات واعدة بشخصنة الرعاية وتقليص تكلفتها. وقد أصبحت البرامج الصحية وإجراءات الوقاية مغرية على نحو متزايد في دعم الحالة الصحية الجيدة لتقليل الحاجة إلى الرعاية المعهودة في المستشفيات، وغيرها من التجهيزات والخدمات الأخرى. ومن الناحية التكنولوجية، تمثل المحسّات الجديدة، وتجهيزات التشخيص والمعالجة والمراقبة السهلة الاستعمال، وإلكترونيات المنزل والاستعمال العام، السبيل إلى جوانب العناية الصحية الشخصية التي جرى تقديمها في الجزء الأخير من الكتاب.

غرهارد سيكويوس وتوماس فندلر، سبتمبر (أيلول) 2005.

## كلمة شكر

نشكر، نحن المحرران، جميع المؤلفين على فصولهم الممتازة والرائعة. وعلى وجه الخصوص، نُقدّر الإسهامات المتميزة المقدمة من قبل الباحثين الأكاديميين والطبيين العياديين. يُضاف إلى ذلك أننا نقدر الإسهام الثمين من زملائنا لدى شركة منظومات فيليبس الطبية (Philips Medical Systems).

لقد دُعِمَ تأليف هذا الكتاب من قبل مجلس تحرير، أعضاؤه من العاملين لدى شركة بحوث فيليبس. ونحن نود التوجه بالشكر إلى جميع أعضاء المجلس على المساعدة التي قدموها لتنظيم وتحسين أجزاء الكتاب:

هيلين روث (Helen Routh) من أجل جزء المعلوماتية الطبية

فالكو بوسيه (Falko Busse) من أجل جزء التصوير التشخيصي والمعالجة

هانس هوفشترات (Hans Hofstraat) من أجل جزء الطب الجزئي

توماس زينغل (Thomas Zaengle) من أجل جزء العناية الصحية الشخصية.

ونود أيضاً شكر روبرت غوسنك على الأفكار الأولية بخصوص إعداد الكتاب، وعلى أخذه على عاتقه مسؤولية جزء التوجهات في الرعاية الصحية.





## المختصرات

3D	Three-Dimensional	ثلاثي الأبعاد
4D	Four-Dimensional	رباعي الأبعاد
AD	Alzheimer's Disease	مرض ألزهايمر
ADC	Analog-to-Digital Converter	مبدل تماثلي رقمي
ADT	Admission Discharge and Transfer	قبول وتخرج ونقل
AED	Automated External Defibrillator	مزيل رجفان خارجي مؤتمت
AES	Advanced Event Surveillance	المنظومة المتقدمة لمراقبة الأحداث
AF	Atrial Fibrillation	رجفان أذيني
AFA	Atrial Fibrillation Ablation	إزالة الرجفان الأذيني جراحياً
ART	Algebraic Reconstruction Technique	تقنية تركيب الصور جبرياً
ART	Adaptive Radiation Therapy	معالجة شعاعية متكيفة
BP	Blood Pressure	ضغط الدم
BTV	Biological Target Volume	حجم الهدف الحيوي
CA	Contrast Agent	أداة تباين
CAD	Computer Aided Detection	كشف بمساعدة الحاسوب

CADx	Computer Aided Diagnosis	تشخيص بمساعدة الحاسوب
CDSS	Clinical Decision Support Systems	منظومات دعم القرار العيادي
CHF	Congestive Heart Failure	فشل القلب الاحتقاني
CMRA	Coronary Magnetic Resonance Angiography	تصوير الأوعية التاجية بالرنين المغناطيسي
CNR	Contrast To Noise Ratio	نسبة التباين إلى الضجيج
CPOE	Computerized Physician Order Entry	إدخال تعليقات الطبيب حاسوبياً
CRP	Cardiopulmonary Resuscitation	إنعاش قلبي رئوي
CRT	Cardiac Resynchronization Therapy	معالجة بإعادة التزامن القلبي
CSA	Charge Sensitive Amplifier	مضخم حساس للشحنة
CT	Computed Tomography	تصوير مقطعي محوسب
CTA	Computed Tomography Angiography	تصوير أوعية مقطعي محوسب
CTF	CT Fluoroscopy	تصوير مقطعي تألقي محوسب
CVD	Cardiovascular Diseases	أمراض قلبية وعائية
CZT	Cadmium Zinc Telluride	كادميوم زنك تيلورايد
DICOM	Standard for Digital Imaging and Communications in Medicine	معيار التصوير الرقمي والاتصالات في الطب
DM	Disease Management	إدارة المرض
DSP	Digital Signal Processor	معالج إشارة رقمية
DWI	Diffusion-Weighted MR Imaging	تصوير توزع الانتشار بالرنين المغناطيسي
EHR	Electronic Health Record	سجل صحي إلكتروني
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay	تحليل الممتز المناعي القائم على الإنزيم
EMR	Electronic Medical Record	سجل طبي إلكتروني

EMT	Electromagnetic Tracking	ملاحقة كهرومغناطيسية
EP	Electrophysiology	فيزيولوجيا كهربائية
EPR	Electronic Patient Record	سجل المريض الإلكتروني
FDA	Food and Drug Administration	إدارة الغذاء والدواء الأمريكية
FDG	Fluor-deoxyglykose ( <sup>18</sup> F-fluoro-2-deoxy-D-glucose)	فلور ثنائي الغليكوز
FLT	Fluorothymidine ( <sup>18</sup> F-Fluoro-3'-Deoxy-3'-L-Fluorothymidine)	فلور الثيميدين
FMISO	<sup>18</sup> F-Fluoromisonidazole	فلور الميزونيدازول
GPS	Global Positioning System	منظومة تحديد الموقع
HIFU	High Intensity Focused Ultrasound	موجات فوق الصوتية المركزة العالية الشدة
HIM	Health Information Management	إدارة المعلومات الصحية
HIS	Hospital Information sSystems	منظومة معلومات المستشفى
HIT	Healthcare IT	تكنولوجيا معلومات الرعاية الصحية
HR	Heart Rate	معدل نبض القلب
HU	Hounsfield Unit	وحدة هاونسفيلد
ICD	Implantable Cardioverter Defibrillator	مزيل رجفان منظم نبض قابل للزرع
IGRT	Image-Guided Radiation Therapy	معالجة إشعاعية موجهة بالصورة
IGT	Image-Guided Therapy	معالجة موجهة بالصورة
IGT	Impaired Glucose Tolerance	خلل في تحمل السكر
II-TV	Image Intensifier Television System	منظومة تلفزيون تكثيف الصورة
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy	معالجة إشعاعية معدلة الشدة

IR	Infrared	تحت حمراء (أشعة)
IT	Information Technology	تكنولوجيا المعلومات
IVUS	Intra-Vascular Ultrasound	موجات فوق صوتية داخل الأوعية
KDD	knowledge Discovery From Data	اكتشاف المعرفة من البيانات
LAN	Local Area Network	شبكة محلية
LED	Light Emitting Diode	ثنائي مشع للضوء
LOF	Line of Response	خط الاستجابة
MAG	Motion Adapted Gating	مزامنة متكيفة مع الحركة
MALDI	Matrix Enhanced Surface Desorption Ionization	تأين النز السطحي المحسن بالمصفوفة
MCI	Mild Cognitive Impairment	اختلال إدراكي بسيط
MDx	Molecular Diagnostics	تشخيص جزيئي
MI	Molecular Imaging	تصوير جزيئي
MIP	Maximum Intensity Projection	إسقاط الشدة العظمى
ML	Maximum Likelihood	الأرجحية العظمى
MLC	Multi-Leave Collimator	مشع حزمة متوازية متعدد المستويات
MPI	Magnetic Particle Imaging	تصوير جسيمات مغناطيسية
MPR	Multi-Planar Reconstruction	تركيب صورة متعدد المستويات
MR	Magnetic Resonance	رنين مغناطيسي
MRI	Magnetic Resonance Imaging	تصوير بالرنين المغناطيسي
MRS	Magnetic Resonance Spectroscopy	قياس طيفي بالرنين المغناطيسي
MRT	Magnetic Resonance Tomography	تصوير مقطعي بالرنين المغناطيسي
MTF	Modulation Transfer Function	تابع نقل التضمين

NCE	New Chemical Entities	كينونات كيميائية جديدة
NCHS	National Center For Health Statistics	المركز الوطني للإحصاء الصحي
NCI	National Cancer Institute	معهد السرطان الوطني
NEC	Noise Equivalent Count Rate	معدل عد مكافئ للضجيج
NIH	National Institute of Health	المعهد الوطني للصحة
NIR	Near Infrared	قريب من تحت الأحمر
NLP	Natural Language Processing	معالجة اللغات الطبيعية
NM	Nuclear Medicine	طب نووي
OPMS	Optical Position Measurement System	منظومة قياس موقع ضوئية
PACS	Picture Archiving and Communication Systems	منظومة أرشفة الصور واتصالاتها
PCD	Programmed Cell Death	موت خلية مبرمج
PET	Positron Emission Tomography	تصوير مقطعي بالإصدار البوزيتروني
PFC	Perfluorocarbon	برفلوروكربون
PHC	Personal Healthcare	عناية صحية شخصية
PHR	Personal Health Record	سجل صحي شخصي
PMS	Philips Medical Systems	منظومات فيليبس الطبية
PMT	Photo Multiplier Tube	أنبوب تضخيم الصورة
PSA	Prostate Specific Antigen	مستضد البروستات المحدد
PTCA	Percutaneous Transluminal Coronary Angiography	تصوير الأوعية التاجية الجوفي عبر ثقب الجلد
RA	Rotational Angiography	تصوير وعائي دوراني
RF	Radio Frequency	تردد راديوي
RFA	Radio Frequency Ablation	استئصال بالترددات الراديوية

RIS	Radiology Information Systems	منظومات معلومات الطب الشعاعي
RSNA	Radiological Society of North America	جمعية الطبي الشعاعي في أميركا الشمالية
RT	Radiation Therapy	معالجة شعاعية
RTP	Radiation Therapy Treatment Planning	تخطيط المعالجة الشعاعية
SCA	Sudden Cardiac Arrest	توقف القلب المفاجئ
SELDI	Surface Enhanced Laser Desorption Ionization	تأين نرليزري محسن السطح
SENSE	Sensitivity Encoding	ترميز الحساسية
SMASH	Simultaneous Acquisition of Spatial Harmonics	تحصيل متزامن للتوافقيات المكانية
SNP	Single Nucleotide Polymorphism	تعددية أشكال النيوكليوتيدات المنفردة
SNR	Signal to Noise Ratio	نسبة الإشارة إلى الضجيج
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography	تصوير مقطعي محوسب بإصدار الفوتون المفرد
TEE	Trans-Esophageal Echocardiography	تخطيط صدى القلب عبر المريء
TFT	Thin Film Transistor	ترانزستور الغشاء الرقيق
TOF	Time of Flight	مدة التحليق
US	Ultrasound	فوق صوتي
XDS	Cross Enterprise Document Sharing	تشارك في الوثيقة عبر المشروع

# الجزء I

## التوجهات في الرعاية الصحية





## الفصل الأول

### التطورات والتوجهات في تكنولوجيا الرعاية الصحية درء الأمراض قبل بدئها

روبرت غوسنك<sup>1</sup> و جاك سوكيه<sup>2</sup>

<sup>1</sup>بحوث فيليبس، آخن، ألمانيا

<sup>2</sup>شركة التصوير فوق صوتي، إكسون بروفنس، سيدكس، فرنسا

Robert Gossink<sup>1</sup>, Jacques Souquet<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Phitips Research, Aachen, Germany;*

<sup>2</sup>*SuperSonic Imagine SA, Aix-en-Provence, Cedex, France*

#### ملخص

يصف هذا الفصل التمهيدي دوافع التطورات الأخيرة والمستقبلية في الرعاية الصحية: (1) التطورات الاقتصادية الاجتماعية في المجتمع (خاصة مجتمع المعمرين وذوي الأمراض المزمنة المتزايدة)، و (2) سياسات الرعاية الصحية التي تستحثها تلك التطورات، و (3) التطورات في تكنولوجيا الرعاية الصحية. وقد تم تحديد ثلاثة توجهات رئيسية في تكنولوجيا الرعاية الصحية: تأثير قانون مور في التصوير الطبي، والطب الجزيئي، والصحة الإلكترونية (عبر الإنترنت) والعناية الصحية الشخصية.

## 1. تقديم

يتطور المجتمع اليوم بسرعة كبيرة من دون وجود أية إشارة إلى توقف ذلك التطور، أو حتى إلى تباطئه. والوقت والسرعة هما المادتان الأساسيتان اللتان تحددان مسارنا. فمن حقبة المكرو ثانية، انتقلنا إلى عالم النانو ثانية حيث يسير كل شيء بسرعة خاطفة إلى درجة تجميد التعبير عنه وعدم إمكان التقاطه بالعين البشرية. لقد كتب الروائي التشيكي ميلان كوندرا (Milan Kundera): «السرعة هي النشوة الجديدة التي أضفتها التكنولوجيا على البشر». وعنى بالنشوة حالة آنية من السجن والحرية معاً. فالإنسان مأسور ضمن شذرة من الزمن منقطعاً كلياً عن ماضيه ومستقبله. واليوم، غالباً ما يُشار إلى "الزمن الحقيقي"، فهل هذا يعني أن الزمن كان غير حقيقي؟ لقد ظهر مفهوم الزمن الحقيقي أول مرة في منتصف خمسينيات القرن العشرين مع ظهور الحاسوب. لكن الحواسيب لم تتعامل قط مع الزمن الحقيقي، بل مع زمن مُحاكى ضمن واقع مُحاكى. وفي الآونة الأخيرة فقط، مع الزيادة المتسارعة في الطاقة الحاسوبية، أصبح بإمكاننا التفكير بتطبيقات الحوسبة في الزمن الحقيقي.

وفي هذا العالم السريع التغير، تتغير الرعاية الصحية أيضاً بوتيرة عالية، متأثرة بكل من العوامل السكانية والتطورات التكنولوجية، وخاصة في الإلكترونيات وعلم الأحياء الجزيئي.

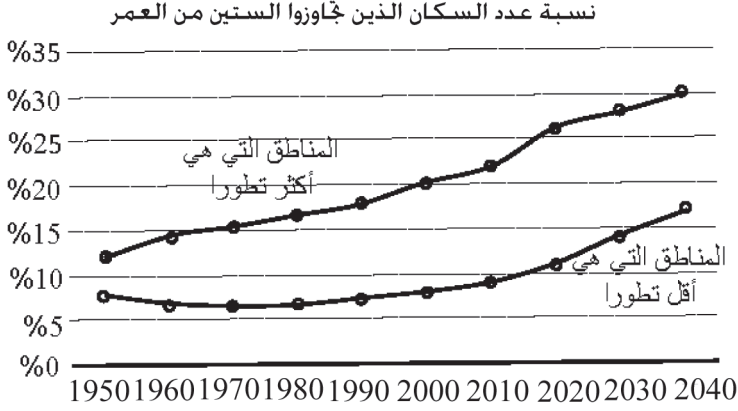
وفي هذا الفصل التمهيدي، سوف ننظر في العوامل الاجتماعية الاقتصادية والسياسية والتكنولوجية الرئيسية التي تؤثر في الرعاية الصحية. بعدئذ، سوف نصف ثلاثة حقول من التكنولوجيا نرى أنها تمثل الحقول الرئيسية في الرعاية الصحية.

## 2. الدوافع المؤثرة في نمو التكنولوجيات الطبية

### 1.2 العوامل الاجتماعية الاقتصادية

يُتوقع أن يزداد عدد المعمرين الذين تزيد أعمارهم على 65 سنة في الولايات المتحدة من 35 مليون في عام 2000 إلى 70 مليون في عام 2030 (الشكل 1-1). وبحلول ذلك الوقت، سوف يصبح واحد من كل خمسة أميركيين فوق الخامسة والستين<sup>(1)</sup>. وسوف تضيق الفجوة بين العمر الوسطي لكل من الذكور والإناث. وعندما يبلغ المرء الخامسة

والستين، سوف تكون مدة الحياة المتبقية المتوقعة للذكور في الولايات المتحدة 16.3 سنة، وللإناث 19.2 سنة.



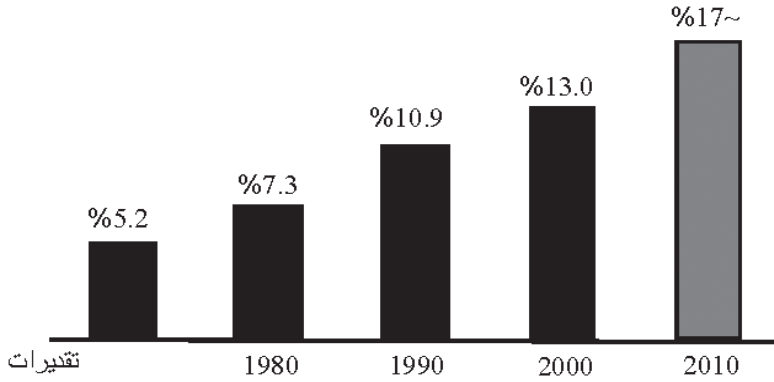
الشكل 1-1: نسبة عدد السكان الذين تجاوزوا الستين من العمر في المناطق التي هي أكثر تطوراً وتلك التي هي أقل تطوراً. (المصدر: منظمة الصحة العالمية)

ويعود هذا التوجه نحو ازدياد العمر إلى تراجع وفيات أمراض القلب والسكتة الدماغية في المقام الأول. وينجم هذا التراجع عن تحسُّن التكنولوجيا الطبية وعن نمط الحياة الأفضل صحة. إلا أن أمراضاً مزمنة، من مثل السكري وارتفاع ضغط الدم، أصبحت أكثر انتشاراً بين كبار السن. وتعاني نسبة كبيرة من المسنين الأميركيين (نحو 20%) من اضطرابات عقلية أيضاً. وتُمكن ملاحظة توجهات مشابهة في جميع الدول المتقدمة<sup>(2)(3)</sup>.

وتضع النسبة المتزايدة للمسنين، والمتقاعدين منهم غالباً، إلى الناس الأصغر سناً الذين يعملون عادة، والناجمة عن طول العمر وانخفاض عدد الولادات في المجتمع، ضغوطاً كبيرة على المجتمع. فوفقاً لدراسة أخيرة، 60% من تكاليف الرعاية الصحية تُنفق على أناس تزيد أعمارهم على 65 سنة<sup>(3)</sup>. وتضع هذه التطورات ضغوطاً على ضريبة الدخل والتكاليف الاجتماعية الأخرى، وعلى مستوى خطط التقاعد وابتدائها، وعلى تكاليف الرعاية الصحية في المجتمع، التي تمثل جميعاً موضوع هذا الفصل.

تُبدى تكاليف الرعاية الصحية توجهاً عاماً نحو التزايد (تبلغ في الولايات حالياً أكثر من 1.7 تريليون دولار سنوياً أو أكثر من 15% من الناتج القومي الإجمالي، الشكل

1-2). ومنذ منتصف تسعينات القرن العشرين، ازدادت تكاليف الرعاية الصحية في الولايات المتحدة بمقدار 9% في السنة<sup>(4)</sup> وسطياً، والسبب هو المجتمع المعمر وما يقترن به من طول عمر الأفراد غير المصابين بأمراض مميتة، إضافة إلى التطورات المستمرة في طرائق التشخيص والمعالجة. ووفقاً لتقديرات المستقبلية ديفيد كاتلر<sup>(3)</sup> (David Cutler)، سوف تزداد تكاليف الرعاية الصحية بمقدار 6% أخرى من الناتج القومي الإجمالي خلال الثلاثين سنة القادمة، وذلك بالتساوي نتيجة لزيادة الأعمار والاستعمال تكنولوجيا طبية جديدة.



الشكل 1-2: الإنفاق على الرعاية الصحية في الولايات المتحدة مقدراً كنسبة من الناتج القومي الإجمالي. المصدر: Espicom Medistat، منظمة الصحة العالمية.

## 2.2 سياسات الرعاية الصحية

برغم أنه يمكن النظر إلى زيادة الإنفاق على الرعاية الصحية على أنه فرصة للنمو الاقتصادي (وظائف أكثر في منظومة الرعاية، وفرص جديدة لشركات التكنولوجيا والخدمات الصحية)<sup>(5)</sup>، فإن الحكومات تنظر إليه بوصفه مهدداً. وهذا يقود إلى اتخاذ إجراءات لزيادة كفاءة ومردود منظومة الرعاية الصحية، مع محاولة الحفاظ على وصول جميع السكان إليها (في معظم البلدان). وهو يقود أيضاً إلى ازدياد الانتباه إلى الكفاءة والمردود في منظومة الرعاية نفسها، ومن ثم إلى مفاهيم من مثل الرعاية حسنة الإدارة التي تحد من التكاليف. ويؤدي الحافز إلى زيادة المردود أيضاً إلى الميل إلى تكوين تكتلات كبيرة لمقدمي الرعاية الصحية، إضافة إلى الميل إلى الاهتمام بالوظائف الأساسية لمراكز الرعاية (التشخيص والمعالجة) والتلزم الخارجي للمهام الأخرى (مثل المطاعم والفنادق). وينتج عن ذلك كله عدد أقل من الأسرة في المستشفيات، وتحويل المستشفيات إلى هيئات تعمل من أجل الربح<sup>(6)</sup>.

وثمة توجه آخر، مناقض أحياناً، هو ما يتعلق بالمرضى المثقف الواثق من نفسه. فالمرضى الذين ينتمون إلى الطبقة الغنية من المجتمع (ومنهم مسنون كثيرون)، يكونون مستعدين لاستعمال مواردهم الخاصة حينما تريد الحكومة الحد من استعمال طرائق تشخيص ومعالجة معينة. وهذا ضروري في دول مثل الصين بغية الحصول على رعاية صحية متطورة. ويزكّرنا هذا بقصة اللص الذي يوجه مسدساً نحو صدر ضحيته قائلاً: «نقودك أو حياتك». والاختيار سهل عادة. فهي تفسر ظواهر من مثل «السياحة الصحية» و«التصوير المقطعي المحوسب (CT) في مركز تسوق». إنها تحفز النزعة إلى التخصص في سوق الرعاية الصحية.

إن المعلومات عن الصحة والأمراض متاحة بوفرة، وخاصة من خلال الإنترنت. وبذلك توجد فرصة للمرضى لتثقيف أنفسهم على نحو أفضل، وكثير منهم يفعل ذلك، ويأتي إلى الطبيب بأفكار ومتطلبات خاصة به عن تشخيص ومعالجة مشكلاته. وتأخذ الحكومات، والأفراد أيضاً، الوقاية على محمل الجد، ويحاولون تحقيق حياة أفضل صحة من خلال تطوير مزيد من الأنشطة الرياضية، ومنع العادات غير الصحية، مثل التدخين والبدانة.

وتؤدي التطورات في الطب والتكنولوجيا الطبية دوراً مزدوجاً في زيادة أو تقليص تكاليف الرعاية الصحية: فهي تسمح بتشخيص ومعالجة أفضل، وهذا يؤدي إلى ازدياد طول العمر، وإلى توفير حياة أفضل، حتى للناس الذين يعانون من مرض مزمن واحد أو أكثر. ومن أمثلة ذلك داء السكري، حيث يمكن للتحليل والمعالجة الذاتيين إطالة أعمار المرضى الذين كانوا يموتون باكراً في الأزمنة القديمة، أو في البلدان غير المتطورة.

ووفقاً لما سوف نراه لاحقاً، تساعد هذه التطورات أيضاً على الكشف المبكر عن الأمراض، أو حتى على منعها، وبذلك تساعد على تجنب تكاليف المعالجة الباهظة. وهي توافر أيضاً إجراءات أعلى كفاءة، ومن أمثلة ذلك المعالجة المتعدية الأصغرية (Minimally Invasive) (التي تجعل الإقامة في المستشفى أقصر أيضاً)، والتشخيص الأسرع والأكثر وثوقية من خلال الكشف بمساعدة الحاسوب. وهي تُمكن أيضاً من مراقبة المرضى في المنزل بدلاً من العيادة (كما في حالة مرضى السكري؛ وفي المستقبل سوف ينطبق هذا أيضاً على مرضى القلب الذين تصبح مراقبتهم وهم في المنزل أو الطريق ممكنة، مع بقائهم على صلة مع أطبائهم).

وحسّنت تكنولوجيا المعلومات والاتصالات أيضاً كفاءة منظومة الرعاية الصحية، وسوف تحسّنها في المستقبل أيضاً. فهي توافر إجراءات إدارية أشد فعالية في المستشفى، وفي منظومة الرعاية الصحية بأسرها، وتسمح بوصول أسرع إلى البيانات الطبية وإلى تفسيرها، وتساعد على تجنب الأخطاء الطبية. ففي ألمانيا مثلاً، خلال السنوات القادمة، سوف تُستعمل بطاقة ذكية لجميع المرضى في المستشفيات وعيادات الأطباء العامين والصيدليات في جميع أنحاء البلاد، وهذا يمكن من إدماج أفضل للأعمال الجارية في منظومة الرعاية الصحية.

لكنّ ثمة افتقار إلى الدراسات الكمية لتأثير التكنولوجيا الطبية الجديدة النهائي في تكاليف الرعاية الصحية. فحقيقة أن مفعولها الأولي هو إنفاق مزيد من المال، يمكن أن إلى تؤدي إلى استمثال رديء لها ينجم مثلاً عن حد الحكومة من الاستثمار في تجهيزات التشخيص المتقدمة، وهذا ما يسبب تكاليف أخرى إضافة إلى إزعاجات تنجم عن انتظار المرضى وضياع أنشطة ونفقات اقتصادية في التعقيدات الطبية الناجمة عن التشخيص المتأخر وغير الأمثل. ويُقدَّر، في المستشفيات الألمانية وحدها، أن ثمة «رتل انتظار استثمار» في تجهيزات التصوير يساوي نحو 15 مليون يورو. فإذا أخذت في الحسبان عوامل، مثل ربح ساعات عمل من خلال العمر الأطول، والقيمة الكامنة في زيادة العمر المتوقعة، فإن من الواضح أن مفعول التكنولوجيا الطبية الجديدة سوف يكون إيجابياً، وفقاً لحسابات كتلر ومككلان<sup>(7)</sup> (McClellan) لعدد من فئات الأمراض، مثل مرض القلب: «نحو 70% من درء الوفاة بالسكتة القلبية ناجمة عن التغيرات التكنولوجية». وقد بيّن التاريخ أن التطورات التي تساعد على تحسين صحة الناس فعلاً لا يمكن أن توقف، بل تُؤخَّر فقط.

### 3.2 تكنولوجيا الرعاية الطبية

سوف نلخص في المقاطع الآتية بعض التوجهات الرئيسية في تكنولوجيا الرعاية الصحية. ثمة حافزان تكنولوجيايان رئيسيان لهذه التوجهات: الإلكترونيات الواسعة الانتشار، وعلم الجينات/ علم البروتيوم (Genomics/Proteomics):

الإلكترونيات الواسعة الانتشار: حصل الانتشار الواسع للإلكترونيات نتيجة للتطورات في تكنولوجيا أنصاف النواقل بالدرجة الأولى، وذلك وفقاً لقانون مور. وقد شهدنا، على مدى سنوات كثيرة، تقدماً سريعاً في تصغير ورقمنة الإلكترونيات، والإلكترونيات المنخفضة الاستطاعة، والحوسبة السريعة باستعمال حواسيب أصغر

فأصغر، وخزن البيانات (على أقراص صلبة، وأقراص ضوئية، وفي ذواكر من أنصاف النواقل)، وشاشات مسطحة أكبر، وتكنولوجيات اللاسلكي، مثل الهاتف الجوال والشبكات المحلية اللاسلكية، وتكنولوجيا المحسّات، والبطاريات القابلة للشحن. وهذا التقدم مستمر باطراد. وقد حققت تلك التطورات في الإلكترونيات تقدماً في حقل واسع من التكنولوجيات الطبية، منها التصوير الثلاثي الأبعاد في الزمن الحقيقي، ومعالجة الصورة، والكشف بمساعدة الحاسوب عن بيانات ذات أهمية طبية، والتجهيزات القابلة للزرع، ومنظومات المحسّات التي توضع في الجسم وعليه، وكثير غيرها.

**علم الجينات / علم البروتيوم:** شهد العقد الماضي انفجاراً في المعرفة في حيّز بنية ووظائف الجسم البشري في المستويين الخلوي والجزيئي. ومن الإنجازات الرئيسية في ذلك الحقل كشف الجينوم البشري. ومعرفتنا بكيفية ترجمة بنى الدنا (DNA) إلى بروتينات، وكيفية عمل تلك البروتينات في الجسم، تنمو يوماً. إن علاقة عملية الترجمة تلك بتطور ومعالجة الأمراض شديدة التعقيد، وما زال أمامنا الكثير مما يجب أن نفهمه عنها. ومع ذلك، فإن أولى النجاحات التي تحققت في استعمال مواد التباين في تصوير الأمراض في مرحلة مبكرة (الطب الجزيئي) تُعدّ بكشف المرض ومعالجته من قبل الأشخاص أنفسهم. ويمكن أن تسمح بقياس قابلية الإصابة بأمراض معينة، وكشف المرض في مرحلة مبكرة جداً، والمعالجة الذاتية على نحو أعلى كفاءة مما هو في النهج الشائع المتبع اليوم. وأكثر من ذلك أن الطب الجزيئي يمكن أن يساعد على تطوير مستحضرات صيدلانية جديدة بطريقة أكثر فعالية.

## 4.2 الرعاية الطبية في المستقبل

كيف سوف تبدو الرعاية الطبية بعد بضعة عقود من الآن؟ إن الطبيب والمستشفى يركّزان اهتمامهما كثيراً في الوقاية والعناية اللاحقة بدلاً من الاهتمام بالطور العابر المتمثل بالعناية الطبية (أي إدارة المرض).

وتتحدد درجة خطورة إصابة المريض بمرض حاد عابر أو مرض مزمن اعتماداً على نمط حياته وتاريخ أسرته الصحي واستعداده الجيني للمرض. وتُخزن كل تلك البيانات في سجل المريض الإلكتروني (الذي يستطيع المريض الوصول إليه عبر الإنترنت). ويحمل المريض معه الجزء الأساسي من هذا السجل في بطاقة ذكية ذات ذاكرة كبيرة.

وبناءً على درجة خطورة المرض، يجري فحص المريض دورياً من أجل كشف احتمال إصابته بمرض حاد عابر، أو معالجة الأمراض المزمنة. ويمكن للمريض أن يُجري جزءاً



من هذا الفحص في المنزل إذا أمكن له أن يتصل مع الطبيب بواسطة وصلة بيانات آمنة تحمي بياناته.

وإذا اكتُشفت الإصابة بالمرض من خلال التشخيص الجزئي، فإن موضع المرض وشدته تُحدّد بالتصوير الجزئي باستعمال أداة تباين (Contrast Agent) مخصص للمرض تحديداً.

وإذا كانت ثمة حاجة إلى جراحة، تجرى باللجوء إلى عملية متعددة أصغرية موجهة بالصورة.

وتُكيّف المعالجة الدوائية مع احتياجات المرضى إفرادياً، من حيث أنواع الأدوية وتحديد الجرعات، مع الأخذ في الحسبان لحساسية المريض للدواء. وتعتمد الجرعة التي تُعطى إلى المريض على منظومة تغذية ارتجاعية تقوم على قياس مستمر لتركيز الدواء في الموقع المستهدف من جسم المريض، وعلى تأثيره فيه. وإذا اقتضى الأمر، يُعطى العلاج موضعياً حيث تكون ثمة حاجة إليه، ومثال ذلك الموجات فوق الصوتية الموجهة.

وإذا اقتضت الحاجة، يزوّد المريض بتجهيزة قابلة للزرع تؤدي وظيفة الجسم المتأذية جزئياً أو كلياً. وتتصف تلك التجهيزات بالذكاء وصغر الحجم، وهي تعمل ببطاريات ذات عمر لانهاضي تقريباً، نتيجة لاستهلاكها المنخفض للطاقة. وإلى جانب منظّمات النبض القلبية الذكية الموجودة حالياً ومزيلات الرجفان، هناك مضخات قابلة للزرع لدعم وظائف القلب، إضافة إلى الجيل الأول من أعضاء صناعية كاملة من مثل البنكرياس والكبد، وحتى القلب. وتجري السيطرة على الأمراض العصبية، مثل مرض ألزهايمر ومرض باركنسون، باستعمال أقطاب كهربائية تثبت في مواضع ملائمة وتزوّد بإشارات كهربائية ذكية.

وقد تقدم الطب المجدّد (Regenerative Medicine) والمعالجة الخلوية إلى درجة أن من الممكن إعادة إحياء أجزاء القلب المتأذية نتيجة لاختراق العضلة القلبية.

وتسمح منظومة العناية الصحية الشخصية لكبار السن، المصابين بأمراض مزمنة، بالبقاء في المنزل عوضاً عن زيارة مراكز الرعاية بانتظام والإقامة فيها. ويمكن لأطبائهم مراقبة حالتهم الصحية باستمرار وإرسال مساعدة فورية لهم في حالة الطوارئ. ويمكن استعمال منظومات مشابهة لتحديد حالة الأشخاص الصحية، كباراً وصغاراً، لمساعدتهم على الحفاظ على صحتهم.

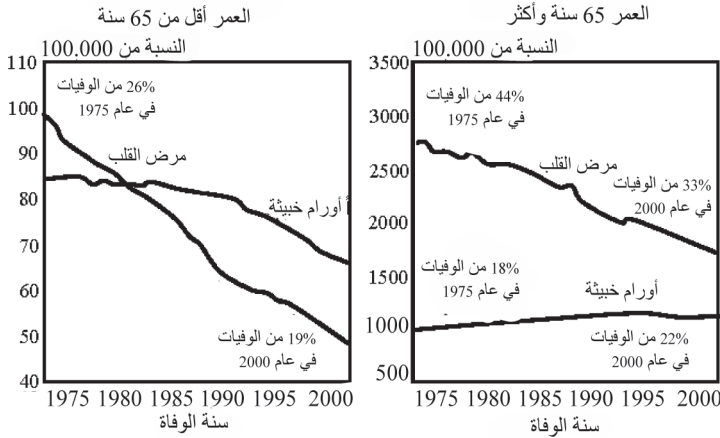
سوف يجري عرض لكثير من أمثلة التوجهات الجديدة في تكنولوجيا الرعاية الصحية

في فصول هذا الكتاب. إلا أننا نود هنا تهيئة الساحة من خلال ثلاث تكنولوجيات نرى أنها التكنولوجيات الرئيسية التي تمثل الدوافع المذكورة آنفاً.

### 3. تأثير قانون مور في التصوير الطبي

كان لـ «تضاعف الطاقة الحاسوبية للمعالجات الصغيرة كل 18 شهراً»، الذي نص عليه قانون غوردون مور في أوائل السبعينات من القرن العشرين، مفعول جوهري في تطور جميع التجهيزات الإلكترونية، ولم تكن التجهيزات الطبية استثناء من ذلك. إضافة إلى زيادة طاقة المعالجة بواسطة الدارات المتكاملة، ثمة وفرة في عرض الحيز الترددي الكبير في شبكات الاتصالات، وإمكانات خزن متزايدة (غير محدودة تقريباً) للبيانات بتكلفة متناقصة باطراد، وخوارزميات متطورة أكثر ذكاء تزيد من سرعة المعالجة وتوافرها فهماً أفضل وأيسر للمعلومات الطبية. وهدف هذه التكنولوجيات الجديدة هو تحسين جودة حياة الناس. إذ ليس علينا حماية أرواحهم فقط، بل تقليص متاعب المرضى منهم وتصغير عدد الأخطاء الطبية التي يمكن تجنبها أيضاً. وتقدّر دراسة أجراها معهد الطب الأميركي (Institute of Medicine) عدد الوفيات في الولايات المتحدة الناجمة عن أخطاء طبية يمكن تجنبها بنحو 100 ألف وفاة في السنة (انظر الشكل 3-1).

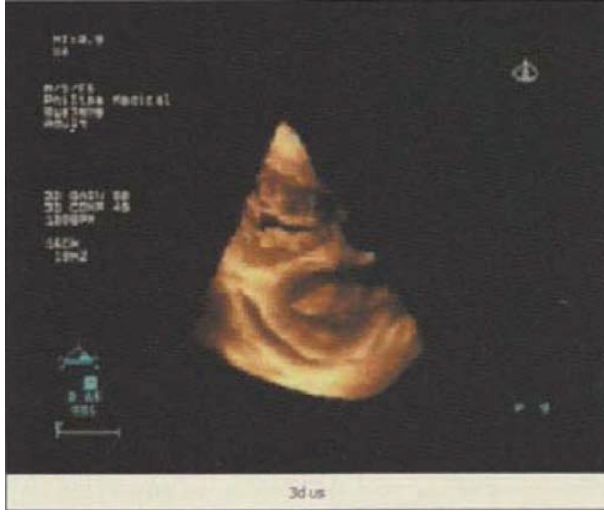
نسبة الوفيات في الولايات المتحدة 1975-2000



الشكل 3-1: تطور معدلات الوفاة في الولايات المتحدة خلال الفترة من عام 1975 حتى عام 2000 (المصدر: بيانات منشورة من قبل المركز القومي للإحصاءات الصحية (NCHS)).

وسوف يكون للتحسينات في الوقاية والتشخيص المبكر مفعول كبير في تخفيض

التكلفة وفي عدد الأرواح التي يتم إنقاذها. وسوف تؤدي التكنولوجيات الجديدة المتوافقة مع قانون مور، والتي توافر طاقة حاسوبية متزايدة، دوراً هاماً.



الشكل 1-4: صورة ثلاثية الأبعاد للقلب في الزمن الحقيقي بالأموح فوق الصوتية. المصدر Philips Medical Systems.

فالتكنولوجيات، التي من مثل التصوير الثلاثي الأبعاد، تمكّن من فهم أيسر وأفضل للتفاصيل التشريحية. على سبيل المثال، يمكّن التصوير الثلاثي الأبعاد بالموجات فوق الصوتية في الزمن الحقيقي، المبين في الشكل 1-4، من الكشف المبكر عن الاضطرابات القلبية، وهذه التكنولوجيا الرخيصة نسبياً متوافرة لعدد كبير من الناس.

وعلى نحو مشابه، فإن الثورة القائمة في التصوير المقطعي المحوسب CT بالأشعة السينية، مع تحصيل البيانات الأسرع والمزيد من صفوف الكاشفات (64 شريحة)، سوف تمكّن من تشخيص أسرع، حيث يمكن مسح البطن بالكامل في أقل من نصف دقيقة. لكن إحدى العواقب الرئيسية لهذا التشخيص، التي تهتم الطبيب مباشرة وتتعلق بسرعة التحصيل والمعالجة، هي الزيادة الكبيرة في مقدار البيانات والمعلومات التي عليه التعامل معها. فخلال أقل من 20 ثانية، يحصل فحص رئوي كامل بأحدث منظومات الـ CT. وخلال تلك المدة يجري تحصيل أكثر من 2000 صورة على الطبيب تحليلها. وهذا يمثل زيادة تساوي 10 أضعاف في حجم البيانات مقارنة بما كان موجوداً قبل بضع سنين.

ولذا يواجه الطبيب مفارقة جديدة: يقضي المريض وقتاً أقل أثناء تحصيل البيانات، وعلى الطبيب أن يصرف وقتاً أطول على تحليل البيانات المتزايدة الحجم من أجل تحقيق تشخيص أدق.

وهنا أيضاً يجد قانون مور له مكاناً. فبتوافر مزيد من الطاقة الحاسوبية، يتوافر جيل جديد من المنظومات الداعمة للأطباء، من خلال الكشف بمساعدة الحاسوب (CAD) ومنظومات دعم القرار الحاسوبية (Computer Decision Support Systems (CDSS)).

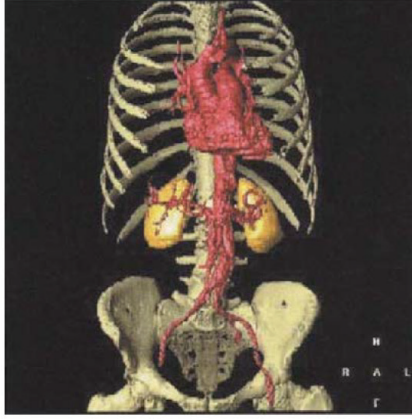
تساعد هذه الأدوات الجديدة المستعمل في البحث ضمن مجموعة بيانات هائلة وتعطي الطبيب تلقائياً فكرة عما يجب أن يركّز اهتمامه فيه. وتسمح التقنيات الثورية للرؤية الثلاثية الأبعاد بالفحص العملي الحاسوبي للأعضاء، وفقاً لما هو مبين في الشكل 5-1. وتحسّن التقنيات الجديدة، مثل التنظير الافتراضي، كثيراً من راحة المريض وتخفّف عبثة سرطان القولون.

ونتيجة للقدرات الحاسوبية السريعة، يمكن لمنظومات التصوير الطبية أن توافر ميزاتاً مكانياً وتباينياً أفضل في الزمن الحقيقي بواسطة تقنيات تكبير الإشارة ومعالجة الصورة. وقد أصبح الكشف الآلي لسعات الصورة المفتاحية حقيقة واقعة اليوم. ويؤدي دمج البيانات الواردة من مصادر تحصيل مختلفة دوراً هاماً في تحسين كفاءة التشخيص لدى الطبيب. وتتجلى إحدى عواقب قانون مور الأخرى في تصغير حجوم التجهيزات. فمع الإبقاء على مستوى الأداء نفسه، يمكن اليوم تقليص حجوم العتاديات الإلكترونية تقليصاً كبيراً. وثمة اليوم في العالم نحو ملياري هاتف خلوي، كل منها يتصف بمقدرة حاسوبية تساوي مقدرة الحاسوب الشخصي في منتصف تسعينات القرن العشرين، مع استهلاك للطاقة أقل بمئة مرة. وعلى نحو مشابه، ثمة منظومات التصوير بالموجات فوق الصوتية المحمولة باليد التي تتصف بمقدرة معالجة تكافئ قدرة نظيراتها المتقدمة في منتصف تسعينات القرن الماضي. وهذا يفتح سوقاً جديدةً لمنظومات التصوير، ويزيد من انتشار استعمالها في البيئات الطبية، ويولّد تطبيقات جديدة تفتح أسواقاً جديدةً. ويمكن النظر إلى ذلك على أنه تكنولوجيا ثورية تفرض تغييراً في الحقائق الآتية:

□ فكرة علاقة السعر والأداء: ليست المنظومات المتطورة جداً ذات الأداء الأفضل ملائمة بالضرورة لجميع أنواع الفحص.

□ أفكار حول التطبيق: استعمال منظومات التصوير على نطاق واسع في البيئات الطبية العيادية.

□ تفكير المستعمل: استعمال هذه الأدوات الجديدة من قبل أفراد أقل مهارة.



الشكل 1-5: صورة مقطعية ثلاثية الأبعاد. المصدر Philips Medical Systems.

#### 4. الطب الجزيئي

مثل فك شيفرة الجينوم البشري وظهور أجيال جديدة من عوامل وواسمات التباين الذكية (Smart Contrast Agent) نقطة انطلاق لحقل الطب الجزيئي الجديد (Molecular Medicine). ويشتمل هذا الحقل على ثلاثة تخصصات فرعية مترابطة هي:

□ التصوير الجزيئي (Molecular Imaging): استعمال متزايد لأدوات تباين معينة مصممة لاستهداف واسمات حيوية محددة من أجل كشف موقع ومدى المرض عند بدئه، ومصيره أثناء المعالجة وبعدها.

□ التشخيص الجزيئي (Molecular Diagnostics): وهو اختبار خارج الجسم الحي لواسمات حيوية (بروتين مثلاً)، تظهر في سائل الجسم أو نسيجه، ويُستعمل لتشخيص المرض حتى قبل ظهور الأعراض السريرية.

□ المعالجة الجزيئية (Molecular Therapy): معالجات قائمة على الجينات تشتمل على تزويد بالدواء الموجه إلى الهدف وعلى أدوية تستهدف السرطان.

وقد أقر استعمال أدوية للسرطان فعلاً (أدوية تصحح عيوباً جينية محددة تُعتبر السبب الحيوي للسرطان)، وهي متوافرة حالياً في الأسواق. ونظراً إلى ضغط المرضى الشديد، لم تتمتع تكلفة الدواء العالية، وأحياناً انعدام فعاليتها، إدارة الأغذية والدواء الأميركية من إقراره.

وقد اتخذ المعهد الوطني الأميركي للصحة حينما حلل مفعول الطب الجزيئي الموقف التالي: تحسين صحة الأمة. ويتحقق ذلك على النحو الآتي:

□ **تشخيص مبكر ووقاية مبكرة:** خاصة لأمراض الأوعية القلبية والسرطان والسكتة الدماغية.

□ **فهم أفضل لآليات المرض:** من أمثلة ذلك فهم كتلة جزيرة خلايا بيتا لدى مرضى السكري، وكشف العوامل الرئوية الممرضة المستنشقة، والاضطرابات النفسية العصبية...

□ **التأثير في المعالجات الجديدة:** مثل المعالجة الدوائية/الجينية في الموضع المستهدف، وتصوير الخلايا الجذعية والمعالجة بها، وزرع الأعضاء والنسج.

أما تحديات الوصول إلى الهدف فهي متعددة. وأولها هو تسريع عملية ترجمة ما جرى تحقيقه في الحيوانات إلى البشر. وهذا هدف محدد وضعه المعهد الوطني للسرطان في حيزات متنوعة، منها توالد الأوعية الدموية (Angiogenesis) ومضادات توالد الأوعية الدموية وموت الخلايا المبرمج (الاستماتة) (Apoptosis) الطبيعي وتصلب الشرايين العصيدي وتطبيقات الخلايا الجذعية. والتحدي الثاني هو فهم أن هذه المساعي تفرض شراكة مع شركاء في حيزات خبرات مكتملة: أدوات تباين، مستحضرات صيدلانية، تزويد الجسم بالدواء... إلخ. ويمكن لهؤلاء الشركاء أن يكونوا مراكز طبية أكاديمية أو شركاء صناعيين آخرين.

ويدفعنا الطب الجزيئي باتجاه الطب التنبؤي. ففي المستقبل سوف يصبح من الممكن تقدير الاستعداد الجيني لدى الأفراد لمرض معين. وحينئذ يحل التنبؤ محل الوقاية. يُضاف إلى ذلك أنه في أثناء المعالجة سوف يصبح التشخيص الجزيئي قادراً على التقدير السريع جداً لفعالية العلاج. وقد توافرت اليوم أدوات تباين موجهة صُممت لاستهداف الفيبرين (Fibrin) (مثلاً) المسؤول عن إنتاج التخثرات في الأوعية الدموية، وتحسين تباين التصوير وتسهيل رؤية مواضع التخثرات واتساعها.

ويمكن تصميم هذه المواد الموجهة بحيث تكون حوامل للدواء لنقله إلى موضع المعالجة. وبذلك تصبح منظومة تزويد بالدواء موجهة. وتُجرى حالياً تجارب على نماذج حيوانية لإثبات سلامة التقنية. لقد غدا تحقيق حلم «الحلول السحرية» غير بعيد.

## 5. الصحة الإلكترونية والعناية الصحية الشخصية

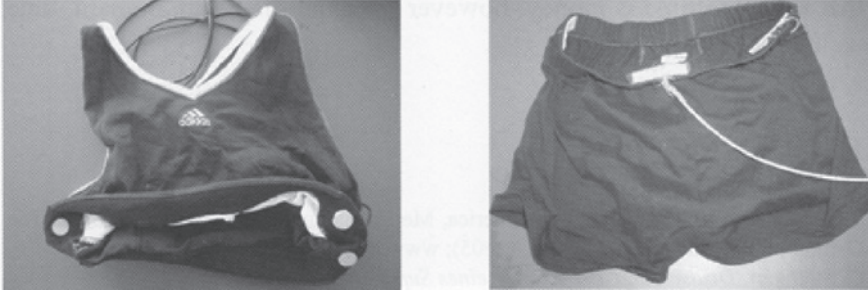
إن التفاعل التقليدي مع المرضى في حيِّز الرعاية الصحية يتطلب منهم أن يحضروا إلى المستشفى أو إلى العيادة. إلا أنه مع تزايد المقدرة في حيِّزات أنصاف النواقل وإلكترونيات المستهلك أصبح من الممكن تماماً نقل تكنولوجيات المراقبة والمعالجة إلى المنزل. وفي الواقع، يُعتبر تصغير الإلكترونيات، الذي أتينا على ذكره آنفاً، مفتاحاً لهذا النهج: تنتقل التكنولوجيات إلى حيث يوجد المريض، بدلاً من ذهاب المريض إلى حيث توجد التكنولوجيا.

وقد بدأت مبادرات مختلفة فعلاً في هذا الحيِّز. وإحدى المبادرات الرئيسية هي مراقبة فشل القلب الاحتقاني Congestive Heart Failure في المنزل بواسطة تجهيزات بسيطة وسهلة الاستعمال. توصل الأجهزة عبر الإنترنت أو الهاتف مع مخدم مركزي في المستشفى، ويُراقب المخدم ممرضات أو موظفو إسعاف مدربون يستجيبون لبياناته حين الحاجة بالاتصال بالمريض من أجل تعديل طريقة مداواته، أو يطلبون إلى طبيب مختص التحدث إلى المريض، أو يرسلون في الحالات السيئة سيارة إسعاف لجلب المريض إلى المستشفى. ومن خلال استعراض تقارير من تطبيقات مختلفة لهذه المنظومة، تبيّن الآتي:

- لم تتدنَّ جودة الرعاية.
- يشعر المريض بمسؤولية أكبر عن صحته.
- انخفضت التكاليف كثيراً مقارنة بتكاليف ذهاب المريض إلى الطبيب.

ولكي تكون هذه المنظومة ناجحة، يجب أن يكون ثمة تعاون تام ضمن سلسلة الرعاية الصحية بأسرها: الممرضات والمستشفيات والأطباء وخدمات الطوارئ والإسعاف.

وفي توسعة لهذا النهج، تجري مراقبة مستمرة للمرضى الذين هم في حالة سيئة بواسطة مُجسَّات غير متعدية (Non-invasive) أو مزروعة. وفي حالة المُجسَّات غير المتعدية، فإن إحدى الطرائق المبدئية هي تصميم ملابس داخلية ذكية تحمل مُجسَّات تستشعر الفعالية الجسدية، وإلكترونيات لاسلكية بسيطة تحسب نتيجة القياسات وترسلها إلى مركز المراقبة. وأحد أمثلة ذلك مبيّن في الشكل 6-1.



الشكل 1-6: ملابس داخلية مزودة بمحسّات (Philips Research)

ومن التطبيقات الجلّية لهذه التكنولوجيا مراقبة المرضى المعرضين لتوقف القلب المفاجئ (Sudden Cardiac Arrest). ويمكن للإلكترونيات اللاسلكية المصغرة التي تقوم بالمراقبة أن تحتوي أيضاً على تجهيزة تحديد الموقع (GPS) للمساعدة على تحديد موقع المريض، وعلى منظومة إنذار أيضاً لاستدعاء الإسعاف.

وفي المستقبل، يمكن توقُّع زرع محسّات في الجسم تراقب جميع أنواع الفعاليات فيه. ويمكن للمحسّات أن تراسل نتائج قياساتها فيما بينها، وأن ترسلها إلى وحدة مركزية خارجية. وبذلك يجري تكوين شبكة اتصالات جسم محلية.

وإضافة إلى أجهزة مراقبة ضغط الدم المنزلية، فإن أول تجهيزة معالجة طبية فعّلية تدخل المنازل في الولايات المتحدة هي مزيل الرجفان الخارجي المؤتمت (Automated External Defibrillator (AED)).

وقد أقر استعمال التجهيزات مثل هذه والضرورية لإنقاذ المرضى الذين يعانون من توقف قلبي مفاجئ في الولايات المتحدة في عام 2005. ومن المتوقع رؤية مزيد من التجهيزات التي كانت تُستعمل في بيئات المستشفيات فقط تدخل المنازل في المستقبل.

## 6. الخلاصة

لقد حاولنا في هذا الفصل مجرد الملامسة لبعض التوجهات الجديدة الهامة في تكنولوجيا الرعاية الصحية. لكن سوف يسלט الضوء على مزيد من الأمثلة في بقية الكتاب، ومنها الإجراءات المتعدية الأصغرية، واستبدال الأعضاء، وهندسة النّسج، والطب التجديدي، وتخطيط المعالجة... إلخ. وقد طُوّرت تلك التكنولوجيات الجديدة لزيادة راحة المرضى وتحسين كفاءة التشخيص والمعالجة وتقليل تكاليفها. وقد كان



للتصوير تأثير كبير في الرعاية الصحية خلال العقود السابقة، وسوف يستمر في ذلك. إنه لمن الضروري تعزيز تطوير التكنولوجيا المستمر لتحقيق تشخيص أدق وأسرع مع تخفيض التكلفة. والمستقبل بانتظار ظهور الطب الجزيئي.

وبالعودة إلى الملاحظات الواردة في التقديم عن الزمن والسرعة، نجد أن من المعقول إن نقول إن الزمن بالنسبة إلى البعض هو المال. أما بالنسبة إلينا في الحيز الصحي، فالزمن يعني الحياة.

## المراجع

1. The State of Aging and Health in America, Merck Institute of Aging & Health and The Gerontological Society of America, (2005); [www.agingociety.org](http://www.agingociety.org).
2. G. Steingart, *Deutschland, der Abstieg eines Superstars*, (Piper, 2004).
3. B. Alemayehu and K. E. Warner, The Lifetime Distribution of Health Care Costs, *Health Services Review* (2004).
4. D. M. Cutler, An International Look at the Medical Care Financing Problem, Harvard University, (July 2003); <http://post.economics.harvard.edu/faculty/dcutler/papers/>, Cutler Japan paper 7-03.
5. Medtronic, [www.medtronic.com](http://www.medtronic.com)
6. Studie zur Situation der Medizintechnik in Deutschland im internationalern Vergleich, *Bundesministerium für Bildung und Forschung*, Berlin, (2005).
7. R. Mullner and K. Chung, Major Trends in Chicago Hospitals 1980-2004, Conference on Chicago Research and Public Policy "The Changing Face of Metropolitan Chicago", (2004); [www.about.chapinhall.org/uuc/presentations/MullnerChungPaper](http://www.about.chapinhall.org/uuc/presentations/MullnerChungPaper).
8. D. M. Cutler and M. McClellan, Is technological change in medicine worth it? *Health Affairs* 10, (Sept./Oct. 2001).
9. W. A. Herman, D. E. Marlowe and H. Rudolph, Future Trends in Medical Device Technology: Results of an Expert Survey, (1998); [www.fda.gov/cdrh/ost/trends/toc.html](http://www.fda.gov/cdrh/ost/trends/toc.html).

## الجزء II

# التصوير التشخيصي



# الفصل الثاني

## التصوير التشخيصي

### الوضع الراهن وآخر التطورات

فالكو بوسيه

شركة بحوث فيليبس، هامبورغ، ألمانيا

Falko Busse

*Philips Research, Hamburg, Germany*

#### ملخص

يقع التصوير الطبي في صميم كثير من إجراءات التشخيص والمعالجة. فبدءاً من اكتشاف الأشعة السينية في عام 1895، اخترع كثير من طرائق التصوير، وجرى ترسيخها فيما بعد في الممارسة الطبية. في البداية كانت طرائق التصوير تلك (عدا التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET) والتصوير المقطعي المحوسب بإشعاع الفوتون المفرد (SPECT) الموجهتين للعمليات الاستقلابية) موجهة إلى رؤية تفاصيل تشريحية غير متعددة ضمن الجسم. ومع تحسُّن مواد التصوير والطاقة الحاسوبية وتكنولوجيا التصوير، أصبح من الممكن على نحو متزايد تحصيل معلومات عن وظائف الأعضاء، وحتى الاستقلاب، واستعمالها في اتخاذ القرار التشخيصي العيادي. إلا أن ثمة نقاط قوة ونقاط ضعف في جميع طرائق التصوير القائمة. لذا ثمة توجهاً نحو ضم معلومات مكتملة

لبعضها من طرائق تصوير مختلفة، إما من خلال إدماج المنظومات، أو بدمج برمجياتها معاً. ويُعتبر الـ (PET) تجلياً لافتاً لهذا التوجه. يُضاف إلى ذلك أن العمل مستمر في استقصاء تقنيات تصوير جديدة تهدف إلى تطوير طرائق تمكين جديدة يمكن أن تساعد على سد الفجوة التشخيصية العيادية.

## 1. تقديم

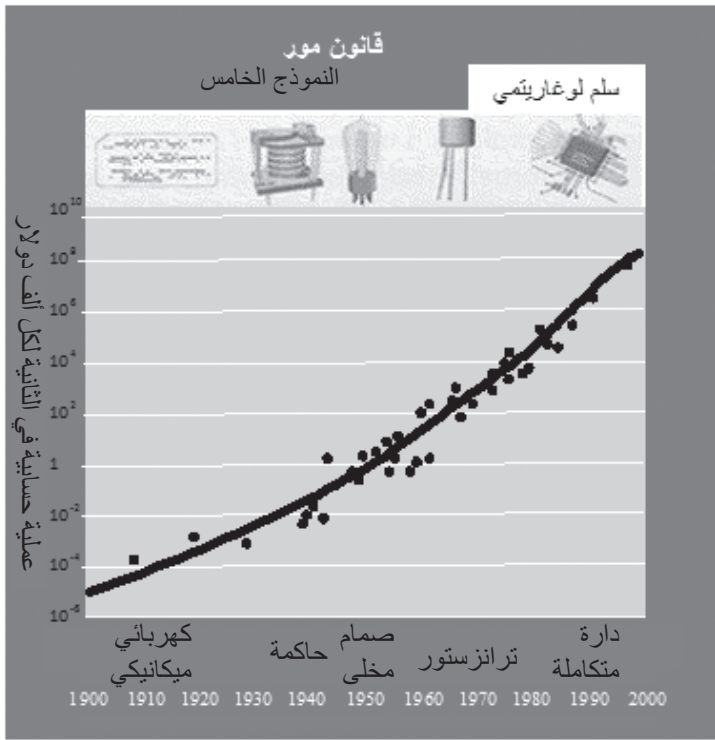
بدأ علم الأشعة كتخصص طبي فرعي في العقد الأول من القرن العشرين بعد اكتشاف الأشعة السينية. وتطور هذا العلم بوتيرة متوسطة حتى الحرب العالمية الثانية. وتضافر الاستعمال المكثف للتصوير بالأشعة السينية في الحرب العالمية الثانية، ومع ظهور الحاسوب الرقمي وطرائق التصوير الجديدة - مثل التصوير بالموجات فوق الصوتية والتصوير المقطعي المحوسب (CT) والتصوير بالرنين المغناطيسي والتصوير النووي (Nuclear Imaging) - ودمج كل هذه التقنيات أدى إلى إحداث انفجار في تقنيات التصوير التشخيصي خلال الخمسة وعشرين عاماً الماضية. ويحتوي الجدول 1-2 على ملخص للمعالم الرئيسية لتطور تكنولوجيا التصوير الطبي.

### الجدول 1-2 المعالم الرئيسية للتصوير التشخيصي الطبي.

التاريخ	الاختراع
1895	اكتشف فيلهلم كونراد رونتغن (Wilhelm Conrad Roentgen) الأشعة السينية. وأنتج أول صورة بالأشعة السينية للجسم البشري (راحة يد زوجته).
1953	صنع جون جوليان وايلد (John Julian Wild) <sup>(1)</sup> وجون ريد (John Reid) أول جهاز تصوير بالموجات فوق الصوتية في الزمن الحقيقي.
1963	صنع ديفيد كول (David Kuhl) وروي إدواردس (Roy Edwards) <sup>(2)</sup> جهاز تصوير SPECT.
1972	اخترع غودفري هاونسفيلد (Godfrey Hounsfield) وألان كورماك (Allan Cormack) ماسح الـ CT.
1974	جرى تطوير تصوير الـ PTE في جامعة واشنطن <sup>(4)</sup> .
1980	أول صورة بالرنين المغناطيسي لدماع مريض. طُوِّر التصوير بالرنين المغناطيسي بول لاوتربار (Paul Lauterbur) وبيتر مانسفيلد (Peter Mansfield) <sup>(5)(6)</sup> .

واليوم، تكشف منظومات التصوير الطبية كل عضو من الأعضاء وتُعرِّي كل

عوامل المرض. وهي ترينا صوراً ملونة ثلاثية الأبعاد للقلب وهو ينبض، وشرايح مقطعية عرضانية للبطن. ونحن نستطيع رؤية الدم وهو يتدفق عبر الشرايين، والماء المتحرك على طول الألياف العصبية، وموت الخلايا في الأورام، ومضادات الأجسام وهي تكافح العدوى، وأغرب من كل ذلك، المشاعر، مثل الخوف والحب التي تحصل في الدماغ. حتى إن آلات التصوير تلك تحلل الصور التي تُنتجها. فهي تحدد الأورام الخبيثة وتعد اللويحات المترسبة في الشرايين، وتقيس هشاشة العظام، وتحسب مقدرة القلب على ضخ الدم. وتساعد الجراحين أيضاً على تعقب مواقع أجهزتهم ضمن الجسم في الزمن الحقيقي وتمكّنهم من معرفة ماذا سوف تقطع مباضعهم.



الشكل 1-2: قانون مور باستعمال معالجات شركة إنتل مثالا (اقتبس الشكل بموافقة شركة إنتل).

أما الأهمية المتزايدة للتصوير الطبي في التشخيص والمعالجة فتجلى في حقيقة أن تكنولوجيا تصوير قد حازت على جائزة نوبل، وذلك إضافة إلى التصوير بالأشعة

السينية (أشعة رويتنغن). فقد حصل ألان كورماك وغودفري هاونسفيلد على الجائزة «بسبب تطوير التصوير المقطعي بمساعدة الحاسوب CT» في عام 1979، وحصل بول لاوتربار وبيتر مانسفيلد على الجائزة «لاكتشافها المتعلق بالتصوير بالرنين المغناطيسي» في عام 2003.

## 2. توجهات التكنولوجيا

تطور حقل التصوير الطبي ضمن بضعة توجهات رئيسية، خاصة منذ منتصف سبعينات القرن العشرين. ويمكن تلخيص تلك التوجهات العالية المستوى في الآتي:

- نحو كاشفات من أنصاف النواقل تامة التكامل.
  - نحو مصفوفة الصورة الثلاثية الأبعاد.
  - تسريع التوجه نحو تحصيل الصورة الرباعية الأبعاد (ثلاثة أبعاد مكانية + الزمن).
  - الانتقال من التصوير التشريحي إلى التصوير الوظيفي ثم إلى التصوير الجزيئي.
- والدافع الرئيسي الذي يقف وراء هذا التطوير هو التنامي الأسي في أداء تجهيزات السليكون، في كل من المنطق الرقمي ووحدات المعالجة. ويمكن مشاهدة هذا النمو بوضوح في قانون مور<sup>(7)</sup> مثلاً المبين في الشكل 1-2.

وتحفز التوجهات العامة في تكنولوجيا التصوير، وفقاً للمذكور آنفاً، تطوير طرائق التصوير الراسخة. وبرغم أن بدء وسرعة هذه التطورات تختلف من تكنولوجيا تصوير إلى أخرى، فإنه يمكن رؤية التوجهات عموماً من خلال الطرائق ذاتها. وفي المقطع التالي سوف نناقش توجهات التحسينات التكنولوجية.

### 1.2 الأشعة السينية

بدأ استعمال الأشعة السينية في التصوير التشخيصي بعد مدة قصيرة من اكتشاف رويتنغن لها في عام 1895. فنظراً إلى أن الأشعة السينية تخترق الأجسام الصلبة مع تخميد بسيط لها، فإن الصورة الناتجة عن التعرض للأشعة السينية تكشف البنية الداخلية للجسم البشري. وقد استعمل التصوير بالأشعة السينية، وما زال يُستعمل، في حقلين من التطبيقات: التصوير الشعاعي (Radiography) والتصوير التآلقي (Fluoroscopy).

وتطورت تكنولوجيا التصوير الشعاعي من تشكيلات من أفلام أشعة سينية مسطحة، وأفلام شاشة، حتى تكوين أفلام معلبة بعلب بلاستيكية للتصوير الشعاعي المحوسب الذي طورته شركة فوجي<sup>(8)</sup> Fugi في عام 1983. ومكنت تكنولوجيا التصوير بالأشعة

السينية هذه من دخول الحيز الرقمي. إلا أن التحويل من أشعة سينية إلى إشارة رقمية لا ينفذ مباشرة، بل يتطلب خزناً وسيطاً (على شكل تماثلي) في فوسفور حساس للضوء<sup>(9)</sup>. ومؤخراً فقط، نزلت إلى السوق تكنولوجيا جديدة قائمة على ألواح سليكون غير متبلور كبيرة المساحة تحوّل الأشعة السينية الواردة إليها مباشرة إلى إشارة رقمية، إما عبر طبقة ناقلة ضوئياً<sup>(10)(11)</sup> أو عبر تركيب من مادة وميضية وثنائي ضوئي<sup>(12)(13)</sup> (Scintillator/Photodiode). وهذه التكنولوجيا مشروحة بالتفصيل في الفصل 4.

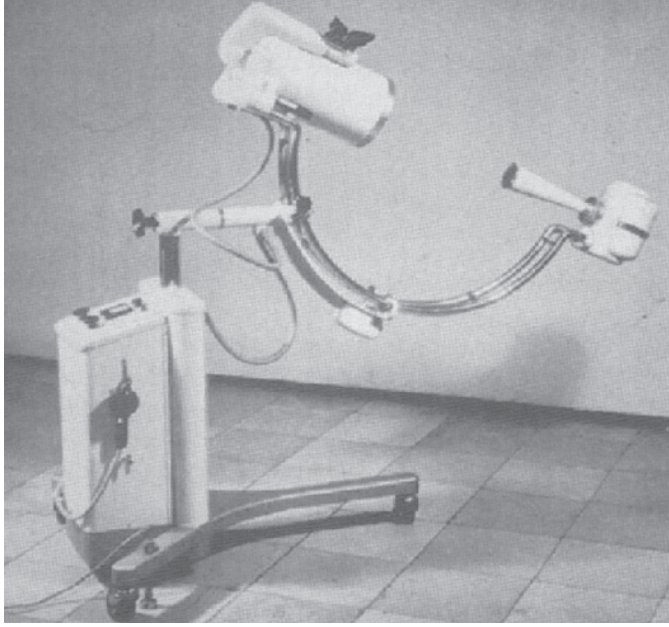
واعتمد التصوير التلقيني في البداية على شاشات الفلوريسنت. ونظراً إلى أنه كان على الأطباء حينئذ التحديق مباشرة في حزمة الأشعة السينية، استُعيض عن تلك الشاشات سريعاً بمكثفات الصورة (Image Intensifier) وكاميرا تلفزيونية بعد عام 1954، وتلك هي السنة التي اعتمدت فيها هذه التكنولوجيا. ويُرى الشكل 2-2 واحدة من أولى منظومات مكثفات الصورة التجارية التي ظهرت في عام 1954.

وبعد ظهور كاشفات التصوير الشعاعي القائمة على تكنولوجيا السليكون غير المتبلور في نهاية تسعينات القرن العشرين، لم يمض وقت طويل قبل ظهور الكاشفات التلقينية المنطوية على تحد أكبر في نفس التكنولوجيا<sup>(14)(15)</sup>. ونظراً إلى مزايا الكاشفات الأخيرة من حيث كونها أصغر حجماً بكثير وتعطي صوراً خاليةً من التشويه بميز تباين أفضل، غدت هي التكنولوجيا السائدة في التصوير بالأشعة السينية.

أما التغيير التكنولوجي التالي فهو في الأفق فعلاً. فقد أصبحت الكاشفات القائمة على تكنولوجيا السيموس (CMOS) الكبيرة المساحة متوافرة على شكل نماذج أولية لاستعمالها في إثبات المفهوم<sup>(16)</sup>. أما مزاياها المتوقعة فهي ميز مكاني أفضل، وسرعة أكبر في قراءة خرج التصوير الوظيفي الثلاثي الأبعاد بتكلفة يمكن أن تكون أقل.

وفيما يخص حيز تطبيقات التصوير التلقيني بالأشعة السينية، فهو يشتمل على التصوير الشعاعي المألوف، والتصوير الشعاعي التداخلي (Interventional Radiology)، وتصوير المداخلات الجراحية للأوعية القلبية. وظهر التصوير الدوراني الثلاثي الأبعاد بالأشعة السينية الناجح جداً في تسعينات القرن العشرين<sup>(17)</sup>، موسعاً حيز التطبيقات إلى التصوير التشريحي والوظيفي الثلاثي الأبعاد (انظر الفصل 5). وثمة جهود بحثية هامة تُبذل للاستعاضة عن الإجراءات التشخيصية التداخلية التي تُجرى بالتصوير بالأشعة السينية، بأخرى تُجرى بالرنين المغناطيسي والتصوير المقطعي المحوسب بسبب طبيعتها غير المتعدية.





الشكل 2-2: أول منظومة مكثف صورة جراحية تجارية (BV 20) من فيليس.

ومع ذلك يبقى التصوير بالأشعة السينية، من ناحية النتائج العملية، هو التكنولوجيا الذهبية. وفي نفس الوقت، تزداد إمكانات الأشعة السينية في الزمن الحقيقي، ويزداد ميزها المكاني العالي، لتشتمل على تطبيقات علاجية جديدة وأكثر تعقيداً من مثل الملاحظة المتكاملة (ثمة مزيد من التفاصيل في الفصل 11) ومعالجة السرطان (انظر الفصل 10).

## 2.2 التصوير المقطعي المحوسب CT

يُحصَل الـ CT عدداً كبيراً من صورة الأشعة السينية المُسَقَطَة من المريض من زوايا مختلفة، وذلك بتدوير منبع أشعة سينية مع كاشف حول المريض. ثم تُترجم مجموعة الصور المُسَقَطَة إلى مجموعة ثلاثية الأبعاد من معاملات التخميد الخطية (تُعطى عادة منسوبة إلى تخميد الماء). لقد استغرق مسح شريحة واحدة فقط من دماغ شخص تسع ساعات باستعمال أول منظومة CT تجارية، تبعثها عملية إعادة تركيب للصورة استغرقت 2.5 ساعة. واحتوت شريحة الصورة الناتجة على مصفوفة مكونة من  $80 \times 80$  بكسل، وكان ميز التباين فيها 8 بتات. ويُرى الشكل 2-3 صورة لواحدة من أولى منظومات الـ CT.



الشكل 2-3: الماسح الأصلي للتصوير المقطعي المحوسب للرأس من الشركة EMI (موجود في عيادة مايو Mayo بروشستر في مينيسوتا). الصورة مقلّبة بعد موافقة جمعية التصوير الشعاعي في أمريكا الشمالية RSNA.

أما منظومات الـ CT الحديثة فتحصّل وتركّب مصفوفات صور بـ  $1024 \times 1024$  بكسل، وبمعدل 40 شريحة في الثانية (لمصفوفات  $512 \times 512$  بكسل). ويساوي ميز التباين في هذه الصور 18 بتا. ويمكن لعملية تركيب الصور أن تتزامن مع الحركة التنفسية أو القلبية من أجل التعويض عن تشوهات الحركة.

وقد تحقّق هذا الربح الكبير في سرعة التحصيل بالدوران الأسرع لقنطرة الماسح (تستغرق الدورة حالياً 0.4 ثانية)، وبإضافة عدد كبير من مساطر الكاشفات (Line Detector) بغية التحصيل المتوازي للصورة. ويُستعمل في آخر ما تُوصّل إليه في المنظومات الحالية 64 مسطرة كاشفات. وبغية درء تضخم تكاليف هذه المنظومات، جرى السعي إلى نوع جديد من تكنولوجيا الكاشفات الواردة في الفصل 4.

وتؤدي زيادة مساحة الكشف أيضاً إلى تحديات للتكنولوجيا في جميع جوانب المنظومة الأخرى. فعرض الحيز الترددي لحلقة الانزلاق التي تمر البيانات عبرها من الكاشف الدوار إلى القسم الثابت من القنطرة يجب أن يتضاعف بما يتوافق مع عدد مساطر

الكاشفات. وتتغير مسألة إعادة تركيب الصورة جذرياً، من هندسة حزمة مروحية إلى هندسة حزمة مخروطية لم يُعثر على طريقة رياضية دقيقة لحل لها إلا مؤخراً<sup>(18)</sup>. وثمة في الفصل 3 مناقشة تفصيلية لآخر ما توصل إليه في تكنولوجيا إعادة تركيب الصورة.

### 3.2 التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني PET

يجري في الـ PET، أو التصوير البوزيتروني، تصوير التوزع الثلاثي الأبعاد لتعقب (Tracer) يُحقن في جسم الإنسان (أو الحيوان). ويؤسّم المتعقب بنظير مشع للبوزيترونات. وعندما يحصل إصدار لبوزيترون، ينتقل مسافة قصيرة (تساوي 0.2 ميليمتر للنظير المشع  $^{18}\text{F}$ ، و 0.3 ميليمتر لـ  $^{11}\text{C}$ ، و 0.4 ميليمتر لـ  $^{15}\text{O}$ ، و 0.8 لـ  $^{82}\text{Rb}$ ، وجميعها بعرض كامل عند نصف القيمة العظمى (FWHM) قبل أن يتفانى مع إلكترون ليعطيا فوتونين طاقتهما تساوي 511 كيلو إلكترون فولط، وينطلقان باتجاهين متعاكسين تماماً تقريباً. ثم يُكشف هذان الفوتونان في عملية كشف التلاقي المتزامن (Coincidence Detection).

ولم تتغير لبنات البناء الأساسية للـ PET خلال الثلاثين سنة الأولى من ظهور تلك التكنولوجيا. يتألف الكاشف البوزيتروني من طبقة حلقيّة الشكل من كريستالات وميضية ملصوقة مع دليل ضوئي، وطبقة من أنابيب المضاعفات الضوئية (Photomultiplier) المثبتة على الجانب الخارجي من الدليل الضوئي. وتمتص الكريستالات الوميضية أشعة غاما الواردة إليها التي تساوي طاقتها 511 كيلو إلكترون فولط وتحولها إلى إشارات ضوئية. وينشر الدليل الضوئي بعدئذ الفوتونات على عدة أنابيب مضاعفات ضوئية تمكّن من تركيب دقيق للكريستالات (أي البكسلات) التي أُصيبت. ويتضمن الفصل 8 وصفاً أكثر تفصيلاً لتكنولوجيا التصوير البوزيتروني.

ومع ذلك فقد كان ثمة تحسّن ملحوظ في منظومات التصوير البوزيتروني مع مرور الزمن. ويعود ذلك إلى التحسينات في مكونات مفتاحية، مثل المواد الوميضية. فخصائص المادة الوميضية تحدد على نحو جوهري أداء هذا النوع من التصوير. أما موسطات تلك المواد الهامة فهي كفاءة الكشف وميز الطاقة (Energy Resolution) وميز الزمن وطول موجة الضوء المشع، إضافة إلى الخواص الميكانيكية والمائية (الرطوبة). ويتضمن الجدول 2-2 نظرة إجمالية إلى المواد الوميضية المستعملة في التصوير البوزيتروني (محدّث من المرجع<sup>(19)</sup>).

الجدول 2-2 الخواص الفيزيائية للمواد الومضية المستعملة في التصوير البوزيتروني.

المادة الومضية	طول مسافة التخماد (مم)	الخرج الضوئي (ph/*MeV)	مدة التحلل (نانو ثانية)	طول موجة الإشعاع (نانو متر)	الرطوبة
BGO	10.4	9000	300	480	لا يوجد
LSO	11.4	30000	40	420	لا يوجد
NaI:Tl	29.1	41000	230	410	يوجد
CsI:Tl	22.9	66000	900	550	قليل
GSO	14.1	8000	60	440	لا يوجد
LuAP	10.5	12000	18	365	لا يوجد
LaBr3	21.3	61000	35	358	لا يوجد
LYSO	11.2	32000	48	420	لا يوجد
LuAG	13.4	5606		510	لا يوجد

\* ph/Mev : فوتون / ميغا إلكترون فولط

وبغية تحقيق فعالية ذاتية (Intrinsic Efficiency) عالية، يجب أن تتصف المواد الومضية بعدد ذري فعال ( $Z_{\text{eff}}$  Effective Atomic Number) عال وكثافة عالية. ويقترن ميز الطاقة (والميز المكاني) بإنتاجية الضوء من المادة الومضية لأن مقدار إنتاجية الضوء التآلقي سوف تُنقص الانتشار الإحصائي بالتناسب مع مقلوب جذر عدد الفوتونات، أي مع  $(n_{\text{ph}})^{-1/2}$ .

وفي حين أن ماسحات الـ PET اعتمدت على المادتين الومضيتين يوديد الصوديوم NaI:Tl وفلوريد السيزيوم<sup>(20-22)</sup>، فإن المنظومات الحديثة تقوم على الكريستالات BGO<sup>(23)</sup> و GSO<sup>(24)</sup> و LSO<sup>(25)</sup>. أما التطويرات الفعلية في هذا الحقل من تكنولوجيات الكشف الجديدة فهي موجهة نحو استعمال كريستالات مشوبة بالسيريوم، والكريستالات

الطبقيّة وغيرها من طرائق تحديد عمق التفاعل (Depth-of-interaction (DOI))، وثمة اهتمام جديد بتكنولوجيات قديمة، مثل التصوير البوزيتروني القائم على مدة التحليق<sup>(26)</sup> (Time of Flight PET) الذي يستفيد من ميز التزامن الممتاز في المواد الوميضية الجديدة<sup>(27)</sup>. ويبدو أن أورثوسليكات اللوتيتيوم (Lutetium Orthosilicate) المشوبة بالسيريوم ((LSO:Ce) Cerium)، وأورثوسليكات إيتريوم لوتيتيوم (LYSO:Ce)، وبروميد اللانثانوم المشوب بالسيريوم (LaBr<sub>3</sub>:Ce) هي أكثر المواد المرشحة للاستعمال وعداداً<sup>(28)</sup>.

ويجب أن تمكّن التطورات الأخيرة في الكاشفات الضوئية الخاصة بالتطبيقات الطبية من تجميع كفاء للضوء الصادر عن الكريستالات الوميضية<sup>(29)(30)</sup>. لكن تصميم تجهيزات التصوير العالية الميز يفرض بعض القيود الإضافية من حيث الحاجة إلى مصفوفات كاشفات ضوئية صغيرة الحجم. وفي المقابل، استحثّ ذلك على تطوير واستعمال أنابيب المضاعفات الضوئية الحساسة للموضع المتعددة القنوات (Multichannel Position-Sensitive Photomultiplier Tubes (PS-PMT's))، والثنائيات الضوئية السليكونية الواسعة الفجوة ((Silicon p-i-n photodiodes (PDs)) وثنائيات الانهيار الضوئية<sup>(31)(32)</sup> (Avalanche Photodiodes (APDs)). لكن الثنائيات الضوئية نصف الناقله تتصف بمزايا تفوق مزايا أنابيب المضاعفات الضوئية. فهي صغيرة نسبياً وتعمل عند جهود كهربائية أخفض كثيراً، وأهم من ذلك أنها تتصف فعالية كمومية (Quantum Efficiency) أعلى. يُضاف إلى ذلك أن الثنائيات الضوئية غير حساسة للحقول المغناطيسية القوية الطولانية والعرضانية، ولذا يمكن تشغيلها ضمن منظومات التصوير بالرنين المغناطيسي. باستعمال هذه التكنولوجيا، يمكن قراءة المنطقة الحساسة من الكاشف بكفاءة أعلى.

#### 4.2 التصوير المقطعي بإصدار الفوتون المفرد SPECT

على غرار ال-PET، يُستعمل في التصوير المقطعي بإصدار الفوتون المفرد (Single Photon Emission Tomography (SPECT))، متعقبات موسومة بنظائر مشعة. إلا أن الواسمات في هذا النوع من التصوير هي باعثات غاما التي تُشع طاقة في الحيز من 69 كيلو إلكترون فولط (<sup>201</sup>Tl) حتى 365 كيلو إلكترون فولط (<sup>131</sup>I). والواسمات التي هي عنصر أكثر استعمالاً هي <sup>99m</sup>Tc بسبب إشعاعها المعتدل الذي يساوي 140 كيلو إلكترون فولط، ومدة تحللها الملائمة (6 ساعات) وتوافرها في مولدات.

بعد مدة قصيرة من تطوير هال أنغر<sup>(33)</sup> (Hal Anger) لمفهوم الكاشف القائم على بلورة إيودين الصوديوم NaI واحدة ومصفوفة أنابيب المضاعفات الضوئية، أُنتجت أولى الصور المقطعية<sup>(2)</sup>. وما زال مفهوم الكشف الذي يشتمل أيضاً على مشع حزمة متوازية (Collimator) في مقدمة الكريستالة الوميضية لاختيار المسقط، مستعملاً على نطاق واسع في المنظومات التجارية الحالية.

لذا فقد حصلت الابتكارات الرئيسية في الـ SPECT في حينِ تحصيل البيانات وإعادة تركيب<sup>(34)</sup> الصورة وتحليلها.

ومع ذلك ما زالت ثمة محاولات لتجاوز مثالب كاميرة أنغر، وبالتحديد انخفاض حساسيتها وميزها المكاني بسبب مشع الحزمة المتوازية، وذلك من خلال استعمال تكنولوجيا تصوير جديدة. والتكنولوجيا القريبة من النزول إلى الأسواق هي الكاشف نصف الناقل القائم على مادة التحويل المباشر كادميوم زنك تيلورايد (Cadmium Zinc Telluride (CZT)) (انظر الفصل الرابع لمزيد من المعلومات). تتصف الكاشفات نصف الناقلة بميز طاقة متأصل أفضل يمكن أن يؤدي إلى خلفية تناثر أقل. ونتيجة لذلك يمكن أن يكون التصوير الآني بنظير مشع مزدوج قابلاً للتحقيق، وهذا يمكن أن يحسّن كثيراً سير العمل في بعض الإجراءات في العيادات مثل تصوير قياسات الإرواء (Perfusion) القلبية المتضمن استراحات للمريض.

ويمكن لكاميرات الـ (SPECT) القائمة على تلوريد زنك والكاديوم (CZT) أن تنطوي على ميز مكاني أفضل، لكنها لا تحل المشكلة المتأصلة المتمثلة بالحساسية المنخفضة. ويقوم أحد سبل إلغاء المحاذاة بإشعاع الحزمة المتوازية، عن بُعد واحد على الأقل، على كاشفات شريحة ذات شقوق ضيقة<sup>(35)</sup>. وحينئذ يدور الكاشف مع مشع الحزمة المتوازية لتحقيق بعض الموازاة في البُعد الثاني. وثمة منظومات من هذا النوع في مرحلة النموذج الأولي، وهي لم تُسوّق تجارياً بعد.

لقد اقترح مفهوم كمرّة كومبتون (Compton) في عام 1977 أصلاً<sup>(36)</sup>، في محاولة للاستعاضة عن عملية المحاذاة الميكانيكية بمشع الحزمة المتوازية بأخرى إلكترونية، ومن ثم زيادة حساسية الكاشف. إلا أن هذا المفهوم ما زال يواجه بعض التحديات التقنية الهامة التي يجب تجاوزها، ومنها تحقيق مواصفات الكاشف المطلوبة بتكلفة معقولة، وحل مشكلة تركيب الصورة.

## 5.2 التصوير بالرنين المغناطيسي

التصوير بالرنين المغناطيسي هو أكثر طرائق التصوير الطبي شيوعاً. وإلى جانب نموه الكبير خلال العقدين السابقين، فإن تطويراته التقنية والتطبيقية ما زالت مستمرة.

يتضمن الجدول 2-3 ملخصاً للتطورات التاريخية لطرائق تحصيل الصورة بالرنين المغناطيسي، حيث جُزأت فترات التطور إلى فواصل زمنية تساوي 5-10 سنوات تقريباً.

### الجدول 2-3 تطور طرائق تحصيل الصورة بالرنين المغناطيسي

الفترة	طريقة التحصيل
منتصف ثمانينيات القرن العشرين	مستوى مغناطة متماثل لكل ترميز الطور. استعمال سلاسل نبضات متماثلة لكل ترميز الطور (مثلاً FLASH).
أواخر ثمانينيات القرن العشرين	استعمال كفاء للمغناطة العرضانية المتخادمة (مثلاً: RARE, FSE, TSE) السماح بمستويات مغناطة مختلفة لترميز طور مختلفة. مسارات فضاء k غير خطية.
أواخر تسعينيات القرن العشرين	السماح بسلاسل نبضات مختلفة لترميز طور مختلفة. تركيب الترميز اللازمة لمجموعة عينات مقاسة أخذت منفصلة (مثلاً: SENSE, SMASH).

وقد جرى تطوير تقنيتين لاسترجاع بيانات القيم "الضائعة" هما ترميز الحساسية<sup>(37)</sup> (Sensitivity Encoding (SENSE)) والتحصيل المتواقت للتوافقيات المكانية<sup>(38)</sup> (Simultaneous Acquisition of Spatial Harmonics (SMASH)). والطريقتان متماثلتان من حيث إنهما تستعملان مصفوفة وشائع للمستقبل بدلاً من وشيعة واحدة. يُضاف إلى ذلك أن التقنيتين تستعملان استجابتين مختلفتين لعناصر الوشيعة الواحدة عبر حقل الرؤية بوصفها قاعدة لتوليد ترميز الطور المفقودة. وقد جرى مؤخراً تبيان أنه يمكن تكييف مفهوم ترميز الحساسية للإرسال المتوازي لنبضات ترددات راديوية متعددة الأبعاد<sup>(39)</sup>.

وأحد حوافز تطوير التصوير بالرنين المغناطيسي هو الحاجة إلى تلبية متطلبات إعادة تشكيل بناء الصورة المتزايدة. والحافز الثاني هو ظهور طرائق بحثية معينة طُوِّرت

قبل عدة سنوات والرغبة في جعلها أكثر عملية. وأحد أمثلة ذلك هو التصوير العصبي الوظيفي بالرنين المغناطيسي (Functional Neuro (MRI)). في هذه الطريقة، تُحصَل سلسلة من صور الدماغ سريعاً في غضون دقيقة أو دقيقتين بينما يقوم الشخص بمهمة عضلية أو ذهنية. وثمة حافز ثالث هو استعماله في تطبيقات معينة يكون فيها التصوير التفاعلي مع التحكم فيه في الزمن الحقيقي ضرورياً. وأحد أمثلة ذلك هو استعمال أصداء الملاح في الزمن الحقيقي لتوجيه عملية تحصيل البيانات التي يمكن أن تكون عرضة لتدني المواصفات نتيجة للحركة (الحركة الناجمة عن التنفس في أثناء التصوير القلبي مثلاً). وثمة مثال آخر يُعتبر التصوير التفاعلي فيه ضرورياً وهو تعقب القسطرة وأسلاك التوجيه في أثناء العملية.

ومن أمثلة الإجراءات التي شقت طريقها من أداة بحث إلى تطبيقات طبية تصوير توزع الانتشار بالرنين المغناطيسي (Diffusion-weighted MR Imaging). ولعل أول تطبيق طبي من هذا النوع من التصوير كان في عام 1996، وقد ظهرت فيه مناطق نقص انتشار السوائل في حالة السكتة الدماغية<sup>(40)</sup>. وطُوِّر هذا النوع من التصوير أيضاً ليعطي تصوير المسالك العصبية بالرنين المغناطيسي (MR Tractography) الذي يصل بين البكسلات تبعاً لعدم تناحي توزع الانتشار. ومن الممكن استعمال هذه التقنية لتقدير مواضع المادة البيضاء (White Matter) في عملية التخطيط للجراحة العصبية.

3. طرائق التصوير الهجينة تاريخياً، وفي كل فئة أمراض رئيسية، جرى تطوير طريقة تصوير طبية بوصفها طريقة معيارية ذهبية. وبدافع من القبول المتزايد لطرائق التصوير الوظيفي والاستقلالي، التي من مثل ال-PET، اتجهت التطويرات نحو تحسين الحساسية (Sensitivity) والتحديدية (Specificity) للتصوير التشخيصي، وضم معلومات من طريقتي تصوير (أو أكثر).

ويمكن تحقيق منظومات هجينة بدرجات مختلفة من الإدماج. ويمكن لبنان هذه المنظومات أن يختلف من مكونات أساسية مدمجة فقط (مع تبادل بيانات عالي السرعة وعمليات دمج للصور)، مروراً بمنظومات تشارك في مكونات ميكانيكية من مثل طاولة المريض، وانتهاءً بمنظومات تامة الدمج المتكامل. ويتحدد اختيار البنان في المقام الأول بالقيمة العيادية الطبية التي توافرها المنظومة الهجينة، وبالظروف التقنية على الأطراف.

وعلى وجه العموم، تقلص الدرجة العالية من الإدماج أخطاء مطابقة الأحداثيات،



وتحسّن سير العمل في تطبيقات معينة. يُضاف إلى ذلك أنها تمكّن من التصوير الآني بكل من الطريقتين المستعملتين، وهذا يمكّن من تطبيقات تشخيص معينة. من ناحية أخرى، يمكن للدرجة العالية من الإدماج أن تؤدي إلى تقليص المرونة وإطالة مدة انتظار المرضى.

وفي محاولة توصيف حيز طرائق التصوير الهجينة، نجد أن الحافز الرئيسي للمنظومات الهجينة المستعملة لأغراض التصوير التشخيصي كان تحسين المقدرة على التشخيص من دمج معلومات وظيفية واستقلابية وتشريحية معاً. وسوف يؤدي التصوير في حيزّ المعالجة الجزئية أيضاً إلى نشوء طلب شديد للمنظومات الهجينة في حيزّ تقدير الاستجابة للعلاج. وقد حصل استعمال منظومات التصوير الهجينة في المعالجة الموجهة بالصورة في التجارب العيادية الطبية مدة أطول كثيراً من استعمال التصوير التشخيصي. ومن أمثلة المنظومات الهجينة إدماج منظومة الأشعة السينية ذات الذراع C (وهي أيضاً تركيب هجين من الـ CT والـ MRI) مع تجهيزات معالجة داخل الأوعية الدموية، وإدماج الـ MRI مع التصوير بالموجات فوق الصوتية المركزة العالية الشدة (HIFU)، والإدماج المتزايد للتصوير الثلاثي الأبعاد بالموجات فوق الصوتية في الزمن الحقيقي مع المعالجة الجراحية (Interventional Treatment).

### 1.3 التصوير التشخيصي الهجين

نظراً لحساسية الـ PET العالية، وبرغم ميزه المكاني المنخفض، فإن وجود صورة تشريحية مرجعية يمكن أن يرفع كثيراً من قيمته في تخطيط التشخيص والمعالجة في تطبيقات دراسات الأورام. فبعد بعض الجدل الأولي عن إمكان دمج صور من تقنيات مختلفة بواسطة خوارزميات ملائمة لمعالجة الصورة، كان ثمة قبول في السوق لتشكيلة متكاملة من الـ PET والـ CT. وظهرت أولى تلك المنظومات في عام 2001، واختفت منظومات الـ PET المستقلة اليوم عملياً من الأسواق. ومع أن جزء الـ CT من المنظومة الهجينة يبقى بلا عمل 90% من الوقت في أثناء الفحص الهجين، فإن السوق مستمرة بالاستعاضة عن أجهزة الـ CT بمنظومات هجينة من الـ PET والـ CT.

ومع أنه ما زال 90% من فحوص الـ PET يُجرى اليوم باستعمال مادة فلور ثنائي الغليكوز  $^{18}\text{F}$ -FDG، فإنه ما زالت ثمة جهود بحث كبيرة تُبدل في كل من الهيئات الأكاديمية والصناعية لتطوير وتسويق مواد تصوير جديدة للـ PET (انظر الفصل 18). وسوف تستهدف هذه المواد على الأرجح العمليات الاستقلابية، أو إلى المستقبلات الخاصة جداً بأمراض معينة. ونتيجة لذلك، فإن مستوى المعلومات التشريحية في صور

الـ PET سوف يشهد مزيداً من الانخفاض، وهذا ما يزيد من الحاجة إلى مرجع تشريحي من طريقة ثانية.

ومن ناحية عوامل التباين، فقد حصل مزيد من التطور في الـ SPECT. فقد أقر عدد من المواد الجديدة لكل من الأورام والتطبيقات القلبية، وثمة الكثير منها قيد الاختبارات العيادية الطبية. ويستهدف بعض تلك المواد عمليات استقلابية معينة، ولذا سُميت فعلاً بأدوات التباين الجزئية. وكانت خطوة طبيعية أن يظهر التصوير الهجين بالـ SPECT والـ CT في السوق في عام 2004 بوصفه الأداة الهجينة الثانية. أما التطبيقات العيادية الطبية لهذه المنظومات فسوف تكون في كل من التطبيقات القلبية (تشخيص أمراض تصلب الشريان التاجي واتخاذ القرار بشأنها) وفي دراسات الأورام (تشخيص وتحديد المراحل ومتابعة).

ومن الفرص المستقبلية الممكنة لطرائق التشخيص الهجينة، تشكيلات من الـ MRI والـ PET أو الـ SPECT. وهذه التشكيلات موجودة حالياً في طور البحث من الناحية التكنولوجية، ومن ناحية التطبيقات العيادية الطبية. أما التحدي التكنولوجي الرئيسي أمام المنظومة المدججة فهو حساسية أنبوب المضاعف الضوئي، الذي يمثل مكوناً هاماً في كاشفات الـ PET والـ SPECT اليوم، للحقل المغناطيسي في الـ MRI. ويمكن للنجاحات الأخيرة في الاستعاضة عن أنابيب المضاعفات الضوئية بثنائيات الانهيار (Avalanche Diode) الضوئية أن تفتح الباب أمام تحقيقها تقنياً. ومع ذلك، تشير الخبرة الناتجة من تطوير منظومة الـ PET والـ CT إلى أن كلا الطريقتين في المنظومات الهجينة يجب أن تتصفا بأحدث ما تُوصَل إليه من الأداء. وما زالت ثمة ضرورة لاستعراض ذلك الأداء في حالة ثنائيات الانهيار الضوئية، خاصة إذا انتقلت تكنولوجيا الـ PET إلى تقنية مدة التحليق.

### 2.3 التصوير الهجين في المعالجة الموجهة بالصورة

عُوجلت تطبيقات التصوير الهجين في المعالجة الموجهة بالصورة في التجارب العيادية الطبية قبل تطبيقاته في التشخيص بمدة طويلة. إلا أنها بقيت في مرحلة التجارب عموماً واستهدفت إجراءات علاجية خاصة جداً. وهي أيضاً أقل معيارية، ولذا لم تصل إلى النجاح المرموق في السوق حتى الآن. ومن أمثلتها منظومة الأشعة السينية ذات الذراع C، المستعملة في الـ CT والـ MRI (انظر الفصلين 9 و10)، أو تشكيلات من التصوير الضوئي (المجهري أو التنظيري) والـ MRI أو التصوير بالموجات فوق الصوتية. وفي

التطبيقات القلبية، حفز الاهتمام المتزايد بكشف اللويحات في الشريان التاجي، ومعالجة عدم انتظام النبض مناقشة جديدة لتشكيلة من تصوير داخل الأوعية (فوق صوتي أو ضوئي بشكل عموماً) مع منظومة تألقية كمنظومة الأشعة السينية (انظر الفصل 11). ويجري النظر على نحو متزايد في استعمال الـ CT والـ MRI في الفيزيولوجيا الكهربائية مع تحسُّن الإمكانيات التألقية الرباعية الأبعاد لهاتين الطريقتين. ويمكن أن ينبثق دور هام للتصوير الثلاثي الأبعاد بالموجات فوق الصوتية في الزمن الحقيقي بوصفه أسرع وأرخص طريقة للتصوير الرباعي الأبعاد التي يُنظر في استعمالها في توجيه الجراحي في عدد من الحيزّات التطبيقية (انظر الفصل 7 لمزيد من القراءة).

### 3.3 التصوير الهجين لتقييم الاستجابة للعلاج

إضافة إلى الحيزّات المذكورة آنفاً، ثمة جهود بحثية متزايدة في حيزّ المنظومات الهجينة، وذلك بغية تخطيط وتقديم العلاج غير المتعدي، وتوفير حلول مغلقة الحلقة تُستعمل فيها المعلومات المشتقة بالتصوير، عن الإجراءات العلاجية، في التحكم في تجهيزات تقديم العلاج. ومن أمثلة ذلك المعالجة الشعاعية للأورام باستعمال السرعات الخطية المزوّدة بمنظومات تصوير بالأشعة السينية لملاحقة حركة العضو، وما يقتضيه ذلك من التحكم في عملية المحاذاة بالحزمة المتوازية (انظر التفاصيل في الفصل 13). وتقوم إحدى إجراءات معالجة الأورام الأخرى على استعمال تجهيزات منظومات الموجات فوق الصوتية الموجهة العالية الطاقة غير المتعدية التي تدمج مع منظومات الرنين المغناطيسي. في هذه التشكيلة، تُستعمل منظومة الرنين المغناطيسي للتحكم في توجيه الموجات فوق الصوتية ومراقبة التوزع الثلاثي الأبعاد الناتج لدرجة الحرارة. وثمة نظرة تفصيلية إلى هذه التقنية في الفصل 12.

### 4. تكنولوجيا تصوير جديدة

إضافة إلى طرائق التصوير التي ترسخت فعلاً في الممارسة العيادية الطبية، ثمة عدد من مبادئ التصوير قيد البحث حالياً، بهدف تطويرها لصنع أدوات عيادية طبية مفيدة للتصوير البشري.

فمنذ أكثر من عشر سنوات، كان ثمة اهتمام كبير بالتصوير الضوئي. يُستعمل التصوير الضوئي اليوم على نحو متكرر لتصوير الحيوانات الصغيرة ما قبل الفحص العيادي للأغراض البحثية فقط. أما تقنيات التصوير الضوئية المتقدمة للبشر فتعد

بحساسية عالية من دون استعمال الإشعاع المؤيّن. إلا أن ثمة تحديات تقنية هامة لا بد من تجاوزها لأن الفوتونات الضوئية تتناثر وتمتص بشدة في النسيج البشري.

ويمكن تقليص الصعوبات التقنية التي تواجه التصوير الضوئي إلى حد ما باستعمال تقنية تسمى التصوير المقطعي الضوئي الصوتي. في هذا المفهوم، تُستعمل الفوتونات الضوئية فقط لضخ طاقة في موضع مادة التصوير، ثم تُصوّر زيادة الحرارة الناتجة بالموجات فوق الصوتية.

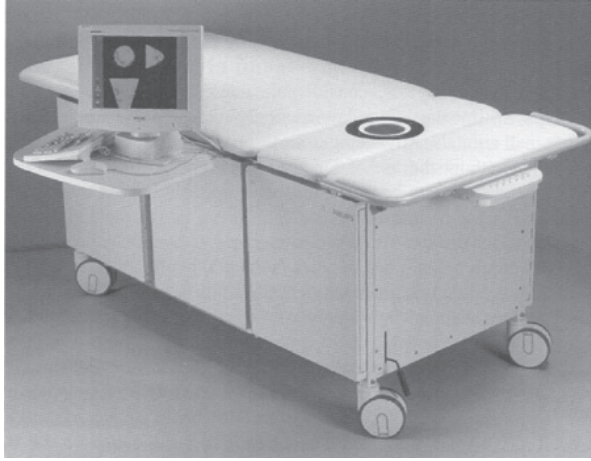
أخيراً، ثمة طريقة أخرى لكشف التراكيز المنخفضة لمواد التباين، وهي استعمال الخواص المغناطيسية لتلك المواد. وقد اقترحت مؤخراً تقنية من هذا النوع تسمى تصوير الجسيم المغناطيسي (Magnetic Particle Imaging).

#### 1.4 التصوير الضوئي

يوفر الضوء المرئي والأشعة تحت الحمراء فرصة لتصوير النسيج الحية، والعملية المهيمنة فيها هي التناثر والامتصاص. إذ يمكن إجراء تصوير مقطعي ضوئي في نافذة امتصاص الماء الضعيف للأشعة تحت الحمراء. لكن نظراً إلى تناثر الفوتونات وامتصاصها الشديدين، ثمة حدود لمقاسات أقطار أجزاء الجسم التي يمكن تصويرها، وذلك عند قطر يساوي نحو 10 سنتيمتر.

وفي الآونة الأخيرة، انتقل اهتمام بحوث التصوير بالضوء الموزع (Diffuse Optical Imaging) من الميز المكاني العالي إلى التصوير الوظيفي. فقد تبين أن التصوير بالضوء الموزع لا يمكن أبداً أن ينافس من حيث الميز المكاني تقنيات التصوير التشريحي، إلا أنه يوفر مزايا من ناحية الحساسية للتغيرات الوظيفية والأمان والتكلفة والاستعمال بجانب السرير.

ويمكن تمييز ثلاث تكنولوجيات مختلفة للتصوير بالضوء الموزع: بالموجة المستمرة، وفي النطاق الزمني، وفي النطاق الترددي. وقد احتلت شركة بحوث فيليبس موقع الريادة في طريقة الموجة المستمرة من خلال تطوير منظومة مسح الثدي<sup>(41)</sup> (النموذج الأولي مبين في الشكل 4-2). وقد نُشرت مقارنة شاملة للطرائق المختلفة مع وصف لآخر ما تُوصّل إليه في هذه التكنولوجيات وتطبيقاتها العيادية الطبية، وذلك في المرجع<sup>(42)</sup>.

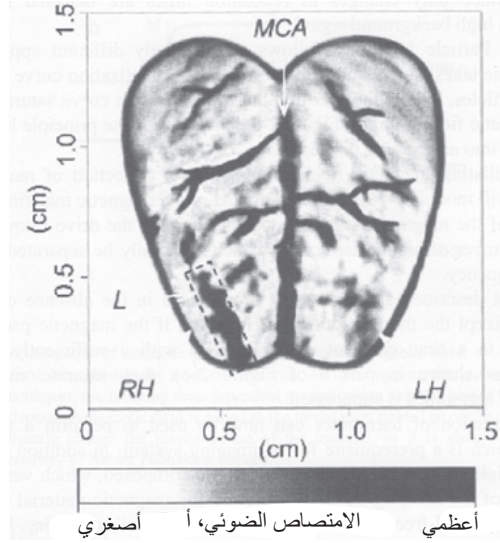


الشكل 2-4: نموذج أولي لمنظومة تصوير مقطعي بالضوء الموزع لتصوير الثدي: The Philips Mammoscope.

#### 4.2 التصوير المقطعي الضوئي الصوتي

التصوير الصوتي الضوئي الحيوي الطبي هو تقنية تصوير تقوم على توليد موجات صوتية بنبضات ضوئية<sup>(43)(44)</sup>. عندما تسخن نبضات ليزر قصيرة مواد تمتص حرارة داخل النسيج (مواد مصممة خصيصاً لهذا الغرض) ترتفع درجة حرارتها بما يتناسب مع الطاقة المترسبة. ونتيجة لذلك يتولد ضغط حراري مرن عابر يعتمد مطاله على مقدار الضوء الممتص، الذي يتحدد بتدفق الطاقة المحلي وبمعامل الامتصاص الضوئي للهدف. ومن المدة التي تحتاج إليها موجة الضغط للوصول إلى سطح النسيج (حيث يوجد الكاشف)، يمكن حساب موقع منبع الضوئي الصوتي عندما تكون سرعة الصوت في النسيج معروفة. يتجاوز التصوير المقطعي الضوئي الصوتي مثالب الميز في التصوير الضوئي البحث، ومثالب التباين والتبّع في التصوير بالموجات فوق الصوتية البحث. فأصبغة الإندوسيانين، وهي مواد تصوير تتصف بامتصاص قوي في منطقة الأشعة تحت الحمراء من الطيف، ذات فائدة كبيرة بسبب الامتصاص الضعيف للأشعة القريبة من تحت الحمراء في النسيج البشري. على سبيل المثال، تُستعمل صبغة الإندوسيانين الخضراء ((Indocyanine Green (ICG)، التي أقرت استعمالها لإدارة الغذاء والدواء الأميركية، مع تقنيات الأشعة القريبة من تحت الحمراء على نطاق واسع في التطبيقات العيادية الطبية، مثل مراقبة الخرج القلبي (Cardiac Output)، ودراسة الوظيفة الكبدية، وتصوير أوعية العين الدموية، وكشف الأورام. وتقتصر البحوث الحالية التي تُجرى على هذه التقنية على التجارب الحيوانية. وتشير

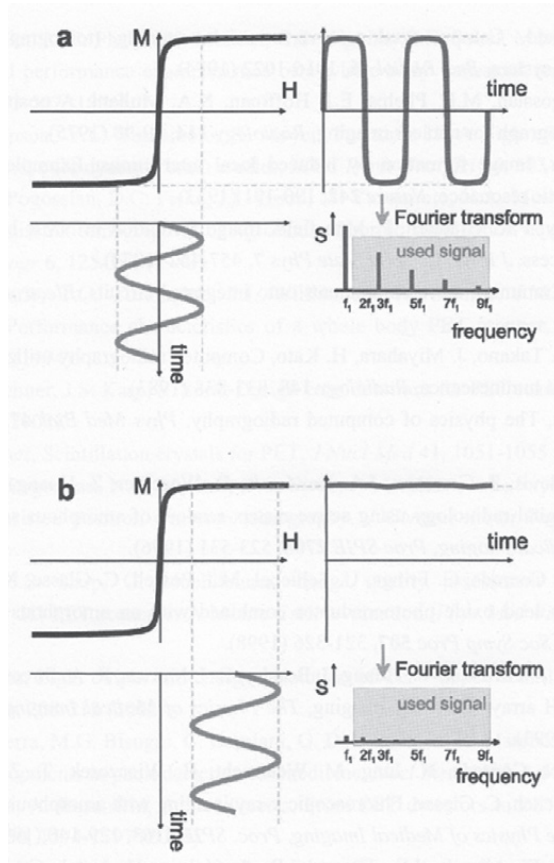
النتائج المنشورة إلى أن التصوير المقطعي الضوئي الصوتي يمكن أن يكون وسيلة غير متعدية لتحديد مواضع ومقادير استجابات الدماغ المحلية الدموية المتغيرة للأشعة العصبية، وذلك حين إجرائه عبر الجلد والجمجمة بتباين ضوئي شديد وميز موجات فوق صوتية عال ضمن الجسم الحي<sup>(45)</sup> (انظر المثال المبين في الشكل 5-2). وباستعمال أطوال موجات متعددة، يمكن أن يكون التصوير المقطعي الضوئي الصوتي قادراً على إظهار تكوّن الأورام في الدماغ وانتقالها إليه من أعضاء بعيدة. فبرغم أن تصوير دماغ الإنسان يمكن أن يكون صعباً جداً، لكنه قد يصبح ممكناً.



الشكل 5-2: صورة مقطعية ضوئية صوتية غير متعدية لضرر سطحي (مساحته 1 مم × 4 مم) في دماغ جرد، جرى تحصيلها مع الحفاظ على الجلد والجمجمة سليمين (مقتبسة من المرجع 45 بموافقة Nature Publishing Group).

### 3.4 التصوير بالجسيم المغناطيسي

إن استعمال جسيمات مغناطيسية (Magnetic Particles)، مثل جسيمات أكسيد الحديد ذات المطاوعة المغناطيسية الفائقة في الـ MRI راسخ جداً في الممارسات العيادية. فتلك الجسيمات تعدّل زمني الاسترخاء (T1 و T2 Relaxation Time). إلا أن قياس تركيز مادة التصوير محدود من حيث الحساسية، لأن التغيرات في زمني الاسترخاء فقط هي التي تُكشف بوجود إشارة خلفية كبيرة.



الشكل 2-6: استجابة الجسيمات المغناطيسية لحقل مغناطيسي خارجي (a). يطبق حقل مغناطيسي مهتز على مادة مغناطيسية. ونظرا إلى أن منحنى المغنطة (المنحني السميك) ليس خطيا، تُبدي المغنطة الناتجة المعتمدة على الزمن توافقيات كبيرة. (b) يُضاف حقل مغناطيسي مستقل عن الزمن إلى حقل التعديل. ولا يغير الحقل المهتز مغنطة المادة كثيرا لأنها دائما في حالة تشبع (الصورة مقتبسة بموافقة Nature Publishing Group).

يُستعمل في التصوير بالجسيمات المغناطيسية<sup>(46)</sup> نهج مختلف كليا. فهذه التقنية تستفيد من منحنى المغنطة اللاخطي للجسيمات المغناطيسية، ومن حقيقة أن منحنى المغنطة يتشبع عند شدة حقل مغناطيسي معينة. ويبين الشكل 2-6 ترجمة ذلك إلى طريقة للتصوير.

إذا طُبِّق حقل مغناطيسي مهتز على مجموعة من الجسيمات المغناطيسية، يضمن

مغناطتها M. ويحتوي تضمين المغناطة على تردد الاهتزاز، وعلى عدد من التوافقيات العالية التي يمكن أن تُفصل بسهولة من تردد الاهتزاز.

ويكون هذا المفعول أوضح ما يمكن بغياب أي حقل آخر عدا حقل التضمين. إلا أنه إذا عُرِّضت الجسميات المغناطيسية إلى حقل مغناطيسي ثابت مع الزمن ذي شدة كبيرة (وفق المئين بالجزء b من الشكل 6-2)، تشبَّعت وكُتبت توليد التوافقيات.

يمكن الآن استعمال كبت التوافقيات لتحقيق ترميز مكاني، وهو متطلب أساسي لمنظومة التصوير. وإضافة إلى حقل التضمين، يُطبَّق أيضاً حقل مستقل عن الزمن يتلاشى في نقطة من تجهيزة التصوير. وإذا كانت ثمة أي مادة مغناطيسية في موقع النقطة الخالية من الحقل، فإنها سوف تولد إشارة تحتوي على توافقيات عالية. وتبقى كل المادة الأخرى، الموجودة خارج النقطة الخالية من الحقل، متشعبة. وبتحريك النقطة الخالية من الحقل عبر الحيز موضوع الاهتمام، يمكن توليد صورة مقطعية.

## المراجع

1. J. J. Wild, J. M. Reid, Echographic visualization of lesions of the living intact human breast, *Cancer Res* 14, 277-283 (1954).
2. D. E. Kuhl, R. Q. Edwards, Image separation radioisotope scanning, *Radiology* 80, 653-662 (1963).
3. G. N. Hounsfield, Computerized transverse axial scanning (tomography). Part I: Description of system, *Br J Radiol* 46, 1016-1022 (1974).
4. M. M. Ter-Pogossian, M. E. Phelps, E. J. Hoffman, N. A. Mullani, A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging, *Radiology* 114, 89-98 (1975).
5. P. C. Lauterbur, Image formation by induced local interactions: Examples employing nuclear magnetic resonance, *Nature* 242, 190-191 (1973).
6. A. N. Garroway, P. K. Grannell, P. Mansfield, Image formation in NMR by a selective irradiative process, *J Phys, C: Solid State Phys* 7, 457-462 (1974).



7. G. E. Moore, Cramming more components onto integrated circuits, *38*, 114-117 (1965).
8. M. Sonoda, M. Takano, J. Miyahara, H. Kato, Computed radiography utilizing scanning laser stimulated luminescence, *Radiology* *148*, 833-838 (1983).
9. J. A. Rowlands, The physics of computed radiography, *Phys Med Biol* *47*, R123-R166 (2002).
10. W. Zhao, I. Blevis, S. Germann, J. A. Rowlands, D. Waechter, Z. Huang, A flat panel detector for digital radiology using active matrix readout of amorphous selenium, *The Physics of Medical Imaging*, Proc SPIE 2708, 523-531 (1996).
11. A. Brauers, N. Conrads, G. Frings, U. Schiebel, M. J. Powell, C. Glasse, X-ray sensing properties of a lead oxide photoconductor combined with an amorphous silicon TFT array, *Mat Res Soc Symp Proc* *507*, 321-326 (1998).
12. L. E. Antonuk, J. Yorkston, W. Huang, J. Boudry, E. J. Morton, R. A. Street, Large area, flat-panel aSi:H arrays for x-ray imaging, *The Physics of Medical Imaging*, Proc SPIE 1896, 18-29 (1993).
13. U. Schiebel, N. Conrads, N. Jung, M. Weibrecht, H. Wiczorek, T. Zaengel, M. J. Powell, I. D. French, C. Glasse, Fluoroscopic x-ray imaging with amorphous silicon thinflim arrays, *The Physics of Medical Imaging*, Proc. SPIE 2163, 129-140 (1994).
14. P. R. Granfors, D. Albagli, J. E. Tkaczyk, R. Aufrichtig, H. Netel, G. Brunst, J. M. Boudry, D. Luo, Performance of a flat-panel cardiac detector, *The Physics of Medical Imaging*, Proc. SPIE 4320, 77-86 (2001).
15. F. Busse, W. Ruetten, B. Sandkamp, P. L. Alving, R. J. Bastiaens, T. Ducourant, Design and performance of a high-quality cardiac flat detector, *The Physics of Medical Imaging*, Proc SPIE 4682, 819-827 (2002).
16. T. Graeve, G. P. Weckler, High-resolution CMOS imaging detector, *The Physics of Medical Imaging*, Proc SPIE 4320, 68-76 (2001).
17. M. Schumacher, K. Kutluk, D. Ott, Digital rotational radiography in neuroradiology, *AJNR Am J Neuroradiol* *10*(3), 644-649 (1989).
18. A. Katsevich, A general scheme for constructing inversion

algorithms for cone beam CT, *Int J Math Sci* 21, 1305-1321 (2003).

19. H. Zaidi, M.-L. Montandon, The new challenges of brain PET imaging technology, *Curr Med Imag Rev* 2, Bentham Science Publishers, in press (2006).

20. E. J. Hoffman, M. E. Phelps, N. Mullani, C. S. Higgins, B. E. Sobel, M. M. Ter-Pogossian, Design and performance characteristics of a whole-body transaxial tomograph, *J Nucl Med* 17, 493-502 (1976).

21. C. J. Thompson, Y. L. Yamamoto, E. Meyer, Positome II: A high efficiency positron imaging device for dynamic brain studies, *IEEE Trans Nucl Sci* 26, 583-589 (1979).

22. M. M. Ter-Pogossian, D. C. Ficke, J. T. Hood, M. Yamamoto, N. A. Mullani, PETT VI: A positron emission tomograph utilizing cesium fluoride scintillation detectors, *J Comput Assist Tomogr* 6, 125-133 (1982).

23. T. R. deGrado, T. G. Turkington, J. J. Williams, C. W. Stearns, J. M. Hoffman, R. E. Coleman, Performance characteristics of a whole body PET scanner, *J Nucl Med* 35, 1398-1406 (1994).

24. G. Muehllehner, J. S. Karp, S. Surti, Design considerations for PET scanners, *J Nucl Med* 46, 16-23 (2002).

25. C. L. Melcher, Scintillation crystals for PET, *J Nucl Med* 41, 1051-1055 (2000).

26. M. M. Ter-Pogossian, N. A. Mullani, D. C. Ficke, J. Markham, D. L. Snyder, Photon time-of-flight-assisted positron emission tomography, *J Comput Assist Tomogr* 5, 227-239 (1981).

27. S. Surti, J. S. Karp, G. Muehllehner, Image quality assessment of LaBr<sub>3</sub>-based wholebody 3D PET scanners: A Monte Carlo evaluation, *Phys Med Bio* 49, 4593-4610 (2004).

28. P. Dorenbos, Light output and energy resolution of Ce<sup>3+</sup>-doped scintillators, *Nucl Instr Meth A* 486, 208-213 (2002).

29. A. Del Guerra, M. G. Bisogni, C. Damiani, G. Di Domenico, R. Marchesini, G. Zavattini, New developments in photodetection for medicine, *Nucl Instr Meth A* 442, 18-25 (2000).

30. J. L. Humm, A. Rosenfeld, A. Del Guerra, From PET detectors to PET scanners, *Eur J Nucl Med* 30, 1574-1597 (2003).

31. D. Renker, Properties of avalanche photodiodes for applications in high energy physics, astrophysics and medical imaging, *Nucl Instr Meth A* 486, 164-169 (2002).
32. Y. Shao, R. W. Silverman, R. Farrell, I Cirignano, R. Grazioso, K. S. Shah, G. Visser, M. Clajus, T. O. Turner, S. R. Cherry, Design studies of a high resolution PET detector using APD arrays, *IEEE Trans Nucl Sci* 47, 1051-1057 (2000).
33. H. O. Anger, A new instrument for mapping gamma-ray emitters, *Biology and Medicine Quarterly Report UCRL* 3653, 38 (1957).
34. H. M. Hudson, R. S. Larkin, Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data, *IEEE Trans Med Imag* 13, 601-609 (1994).
35. G. L. Zeng, D. Gagnon, CdZnTe strip detector SPECT imaging with a slit collimator, *Phys Med Biol* 49, 2257-2271 (2004).
36. D. B. Everett, J. S. Fleming, R. W. Todd, J. M. Nightingale, Gamma-radiation imaging system based on the Compton effect, *Proc Inst Electr Eng.* 124, 995-1000 (1977).
37. K. P. Pruessmann, M. Weiger, M. B. Scheidegger, P. Boesiger, SENSE: Sensitivity encoding for fast MRI, *Magn Reson Med* 42, 952-962 (1999).
38. D. K. Sodickson, W. J. Manning, Simultaneous acquisition of spatial harmonics (SMASH): Fast imaging with radiofrequency coil arrays, *Magn Reson Med* 38, 591-603 (1998).
39. U. Katscher, P. Boernert, C. Leussler, J. S. van den Brink, Transmit SENSE, *Magn Reson Med* 49, 144-150 (2003).
40. A. G. Sorenson, F. S. Buonanno, R. G. Gonzalez, L. H. Schwamm, M. H. Lev, Hyperacute stroke: Evaluation with combined multisection diffusion-weighted and hemodynamically weighted echo-planar MR imaging, *Radiology* 199, 391-401 (1996).
41. S. B. Colak, M. B. van der Mark, G. W. Hooft, J. H. Hoogenraad, E. S. van der Linden, F. A. Kuijpers, Clinical optical tomography and NIR spectroscopy for breast cancer detection, *IEEE J Quantum Electron* 5, 1143-1158 (1999).
42. A. P. Gibson, J. C. Hebden, S. R. Arridge, Recent advances in

diffuse optical imaging, *Phys Med Bio* 50, R1-R43 (2005).

43. C. G. A. Hoelen, F. F. M. de Mul, R. Pongers, A. Dekker, Three-dimensional photoacoustic imaging of blood vessels in tissue, *Opt Lett* 23, 648-650 (1998).

44. K. P. Kostli, D. Frauchiger, J. J. Niederhauser, G. Paltauf, H. P. Weber, M. Frenz, Photoacoustic imaging using a three-dimensional reconstruction algorithm, *IEEE J Sel Top Quant* 7, 918-923 (2001).

45. X. Wang, Y. Pang, G. Ku, X. Xie, G. Stoica, L. V. Wang, Noninvasive laser-induced photoacoustic tomography for structural and functional in vivo imaging of the brain, *Nat Biotechnol* 21, 803-806 (2003).

46. B. Gleich, J. Weizenecker, Tomographic imaging using nonlinear response of magnetic particles, *Nature* 435, 1214-1217 (2005).



## الفصل الثالث

### تكنولوجيات منظومات إعادة تركيب الصور الطبية التطورات في خوارزميات وعتاديات التصوير المقطعي المحوسب

رولاند بروكسا

بحوث فيليبس، هامبورغ، ألمانيا

Roland Proksa

*Philips Research, Hamburg, Germany*

#### ملخص

شهد التصوير الطبي تقدماً هائلاً في السنوات الأخيرة. وإضافة إلى الطرائق الجديدة، حصلت في تقنيات ومنظومات التصوير التقليدية تطورات سريعة. وأحد الأمثلة الجيدة على ذلك هو تحسين التصوير المقطعي المحوسب (Computerized Tomography) (CT) باستعمال مصفوفات كاشفات كبيرة. لكن أحد التحديات التكنولوجية الهامة التي تواجه المصور الطبي هو تكنولوجيا إعادة تركيب الصورة التي يجب أن تتعامل مع تقنيات تصوير معقدة، ومتطلبات متزايدة باستمرار. ويقدم هذا الفصل نظرة مختصرة إلى هذا الحقل ويناقش بعض الجوانب التكنولوجية لإعادة تركيب صورة الـ CT.

## 1. تقديم

تُستعمل في معظم آلات التصوير الطبي تفاعلات فيزيائية لتوليد مخططات مفصلة مكانياً للخصائص الساكنة أو للمعلومات الوظيفية. وتُستعمل المحسّات لقياس تأثير تلك التفاعلات الفيزيائية. وفي بضع حالات فقط، تمثل الإشارات الملتقطة الصورة النهائية مباشرة (صورة أشعة سينية، مثلاً). لكن في معظم حالات التصوير الطبي، لا تكون البيانات الملتقطة بحد ذاتها مفيدة للتشخيص الطبي، ولذا يُعاد تحويلها عادة إلى أشكال فيزيائية مفصلة مكانياً تبعاً للجسم الذي حُصّلت منه. وتسمى السلسلة الوظيفية المكونة من التفاعلات الفيزيائية التي تحصل في الجسم، حتى الإشارة الملتقطة بالمسألة الأمامية، وتكون تلك السلسلة عادة مفهومة تماماً. لكن المسألة الأمامية يمكن أن تصبح شديدة التعقيد، ويمكن أن تشتمل على عدد من الآثار المزعجة، مثل الإشعاع المتناثر، والضجيج والتشوهات الناجمة عن آلة التصوير الطبي. أما إعادة تركيب الصورة فهو معكوس المسألة الأمامية. وفيها يجري تقدير التفاعل الفيزيائي من البيانات المحصّلة بافتراض وجود نموذج قياسات للمسألة الأمامية.

تُستعمل في معظم تقنيات التصوير الطبي محسّات توضع خارج جسم المريض وتكشف بيانات تخص نقطة معينة من الجسم فقط، وإنما لمناطق كبيرة منه. ومثال ذلك حزمة الأشعة السينية التي تتعرض للامتصاص أثناء عبورها لجسم المريض. وتشتمل النماذج الرياضية الأمامية ذات الصلة عادة على عملية تكامل ضمن نطاق الجسم. ويمثل هذا التكامل عادة المسألة المفتاحية لإعادة تركيب الصورة، ويتطلب تقنيات تحويلات تكاملية. ويمكن توضيح ذلك بنماذج منظومات مبسطة لبعض طرائق التصوير.

يولّد الـ CT صوراً لعامل امتصاص الأشعة السينية  $\mu(x)$  في الموضع  $x$  من الجسم، وذلك باستعمال قياسات لشدة الأشعة السينية المتبقية  $I$  من الحزمة ذات الشدة الأصلية  $I_0$  على طول خط  $S$ . حينئذ تتخذ المسألة المباشرة الشكل الآتي:

$$I = I_0 e^{-\int_S ds \mu(s)}$$

ويولّد التصوير المقطعي البسيط الثنائي الأبعاد بالرنين المغناطيسي (2D MRI) صوراً للاستجابة المغناطيسية  $m$ ، التي تُرمز طورياً بتدرّج  $g_p$  في الاتجاه  $y$  يُطبّق مدة تساوي  $T$ ، وتُرمز ترددياً بتدرّج في الخرج  $g_r$  في الاتجاه  $x$ . وبافتراض أن  $\gamma$  هو ثابت الدوران المغناطيسي، تعطى الإشارة المحصّلة في المسألة الأمامية بالعلاقة الآتية:

$$s(t) = \iint m(x, y) e^{-iy(Tg_p y + tg_r x)} dx dy$$

ويقيس الكاشف في الطب النووي الإشعاع المتكامل لخط عبر الجسم ناجم عن التحلل المحلي لنظير مشع. بإهمال الامتصاص والمفاعيل الأخرى نحصل على:

$$d = \int a(s) ds$$

نعطي في هذا الفصل فكرة مختصرة عن تكنولوجيات إعادة تركيب الصورة في التصوير المقطعي المحوسب CT.

## 2. إعادة تركيب الصورة بالحزمة المخروطية في التصوير المقطعي المحوسب

شهدت مساحات الـ CT في السنوات الأخيرة ابتكارات تكنولوجية هائلة. ومن أهم التحسينات التي حصلت الاستعاضة التدريجية عن منظومة الكشف الوحيد البعد بعدد من خطوط الكاشفات المتعددة الثنائية الأبعاد الكبيرة المساحة. وتجمع تلك المنظومات التحصيل السريع جداً للبيانات مع ميز مكاني عالٍ. وأعطت التحسينات العيادة الطبية المدخلة في الـ CT دفعة له بوصفه طريقة هامة للتصوير، وغدت تطبيقات عيادة طبية هامة جديدة، مثل دراسات الإرواء الدموي والتصوير القلبي، ضمن نطاقه.

ومن وجهة نظر إعادة تركيب الصورة، توصف تلك المنظومات بأنها منظومات حزمة مخروطية (Cone-Beam)، وهذه تسمية تعبر عن شكل حزمة الأشعة السينية الهندسي الذي يمثل تحدياً حقيقياً في تكنولوجيات إعادة تركيب الصورة. فالمشكلات ذات الصلة به ثنائية الأوجه. أولاً، يجب تطوير طرائق وخوارزميات إعادة تركيب تعطي صوراً جيدة خالية من تشوهات الحزمة المخروطية. وثانياً، ثمة مقدار هائل من المعالجة التي تتطلبها طرائق إعادة التركيب المعقدة. وتمثل هذه المشكلة العملية جداً عبئاً ثقيلاً على استعمال الـ CT، لأن طبيعة العمل فيه تقتضي عدم وجود مدد إعادة تركيب طويلة، واستعمال حواسيب فائقة السرعة، من تلك غير المتوافرة تجارياً، لتجاوز المشكلة باهظ التكلفة.

## 3. من إعادة التركيب الثنائي الأبعاد إلى التركيب الثلاثي الأبعاد بالحزمة المخروطية

يُعتبر إعادة تركيب صور الـ CT التي تعطيها مساحات ثنائية الأبعاد مسألة



رياضياتية معرّفة تماماً. فبعد بعض التحضير للبيانات المقاسة، يمكن تبسيط المسألة بتحويلها إلى تكوين تابع ثنائي الأبعاد من تكاملات خطية لتابع ثنائي الأبعاد. ويمكن اعتبار المسألة على أنها مسألة رياضية ذات توابع مستمرة، وذلك بعد إهمال الطبيعة المتقطعة للكميات المقاسة في مساحات الـ CT الحقيقية، ومنها عينات أو بكسلات الصورة. وأكثر الحلول استعمالاً في هذه الحالة هو ما يسمى بالإسقاط إلى الوراثة المرشح (Filtered Back-Projection) الذي يُكتب بالصيغة الآتية:

$$f(x, y) = \int_0^{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} p(\theta, u) h(y \cos\theta - x \sin\theta - u) du d\theta$$

حيث يمثل  $p(\theta)$  مساقط متوازية. ويسمى التوزيع:

$$h(u) = \frac{1}{2} \int_{-\infty}^{\infty} |p| e^{j2\pi pu} dp$$

مرشح الانحدار (Ramp Filter) غالباً يمثل التكامل الداخلي عملية تلافٍ (Convolution) للبيانات المقاسة مع استجابة مرشح الانحدار. ويسمى التكامل الخارجي إسقاطاً خلفياً (Back Projection) لأنه يُعيد إسقاط البيانات المرشحة إلى الوراثة إلى نطاق الصورة.

تمثل علاقة الإسقاط إلى الوراثة للمرشح الثنائي الأبعاد حلاً للمسألة المستمرة العكسية، ويمكن إثباتها رياضياً. ويمكن أيضاً إيجاد بنية عامة لخوارزمية ترشح بيانات الإسقاط والإسقاط إلى الوراثة إلى نطاق الصورة لمسائل إعادة تركيب مشابهة، مثل إعادة التركيب بالحزمة المخروطية.

وعلى غرار طرائق إعادة التركيب التحليلية الأخرى، التي تحل مسألة إعادة التركيب بواسطة صيغة إعادة تركيب تحليلية، يجب تقطيع هذا الحل إلى مجموعة محدودة من زوايا الإسقاط المقطعة، وعينات الكاشفات ونقاط الصورة. وحين التمثيل المقطع للبيانات وعملية إعادة التركيب، يجب الانتباه إلى استعمال إجراءات ملائمة لأخذ العينات للحد من تأثير عرض الحزمة الترددية للتوابع المستمرة.

وتفترض صيغة إعادة التركيب الثنائي الأبعاد السابقة أشعة متوازية. لكن مساحات الـ CT اليوم، المسماة بمساحات الجيل الثالث، تحتوي على منظومة تصوير تدور حول المريض. وفيها يطلق مصدر نقطي بؤري حزمة أشعة سينية ذات شكل مروحي

أو مخروطي تُكشف بمصفوفة كاشفات وحيدة البعد أو ثنائية الأبعاد في الجانب المقابل. ويمكن حل مشكلة الشكل الهندسي للحزمة (المتباعدة إلى متوازية) بنسخة معدلة من خوارزمية إعادة التركيب أو بتحويل بيانات الحزمة المروحية إلى بيانات حزمة متوازية.

وثمة عدد من أوجه التشابه بين مسألة إعادة تركيب الصورة من مساقط ثلاثية الأبعاد مخروطية الحزمة، ومسألة إعادة التركيب الثنائية الأبعاد، وتوجد لها أيضاً صيغة حل بسيطة لإعادة التركيب. إلا أن تلك الصيغة تتطلب حزمًا متوازية كتلك الموجودة في الحالة الثنائية الأبعاد. وباستثناء الحالة الثنائية الأبعاد، ليس ثمة من طريقة بسيطة لإعادة صياغة الخوارزمية أو لتحويل البيانات من مروحية إلى متوازية. وقد مثل ذلك تحدياً حقيقياً، ومضى بعض الوقت إلى أن ظهرت طرائق إعادة تركيب ملائمة.

وقد اشتق رادون<sup>(20)</sup> (Radon) إطار عمل نظرياً جيداً لقلب التحويلات التكاملية. ويمكن استعمال إطار العمل هذا مباشرة لإعادة التركيب الثنائي الأبعاد باستعمال تحويل رادون (*Radon transform*) المكافئ للمسألة الأمامية أو تحويل رادون العكسي (*Radon Transform Inverse*) الذي يمثل إعادة التركيب. وتمثل البيانات المقاسة، أي التكاملات الخطية، ما يسمى بنطاق رادون (*Radon Domain*). ويمكن أيضاً تطبيق إطار العمل على التوابع الثلاثية الأبعاد. ويصف نطاق رادون للتوابع الثلاثية الأبعاد تكاملات للتابع في المستوي. وإحدى المشكلات الأساسية لتطبيق إطار العمل هذا على إعادة التركيب المخروطي الحزمة هي أن ماسح الحزمة المخروطية يقيس مجموعة من التكاملات الخطية، لا تكاملات في المستوي. ومع ذلك يمكن استعمال إطار عمل رادون لدراسة بعض الخواص النظرية لطرائق التركيب، وقد كان أساساً لفئة من طرائق إعادة التركيب الدقيقة في حالة الحزمة المخروطية.

### 1.3 تقنيات إعادة تركيب تقريبية

لقد أدى عدم وجود تقنيات إعادة تركيب مناسبة، والعبء التكنولوجي الناجم فيما بعد عن استعمال تقنيات إعادة التركيب الثلاثية الأبعاد في حالة الحزمة المخروطية، إلى مجموعة من تقنيات إعادة التركيب التي تُجرى فيها بعض التحويلات أو التقريبات لبيانات الحزمة المخروطية المحصّلة على نحو يمكن أن تُجرى فيه إعادة التركيب النهائي بتقنيات ثنائية الأبعاد. وتعمل هذه الحلول البسيطة بنجاح إذا كان عدد صفوف الكاشفات وزوايا مخاريطها صغيراً. أما في حالة مصفوفات الكاشفات الكبيرة وزوايا المخروط الكبيرة،

فتتأثر جودة الصورة الناتجة من التقريب إلى بعدين، وتظهر فيها تشوهات الحزمة المخروطية. ومن أمثلة تلك الحلول «خوارزمية ترشح الشريحة»<sup>(17)</sup> (Nutating Slice Algorithm) و مشتقاتها<sup>(10)</sup>. تحوّل هذه الخوارزمية المستويات الثنائية إلى شكل لولبي، وتستخلص بيانات المسقط التي هي أقرب إلى ذلك المستوي من الحزمة المخروطية، ويُعاد تركيب صورة منها بالتقنيات الثنائية الأبعاد. ونظراً إلى أن اتجاه الشرائح الثنائية الاتجاه متزاوج مع لولب مسار المصدر، يجري تغييرهما بالنسبة إلى بعضهما.

وتُعمّم فئة أخرى من الخوارزميات التقريبية الطرائق الثنائية الأبعاد الأساسية وتحوّلها إلى ثلاثية الأبعاد، وثمة أمثلة جيدة على ذلك في المراجع<sup>(28)(19)(4)</sup>. وتلك الطرائق هي من نوع إسقاط إلى الورا للمرشّح. وتقوم قواعد الترشيح فيها على فرضيات تجريبية واعتبارات هندسية. إلا أنه ليس ثمة من برهان على دقتها. والإسقاط إلى الورا فيها ثلاثي الأبعاد فعلاً. ومن السمات المفتاحية في هذه الخوارزميات استعمال البيانات المقاسة. ويمكن إطار عمل رادون من فحص البيانات من حيث كمّالها وتكرارها، حتى لو كانت تقنيات رادون للتحويل العكسي ليست قابلة للتطبيق. وفي حالة زوايا المخروط المحدودة، تعمل هذه الخوارزميات جيداً، وهي في قيد الاستعمال في بعض المساحات العيادية الطبية. وتؤدي خوارزمية ودج (Wedge)، على وجه الخصوص، إلى تصغير تشوهات الحزمة المخروطية مع كفاءة استعمال جيدة وعدم حساسية للتشوهات الناجمة عن الحركة. وتقيس جرعة الاستعمال جودة تعرض المريض للأشعة السينية من حيث تكوين صور ذات نسبة إشارة إلى ضجيج جيدة. أما تشوهات الحركة فتؤدي إلى تدنّ في جودة الصورة ينجم عن بيانات إسقاط غير متناسقة تسببها حركة المريض أثناء تحصيل البيانات.

ومع ازدياد حجم الكاشف في مساحات الـ CT، تصبح الحاجة إلى تقنيات التحصيل اللولبي أقل أهمية. ففي بعض التطبيقات، تغطي الحزمة المخروطية كامل المنطقة موضوع الاهتمام (40 ميليمتر بواسطة آخر ما تُوصّل إليه من المساحات). ويمكن ذلك من استعمال دوران وحيد المحور للماسح لتصوير كامل المنطقة المعنية. لكن طريقة المسح المغرية هذه تنطوي على مثالب بليغة. فحتى الآن، ليس ثمة سوى طريقة إعادة تركيب أساسية واحدة متاحة لهذه الطريقة من البيانات<sup>(9)</sup>. لكن تلك الطريقة ومشتقاتها تولّد تشوهات شديدة من الصعب قبولها، خاصة في التطبيقات المنخفضة التباين. وما هو أسوأ من ذلك أنه ليس ثمة من أمل لتجاوز هذه المشكلة بتقنيات إعادة تركيب محسّنة. فمسار المسح المحوري يعاني مما يسمى بمشكلة البيانات المفقودة. ويمكن، باستعمال إطار

عمل رادون أو ضمن ظروف مواتية أخرى<sup>(24)(27)</sup>، بيان أنه لا يمكن تحصيل كل البيانات اللازمة لإعادة التركيب الدقيق. ويُفترض أنه لا يمكن تجاوز هذه المشكلة الجوهرية إلا باستعمال إجراءات مسح أخرى لتحصيل جميع البيانات، أو على الأقل ما يكفي منها، لإعادة التركيب الدقيق.

### 2.3 تقنيات إعادة التركيب الدقيقة

تطلبت أول خوارزمية لإعادة التركيب الدقيق في حالة الحزمة المخروطية<sup>(5)(8)(16)(27)</sup> بيانات إسقاط غير مبتورة، ولم تكن قابلة للتطبيق على البيانات المبتورة محورياً والمحصلة في الـ CT اللولبي ذي الحزمة المخروطية. ويعني عدم البتر أن كامل الجسم يجب أن يكون ضمن الحزمة المخروطية. وقد حُلَّت تلك المشكلة بنافذة تام دانيالسون<sup>(3)(25)</sup> (Tam-Danielsson). تُعرَّف هذه النافذة شكلاً للكاشف ذا سمات فريدة، تصبح أهمها مرئية إذا أُخذ مقطع عرضاني اعتبارياً عبر الجسم الممسوح. وبفحص مستوي المقطع العرضاني لجميع المخاريط التي تقع بؤرتها في هذا المستوي، يمكن للمرء أن يرى أن المستوي مجزأً إلى مثلثات تغطيه برمته من دون أي تراكب. ويمكن نسب المقاطع العرضانية إلى مستويات رادون. فكل مستوي رادون يُعطي بمجموعة من المثلثات التي تُعتبر جزءاً من حزمة القياس المخروطية. وبواسطة العلاقة الهامة لتكاملات المستوي والتكاملات الخطية المتبادعة<sup>(8)</sup>، كان من الممكن حساب مشتقات مستويات رادون من مساقط الحزمة المخروطية. وفي الخوارزمية الأولى القائمة على هذه النتائج، بقيت ثمة حاجة إلى الإبقاء على تدعيم الجسم في الاتجاه المحوري محدوداً. وقد حُلَّت مشكلة الجسم الطويل تلك فيما بعد<sup>(21)(22)(26)</sup>. ومن مثالبها في التطبيقات الطبية العيادية الاقتصار على خطوة ثابتة، وهي مقدار تقدم الطاولة مع كل دورة للقنطرة عند مقياس معين للكاشف. وقد حُلَّت<sup>(19)</sup> هذه المشكلة بطريقة الـ nPI التي تسمح بمجموعة من الخطوات المقطعة.

وتحقق نجاح كبير من خلال عمل كاتسيفيتش<sup>(11)(12)(13)</sup> (Katsevich). وقد عمّمت إنجازات كاتسيفيتش الأساسية فيما بعد وطُبِّقت على مشكلات إعادة تركيب صور أخرى، منها تحصيل<sup>(1)(14)</sup> 3PI، أو تحصيل nPI العام<sup>(2)</sup>. وتلك الطرائق هي طرائق إسقاط إلى الوراء مرشح يجب أن يُختار فيها اتجاه الترشيح على نحو يُعطي فيه نطاق رادون كلياً من دون تراكب. إن إطار العمل هذا عام جداً ويمكن تطبيقه على مشكلات إعادة تركيب الصورة إذا أمكن العثور على مجموعة مناسبة من اتجاهات الترشيح.

وابتكر سيدكي<sup>(23)</sup> (Sidky) مؤخراً تقنية إعادة تركيب دقيقة أخرى من خلال تغيير ترتيب الإدماج. يُنفذ الإسقاط إلى الوراثة في تقنية إعادة التركيب الجديدة هذه قبل الترشيح الذي يحصل الآن في نطاق الصورة. وقد أضاف باك<sup>(18)</sup> (Pack) خاصية جديدة إلى تلك التقنية تسمح باستعمال مقدار اعتباطي من البيانات المتكررة.

لا تُستعمل طرائق إعادة التركيب الدقيقة حالياً في آلات الـ CT التجارية برغم أن تشوهات الحزمة المخروطية أصبحت أكثر أهمية في مصفوفات الكشف الكبيرة. فالعيب الأساسي في هذه الطرائق هو مشكلة التعامل مع البيانات المتكررة بأسلوب صحيح. تُحصّل البيانات المتكررة إذا كان الكاشف أكبر مما تقتضيه نافذة تام دانيلسون أو اعتبارات ملء نطاق رادون كلياً. إن من الضروري استعمال هذه البيانات المتكررة على نحو ملائم لتحقيق جرعة استعمال عالية للأشعة السينية. وما هو أهم من ذلك أن تلك البيانات ضرورية لتقليل تشوهات الحركة. ونتائج الأبحاث<sup>(15)</sup> التي تهدف إلى تجاوز هذا العيب، وتجمع ما بين انعدام تشوهات الحزمة المخروطية في الطرائق الدقيقة وانعدام الحساسية نسبياً لتشوهات الحركة في الطرائق التقريبية، تبدو واعدة. أما طرائق إعادة التركيب الدقيقة، فما زال عليها أن تُري قوتها وقابليتها للتطبيق العملي.

### 3.3 تقنيات إعادة التركيب التكرارية

ثمة فئة مختلفة جداً من تقنيات إعادة تركيب الصورة تسمى بالطرائق التكرارية (Iterative). فبدلاً من البحث عن حل تحليلي لمسألة متواصلة، يقوم النهج الأساسي لهذه التقنيات على نمذجة عملية التصوير على شكل منظومة مقطعة. تُربط مجموعة مقطعة من نقاط الصورة  $\mu$  مع القياسات  $p$  بواسطة مصفوفة المنظومة  $A$  في نموذج خطي بسيط:

$$p = A\mu$$

حيث تصف المصفوفة  $A$  الشكل الهندسي للمنظومة وتُتمذج مقدار تأثير نقطة من الصورة في عينة مقاسة، ويمكن لها أن تصبح أكثر تعقيداً وأن تأخذ في الحسبان جوانب أخرى من المسألة الأمامية للمنظومة. وضمن هذا النموذج، تصبح عملية إعادة تركيب الصورة مسألة تقدير لـ  $\mu$  من القياسات  $p$ . وثمة طرائق عديدة لحل هذه المشكلة، وهي خوارزميات تكرارية عادة. ومن وجهة النظر الرياضية، تكون جملة معادلات المنظومة عادة فائضة بسبب وجود عدد من عينات الإسقاط أكبر من عدد نقاط الصورة، وتكون البيانات غير متناسقة بسبب وجود الضجيج.

ثمة طريقة قوية لحل هذه المسألة هي تقنية إعادة تركيب الصور جبرياً<sup>(7)</sup> (Algebraic Reconstruction Technique). تأخذ هذه الطريقة صورة وسيطة  $\mu^n$  وتطبق مصفوفة الأمامية للحصول على جزء من بيانات الإسقاط  $p^n$ . والجزء الملائم يمكن أن يكون مجموعة من الأشعة المتوازية عبر الصورة. وتُقارَن هذه المساقط المحسوبة مع المساقط  $p$  ويُستعمل الفرق لتحديث الصورة الوسيطة. وفيما يلي نسخة مبسطة من الطريقة:

$$p^n = A\mu^n$$

$$\mu^{n+1} = \mu^n + \lambda A^T(p - p^n)$$

وتُكرَّر هذه العملية باستعمال أجزاء إسقاط أخرى حتى تحقيق معيار توقف معين. ويُستعمل الوسط  $\lambda$  للتحكم بسرعة التقارب.

وتأخذ تقنية أقوى أخرى الضجيج الموجود في البيانات المقاسة في الحسبان. والطريقة الشائعة جداً لذلك هي طريقة الأرجحية العظمى (Maximum Likelihood (ML)). تُنمذج كل قيمة إسقاط بمتغير عشوائي بحيث تكون القيمة المقاسة هي القيمة الوسطى (المتوقعة)، بافتراض أن التوزع الاحتمالي للضجيج معروف. ويفترض نموذج الضجيج البسيط توزعاً إحصائياً بواسونياً للبيانات المقاسة. وبافتراض صورة وسيطة  $\mu$ ، نستطيع حساب المساقط  $p$  الخاصة بها. وبمعرفة التوزع الاحتمالي لكل قيمة إسقاط، يمكننا حساب احتمال الصورة الوسيطة من أجل قيمة إسقاط واحدة، والاحتمال الكلي الذي يساوي جداء الاحتمالات الفردية. بكلمات أخرى يمكننا حساب الاحتمال  $L(\mu)$  للصورة، بوجود مجموعة من الإسقاطات مع نموذج للضجيج. وباستعمال طريقة عددية تكرارية، يمكننا البحث عن الصورة ذات الأرجحية العظمى. إن إعادة تركيب الصورة الإحصائي علم قائم بذاته، وهو ليس من اهتمامات هذا الكتاب. إلا أن هذا التقديم البسيط يمكن أن يعطي فكرة عن خصائص تقنية إعادة التركيب تلك.

وتتصف طرائق الأرجحية العظمى لإعادة تركيب الصور بنسبة إشارة إلى ضجيج أفضل كثيراً من تلك التي تتصف بها الطرائق التحليلية. ويعود ذلك إلى استعمال نموذج ضجيج ملائم. وتُستعمل تقنيات الأرجحية العظمى في الطب النووي حيث تكون معدلات العد منخفضة عادة، وتكون ميزة نسبة الإشارة إلى الضجيج العالية ضرورية. وقد بينَ فسلر<sup>(6)</sup> (Fessler) أنه يمكن تحقيق هذه الميزة أيضاً في مساحات النفاذ الإلكتروني،

مثل آلات الـ CT. وقد نُشرت معلومات<sup>(29)</sup> عن تحقيق تحسينات في نسبة الإشارة إلى الضجيج فيها بين 1.4 و 2. ويمكن استعمال هذه الميزة لتقليل جرعة الأشعة السينية بعامل يساوي من 2 حتى 4 مع الاستمرار بتوفير نفس نسبة الإشارة إلى الضجيج التي تحققها طرائق إعادة التركيب الشائعة. وبينت الدراسات القائمة على بيانات عيادية طبية أن جودة الصورة فيها أفضل مما تعطيه طرائق إعادة تركيب الصورة المعتمدة، أو تكافئها. لكن برغم أن هذه المزايا معروفة، لا تُستعمل طرائق إعادة التركيب التكرارية في مساحات الـ CT التجارية بسبب المقدار الهائل من الطاقة الحوسبية اللازم لعملية إعادة التركيب. أما في الطب النووي، فإن مدة المعالجة في طرائق التركيب الإحصائية مقبولة لسببين هما:

- تعتمد مدة المعالجة على عدد نقاط الصورة وعلى عدد قنوات الكشف. وهذان العددان صغيران عادة في الطب النووي مقارنة بالـ CT (يساوي عدد النقط المعتاد في الطب النووي  $64 \times 64$ ، أما في الـ CT فيساوي  $512 \times 512$ ).
- تدوم عملية التحصيل الواحدة في الطب النووي من 15 حتى 30 دقيقة. فإذا استغرقت عملية إعادة التركيب نفس المدة التي تستغرقها عملية التحصيل، فإن سير العمل لن يتأثر كثيراً.

وهذه حالة مختلفة جداً بالنسبة إلى الـ CT. إذ تجب زيادة عدد نقاط الصورة مقارنة بتقنية إعادة التركيب التحليلية. ولتحقيق نتائج جيدة، يجب إعادة تركيب منطقة التصوير بأسرها على شبكة ناعمة. وذلك لأن التقطيع في نطاق الصورة يحصل فعلاً في نموذج المنظومة ويؤثر في سلوك الخوارزمية. أما مدة المعالجة الناتجة في حالة الوسائط المعهودة، وباستعمال عتاديات حاسوبية تجارية، فتختلف من ساعات حتى أسابيع، وهذا غير مقبول في التطبيقات الطبية العيادية.

إلا أن من المتوقع لأداء العتاديات الحاسوبية المطرد التحسُّن، وخاصة أداء بعض المنظومات الحاسوبية المكرسة لهذا العمل، أن يتجاوز هذه المعضلة عاجلاً أو آجلاً، ويجعل من تقليل الجرعة وغيره من مزايا طرائق إعادة التركيب الإحصائي متاحاً للاستعمال الطبي العيادي.

ووفقاً لما ذكر آنفاً، تسمح التقنيات التكرارية بإدماج مزيد من خصائص منظومات التصوير باعتبارها هندسة وفيزياء أساسية فقط.

#### 4. تسريع العتاد

تشتمل عملية إعادة تركيب الصورة في منظومة الـ CT على أربعة أجزاء رئيسية:

- تصحيح البيانات الخام.
- تعديل البيانات من بيانات حزمة مروحية إلى بيانات حزمة متوازية.
- ترشيح البيانات.
- إسقاط إلى الورا.

ثمة حاجة إلى تصحيح البيانات الخام من أجل التعويض عن عدد من التأثيرات في البيانات المقاسة. وخوارزميات التصحيح لا تتطلب حسابات كثيرة عادة ويمكن تحقيقها بعتاد حاسوبي تجاري.

ويُجرى الترشيح والإسقاط إلى الورا النهائي أحياناً ضمن هندسة تختلف عن هندسة منظومة الـ CT نفسها. ومن أمثلة ذلك عملية تحويل البيانات من الشكل المروحي للحزمة إلى الشكل المتوازي. وتشتمل المعالجة على بعض خطوات الاستيفاء (Interpolation) من دون متطلبات كبيرة من الطاقة الحوسبية.

وفي الخطوة الثالثة، يُجرى الترشيح عادة باستعمال تحويل فورييه السريع، والضرب بمعاملات الترشيح، ثم إجراء تحويل فورييه السريع العكسي. ويبين تحليل متطلبات الحوسبة أنها تكافئ ما يوفره حاسوب شخصي حديث. أما العبء الحسابي الرئيسي فيأتي من تحويل فورييه. ولأسباب ذات صلة بالتكلفة، يمكن اللجوء إلى تسريع الحسابات باستعمال معالج إشارة رقمي تجاري أو منظومة قائمة على مصفوفة البوابات القابلة للبرمجة حقيقياً (FPGA).

أما الإسقاط إلى الورا فهو أكثر تطلباً بكثير من خطوات المعالجة السابقة ويحتاج إلى عناية أكبر. وفيما يلي نقدم تقديرات للطاقة الحاسوبية اللازمة له. لكن هذه التقديرات ليست دقيقة تماماً، لأنها تعتمد على عدد من التفاصيل. فسرعة طرائق التنفيذ المختلفة يمكن أن تختلف بعامل يساوي 2 أو أكثر. إلا أنه يمكن استعمال تلك التقديرات لتكوين فكرة عن حجم المشكلة.

يُعتبر الإسقاط إلى الورا عملية بسيطة يجب إجراؤها على نحو متكرر جداً. والعملية الأساسية هي أن تأخذ نقطة الصورة وتحسب مسقطها على أحد المحاور وتُجري استيفاء



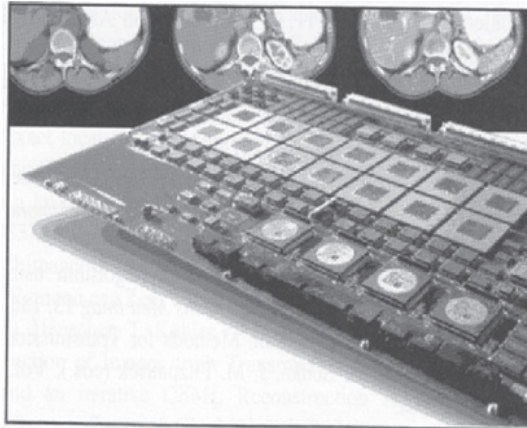
للمساقط وتجمع النتيجة إلى نقطة الصورة. وفي الحالة الثنائية الأبعاد البسيطة، تتطلب هذه العملية تنفيذ نحو 20 تعليمة معالج عادي. ويجب تكرار هذه العملية  $2.5 \times 10^8$  مرة من أجل إسقاط إلى الورااء لشريحة صورة تتألف من  $512 \times 512$  نقطة من 1024 إسقاطاً. ويمكن للمعالجات الشائعة اليوم (في عام 2005) أن تُنجز هذه العملية بمعدل صورتين في الثانية. وقد كان ذلك تحدياً حقيقياً في تسعينات القرن العشرين مع أولى المساحات اللولبية للـ CT التي كانت تقوم بمسح شريحة واحدة في الثانية. وكانت طاقة المعالجة الحاسوبية المتوافرة حيثئذ أقل بعدة مئات من المرات من المطلوب. في ذلك الوقت، حلّت شركة منظومات فيليبس الطبية هذه المشكلة باستعمال معالج مكرّس لهذا الغرض وجرى استمثاله خصيصاً لهذه العملية. وقد مكّن خياران بنيويان رئيسيان من تحقيق سرعة حساب أكبر بنحو 400 مرة من سرعة محطات العمل الحاسوبية التجارية. أولهما هو جعل العملية متوازية التنفيذ. فعوضاً عن تنفيذ 20 تعليمة على التوالي، استطاع معالج مكرّس تنفيذ عملية إسقاط إلى الورااء كاملة خلال زمن تعليمة واحدة. والخيار الثاني هو بناء منظومة من 14 معالج تعمل معاً بالتوازي في آن واحد. وقد مكّن التخصص الشديد لهذه المنظومة من زيادة وتيرة العملية. وباتخاذ هذه الإجراءات معاً، تمكنت شركة فيليبس الطبية من بناء وحدة تسريع حسابات كفاءة وصلت سرعتها إلى العمل في الزمن الحقيقي، ومكّنت من تركيب صورتين في الثانية. وكان ثمن وحدة التركيب المغربية تلك استثماراً في تصميم بنية المعالج.

وأتى التحدي الثاني مع ظهور منظومات الـ CT ذات الحزمة المخروطية. ففي بداية الألفية الثانية، تطلبت منظومة الـ CT الآتي:

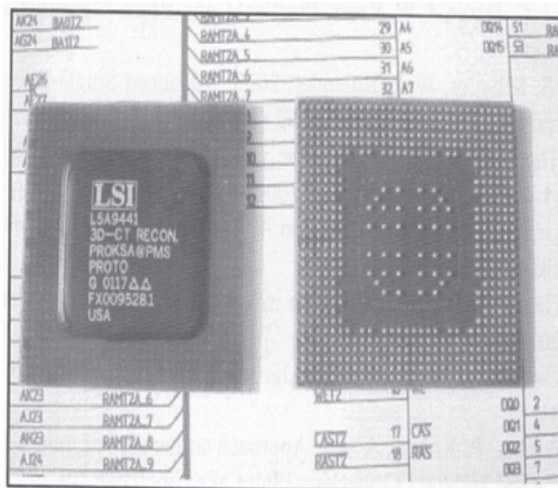
- خوارزمية تركيب حزمة مخروطية من دون تشوهات الحزمة المخروطية.
- مصفوفات كاشفات ذات 16 صفّاً.
- مدة دوران أقل (0.5 ثانية).

وازدادت سرعة التحصيل الفعلية بنحو 30 مرة. ومثل ذلك تحدياً فعلياً، وقرر بعض مصنّعي مساحات الـ CT البقاء مع تقنيات إعادة التركيب الثنائية الأبعاد. فخوارزمية إعادة تركيب الحزمة المخروطية الثلاثية الأبعاد تطلبت لعملية إسقاط إلى الورااء واحدة مدة تساوي 20-30 ضعفاً من الطاقة الحاسوبية اللازمة للحالة المكافئة الثنائية الأبعاد. وثمة مشكلة أخرى هي أن منظومة عتاد التسريع الثنائية الأبعاد لم تكن قادرة على إجراء

هذه العمليات الثلاثية الأبعاد التي هي أكثر تعقيداً. وتصدت شركة فيليبس الطبية مرة أخرى لهذا التحدي وصممت معالماً مكرّساً للحزمة المخروطية الثلاثية الأبعاد باستعمال أحدث ما أنتجته تكنولوجيا أنصاف النواقل حينئذ. وكانت النتيجة نفسها تقريباً. فقد كان من الممكن زيادة سرعة المعالجة بعامل يتراوح بين بضع مئات وألف باستعمال معالج مكرّس، وذلك مقارنة بحالة استعمال حاسوب متعدد الأغراض.



الشكل 3-1: مسرّع تركيب الصورة الثنائية الأبعاد في التصوير المقطعي المحوسب.



الشكل 3-2: الجيل الثاني من معالج حزمة مخروطية ثلاثية الأبعاد.

وما زالت التحديات الفعلية التي تواجه إعادة تركيب الصورة المقطعية في تزايد مع التحسينات التكنولوجية لمسحات الـ CT. فدوافعها هي سرعة أكبر لدوران القنطرة، ومصنفوات كاشفات أكبر (64 صفا أو أكثر؟)، والحاجة إلى استعمال خوارزميات تركيب تامة الدقة، أو الأمل في استعمال طرائق التركيب الإحصائية.

## المراجع

1. C. Bontus, T. Köhler, R. Proksa, A quasiexact Reconstruction Algorithm for helical CT using a 3n Acquisition, *Med Phys* 30, 2492-2502 (2003).
2. C. Bontus, T. Köhler, R. Proksa, EnPiT, A Reconstruction Algorithm for helical CT, *IEEE Trans Medica Imaging* 8, 977-986 (2005).
3. P. E. Danielsson, P. Edholm, J. Eriksson, M. Magnusson-Seger, Towards exact 3D-Reconstruction for helical Cone-Beam scanning of long Objects, *Proc 3D'97 Conference, Nemaconlin, Pennsylvania, USA*, 141-144 (1997).
4. P. E. Danielsson, P. Edholm, J. Eriksson, M. Magnusson-Seger, H. Turbell, The original PI-method for helical Cone-Beam CT, *Proc 3D'99 Conference, Egmond aan Zee, The Netherlands*, 3-6 (1999).
5. M. Defrise, R. Clack, A Cone-Beam Reconstruction Algorithm using shift-variant Filtering and Cone-Beam Back-Projection, *IEEE Trans Med Imag* 13, 186-195 (1994).
6. J. A. Fessler, Statistical Image Reconstruction Methods for Transmission Tomography, *Handbook of Medica Imaging*, M. Sonka, J. M. Fitzpatrick (eds.), vol. 3, 1-70 (SPIE Press, Bellingham, W A 2000).
7. R. Gordon, A Tutorial on ART (Algebraic Reconstruction Techniques), *IEEE Trans Nucl Sci* 21, 1-23 (1970).
8. P. Grangeat, Mathematical Framework of Cone-Beam 3D Reconstruction via the First Derivative of the Radon Transformation, *Mathematical Methods in Tomography*, 66-97, (Springer, Berlin 1991).

9. L. A. Feldkamp, L. C. Davis, J. W. Kress, Practical Cone-Beam Algorithm, *J Opt Soc Am*, A 1, 612-619 (1984).
10. M. Kachelrieß, S. Schaller, W. A. Kalender, 2000, Advanced Single-Slice Rebinning in Cone-Beam Spiral CT, *Med Phys* 27, 754-772 (2000).
11. A. Katsevich, Theoretically exact FBP-type inversion Algorithm for Spiral CT, *Proc 3D'2001 Conference, Asilomar, USA*, 6-9 (2001).
12. A. Katsevich, Analysis of an Exact Inversion Algorithm for Spiral Cone-Beam CT, *Phys Med Biol* 47, 2583-2597 (2002).
13. A. Katsevich, Theoretically exact FBP-type inversion Algorithm for Spiral CT, *SIAM J Appl Math* 62, 2012-2026 (2002).
14. A. Katsevich, On two Versions of a 3n Algorithm for Spiral CT, *Phys Med Biol* 49, 2129-2143 (2004).
15. T. Köhler, C. Bontus, P. Koken, A new Approach to handle redundant Data in helical Cone-Beam CT, *Proc 3D'2005 Conference, Salt Lake City, Utah*, 19-22 (2005).
16. H. Kudo, T. Saito, Derivation and Implementation of a Cone-Beam Reconstruction Algorithm for non-planar Orbits, *IEEE Trans Med Imag* 13, 196-211 (1994).
17. G. Larson, C. C. Ruth, C. R. Crawford, Nutating Slice CT Image Reconstruction Apparatus Method, *US Patent* 5,802,134 (1998).
18. J. D. Pack, F. Noo, R. Clackdoyle, Cone-Beam Reconstruction using the Backprojection of locally Filtered Projections, *IEEE Trans Med Imag* 24, 70-85 (2005).
19. R. Proksa, T. Köhler, M. Grass, J. Timmer, The n-PI-method for helical Cone-Beam CT, *IEEE Trans Med Imag* 19, 848-863 (2000).
20. J. Radon J., Über die Bestimmung von Funktionen durch ihre Integralwerte längs gewisser Mannigfaltigkeiten, *Berichte Sächsische Akademie der Wissenschaft, Math Phys* 69, 262-267 (1917).
21. F. Sauer, S. Samarasekera, K. C. Tam, Practical Cone-Beam Image Reconstruction using local Region-of-Interest, *US Patent* 6009142 (1999).

22. S. Schaller, F. Noo F. Sauer K. C. Tam, G. Lauritsch, T. Flohr, Exact Radon Rebinning Algorithm for the long Object Problem in Helical Cone-Beam CT, *IEEE Trans Med Imag* 19, 361-375 (2000). @@@
23. E. Y. Sidky, Y. Zou, X. Pan, Minimum Data Image Reconstruction Algorithms with shift-invariant Filtering for helical, Cone-Beam CT, *Phys Biol* 50, 1643-1657 (2005).
24. D. Smith, Cone-beam convolution formula, *Comput Bio Med* 13, 81-87 (1983).
25. K.C. Tam, Three-dimensional Computerized Tomography Scanning Method and System for large Objects with smaller Area Detectors, *US Patent 5,390,112* (1995).
26. K.C. Tam, Exact local Region-of-interest Reconstruction in Spiral Cone-Beam filtered Backprojection CT: Theory, *Proc SPIE Medical Imaging*, SPIE 3959, 606-519 (2000).
27. H.K. Tuy, An inversion formula for Cone-Beam reconstruction, *SIAM J Appl Math* 43, 546-552 (1983).
28. H.K. Tuy, 3D Image Reconstruction for helical partial Cone Beam Scanners, *Proc 3D '99 Conference*, Egmond aan Zee, The Netherlands, 7-10 (1999)
29. A. Ziegler, D. Heuscher, T. Köhler, T. Nielsen, R. Proksa, Systematic Investigation of the Reconstruction of Images from Transmission Tomography using a Filtered Back-Projection and an iterative OSML Reconstruction Algorithm, *Proc IEEE Medical Imaging Conference, Rome*, on CD, M02-181 (2004).

## الفصل الرابع

### كاشفات للتصوير بالأشعة السينية والتصوير المقطعي المحوسب التطورات والتكنولوجيات الأساسية

مايكل أوفرديك

شركة بحوث فيليبس، آخن، ألمانيا

Michael Overdick

*Philips Research, Aachen, Germany*

#### ملخص

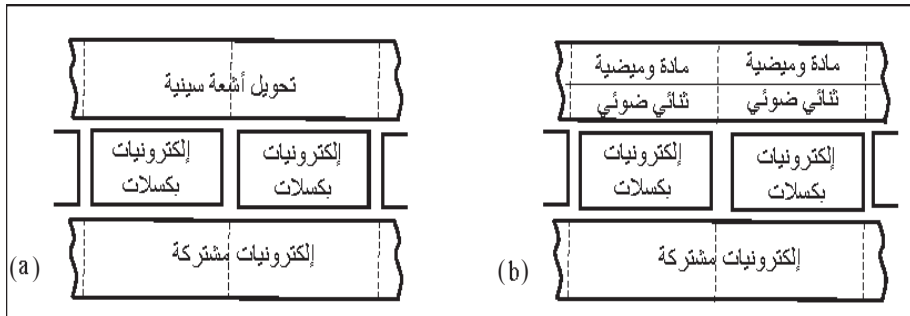
يعتمد التصوير بالأشعة السينية والتصوير المقطعي المحوسب كثيراً على أداء كاشفات التصوير المستعملة في منظومة التصوير. ويلقي هذا الفصل نظرة إجمالية على التكنولوجيات الأساسية المستعملة في بناء كاشفات التصوير تلك. وإلى جانبها بوصفها كاشفات للأشعة السينية، ثمة الثنائيات الضوئية والإلكترونيات المقترنة بها التي تمثل حقلاً تكنولوجياً على درجة من الأهمية. وفيما يلي مراجعة للتطورات التكنولوجية في كل من التصوير بالأشعة السينية والتصوير المقطعي المحوسب خلال العقد السابق، ووصف لأحدث ما توصل إليه، مع تركيز الاهتمام في بعض التطورات الراهنة والمنظورة.

## 1. تقديم

تُعتبر كاشفات الإشارة عنصراً أساسياً في جميع منظومات التصوير الطبي. وفي وسائل التصوير بالأشعة السينية والـ CT والـ SPECT والـ PET تُحمل المعلومات على إشعاع مؤيّن، هو بالتحديد إما أشعة سينية أو كَمّات غاما. وتتألف كاشفات التصوير من عدد من قنوات الكشف يصل عددها في كاشفات الأشعة السينية الحديثة إلى عدة ملايين من عناصر الصورة (البكسلات). وفي هذا الفصل، سوف يكون اهتمامنا الرئيسي بكاشفات الأشعة السينية وكاشفات الـ CT. وسوف نُعرِّج باختصار على الـ SPECT والـ PET في قسم التوجهات المستقبلية.

تتألف كاشفات الأشعة السينية وكاشفات الـ CT عموماً من مرحلة لتحويل كَمّات الأشعة السينية إلى إشارات كهربائية. وبعد مرحلة التحويل تأتي إلكترونيات البكسلات، أي الدارات الإلكترونية التي تخصص حصراً قناة كشف واحدة. وتوصل الإلكترونيات بعدئذ مع دارات أخرى يتشارك فيها كثير من قنوات الكشف أو كلها. ويبيّن الشكل 4-1a المخطط العام لذلك.

وفي غالبية كاشفات التصوير بالأشعة السينية الديناميكية والـ CT الحالية، يكون التحويل غير مباشر، أي إن الأشعة السينية تُحوّل أولاً إلى ضوء مرئي يُحوّل بعدئذ إلى إشارة كهربائية بواسطة أداة حساسة للضوء، هي عادة ثنائي ضوئي في حالة الأشعة السينية والـ CT. ومع أن الثنائيات الضوئية هي جزء من مرحلة التحويل الكلية، فإنها سوف تُناقش في مقطع مستقل من هذا الفصل.



الشكل 4-1: (a) تمثيل عام لكاشف أشعة سينية أو كاشف تصوير مقطعي، (b) مع تحويل غير مباشر.

ثمة كثير من موسطات تصميم وأداء كاشفات التصوير. إلا أن أكثرها أهمية<sup>(1)</sup> هي كفاءة الكشف، والميز المكاني، ونسبة الإشارة إلى الضجيج، وحيز تغيرات الإشارة، والميز الزمني. ونظراً إلى أن هذا الفصل لا يتسع لتغطية جميع هذه الموسطات لكل التكنولوجيات الرئيسية بالتفصيل، سوف نقدم هنا بعض العلاقات الرئيسية فقط.

## 2. مواد التحويل

يجب أن تكشف مواد التحويل (أو تمتص) كمّات الأشعة السينية الواردة إليها بكفاءة وتحوّلها إلى ضوء (في حالة المواد الوميضية) أو مباشرة إلى إشارات ضوئية (في حالة مواد التحويل المباشر). لذا فإن التأثير الشديد جداً لمرحلة التحويل في أداء منظومة التصوير بأسرها يجعل كلاً من المواد الوميضية ومواد التحويل المباشر عناصر تكنولوجية مفتاحية في كاشفات التصوير. أما الخصائص الرئيسية لمواد التحويل فهي:

- فعالية الكشف.
- الحساسية، أي مردود الضوء من المواد الوميضية، ومردود الشحنة في مواد الكشف المباشر.
- الميز المكاني الذي يُعبّر عنه غالباً بتابع نقل التضمين (Modulation Transfer Function) (MTF).
- الميز الزمني.

إنه لمن الضروري الانتباه إلى الفرق بين فعالية الكشف والحساسية. ونظراً إلى أن التصوير بالأشعة السينية وال-CT محكومان بضجيج تدفق كمّات الأشعة السينية، فإنه يجب أن يكون فعالية الكشف أعلى ما يمكن، أي يجب كشف 80% من الكمّات الواردة أو أكثر. يُضاف إلى ذلك أن من غير الممكن التعويض عن فعالية الكشف المنخفض بزيادة حساسية الكاشف.

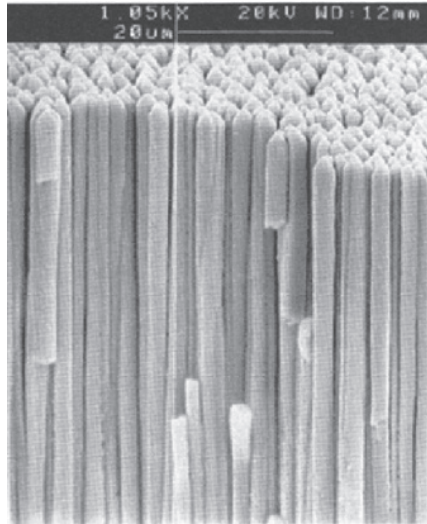
### 1.2 المواد الوميضية

ثمة كثير من المواد التي تشع ضوءاً مرئياً حين امتصاصها طاقة من مثل الأشعة السينية أو الجسيمات المشحونة بالطاقة. وتوصف هذه المواد بأنها وميضية (Scintillator). ومن أجل الكشف الكفوء للأشعة السينية، تُستعمل عادة مركّبات غير عضوية تحتوي على بعض العناصر الثقيلة. أيوديد الصوديوم (NaI) وتغستات الكاديوم ( $CdWO_4$ )



مثالان معروفان لتلك المواد. وقد قدم إيك<sup>(2)</sup> Eijk عرضاً شاملاً لها. ولتحقيق فعالية كشف عالية عند طاقات كمومية تساوي 60 كيلو إلكترون فولط أو أكثر، يمكن لسماكة المادة الوميضية أن تختلف من 0.3 حتى 2.5 ميليمتر، للتصوير بالأشعة السينية وال-CT.

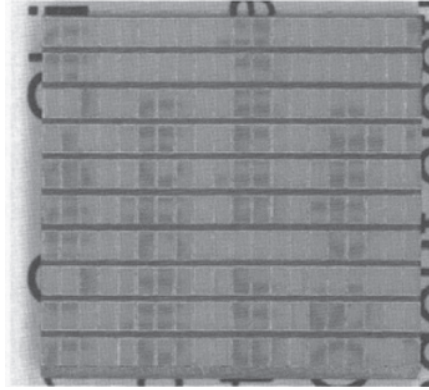
ويتطلب التصوير بالأشعة السينية ميلاً مكانياً دقيقاً من رتبة 100 ميكرون عند الكاشف. ويُستعمل أيوديد السيزيوم غالباً لهذا التطبيق لأنه يمكن تنميته ببنية عمودية وفق الميّن في الشكل 2-4. فهذه البنية تحد من الانتشار الجانبي لضوء الوميض، وبذلك تساعد كثيراً على تحقيق ميز مكاني مقبول. ومن أجل الاستعمال مع الثنائيات الضوئية السليكونية غير المتبلورة (انظر الفقرة 1.3)، يُشاب ال-CsI بمقدار ضئيل من الثاليوم الذي يعمل كمفعل يزيح قمة طيف الإشعاع الضوئي إلى منطقة الضوء الأخضر<sup>(3)</sup>. ويساوي مردود ال-CsI:TI للضوء نحو 60 فوتون لكل كيلو إلكترون فولط من الطاقة الممتصة<sup>(1)</sup><sup>(2)</sup>. ويُبدي ال-CsI:TI توهجاً ملحوظاً يساوي نحو 1% بعد 10 ميلي ثانية<sup>(2)(4)</sup>، وهذه قيمة مقبولة للتصوير بالأشعة السينية. وبعد إضاءة قوية بالأشعة السينية، يزداد مردود هذه المادة من الضوء قليلاً، ويُعرف هذا المفعول بالاحتراق الساطع<sup>(4)</sup> (Bright Burn).



الشكل 2-4: بنية عمودية للمادة الوميضية CsI:TI.

وفيمّا يخص التصوير المقطعي المحوسب، فإن الميز المكاني اللازم هو من رتبة ميليمتر واحد فقط عند الكاشف، في حين أن القنطرة الدوارة بسرعة وعدد المساقط الكبير يتطلبان مدداً صغيراً لإدماج للإشارة من رتبة ال-100 ميكرو ثانية، ومن ثم استجابة جيدة

زمنياً جيداً من المادة الوميضية. لذا غالباً ما تُختار<sup>(5)</sup> تنغستات الكادميوم (CdWO<sub>4</sub>) أو أوكسيسولفيد الغادولينيوم (Gd<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, GOS). تتصف مادة الـ CdWO<sub>4</sub> بمردود ضوئي تساوي 20 فوتون للكيلو إلكترون فولط، في حين أن مردود الـ GOS يصل إلى 35-60 فوتون للكيلو إلكترون فولط<sup>(2)</sup>، وذلك تبعاً لمقدار الإشابة. وتُصنع كريستالات المادة الوميضية عادة على شكل قطع صغيرة بحجم يساوي نحو 2-5 ميليمتر مكعب، وتُثبَّت تلك القطع بعضاً إلى جانب بعض مع مادة عاكسة بينها لدرء تسرب ضوء الوميض فيما بين الكريستالات (الشكل 3-4).



الشكل 3-4: مصفوفة كريستالات CdWO<sub>4</sub> للتصوير المقطعي المحوسب.

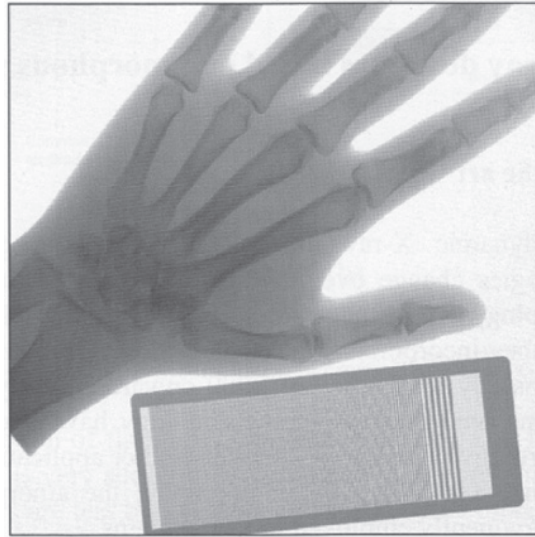
## 2.2 مواد التحويل المباشر

تولّد مواد التحويل المباشر إشارة شحنة قابلة للقياس حين امتصاصها لكَمّات الأشعة السينية. وتتصف هذه المواد عادة بمقاومة كهربائية نوعية عالية ( $10^{10}$ – $10^{16}$  أوم سنتيمتر)، وهي تعمل عادة بحقل كهربائي قوي نسبياً (بين 0.1 و 20 فولط للمكرو متر). وقد دُرست عدة مواد عادية ناقلة للضوء<sup>(6)</sup> لاستعمالها في تطبيقات التصوير بالأشعة السينية، ومنها السيلينيوم غير المتبلور<sup>(7-9)</sup> (a-Se)، والمواد المتعددة التبلور: أيوديد الرصاص<sup>(10)(11)</sup> PbI<sub>2</sub>، وأكسيد الرصاص<sup>(12)(14)</sup> PbO، وأيوديد الزئبق<sup>(11)(15)(16)</sup> HgI<sub>2</sub>. ويتضمن الجدول 1-4 بعض خصائص هذه المواد. تكمن الميزة الرئيسية لمواد التحويل المباشر في ميزها المكاني الممتاز المتأصل فيها. حتى بالنسبة إلى أقطاب البكسلات ذات الفواصل الدقيقة بينها (خطوة تساوي 100 ميكرون أو أقل)، تبقى إشارة الشحنة عادة ضمن منطقة البكسل التي امتُصت فيها كمّة الأشعة السينية. ويعود هذا إلى الحقل الكهربائي الشديدة نسبياً والمعرفة تماماً في المادة، وإلى الانتشار الجانبي الصغير نسبياً

لحوامل الشحنة. ويُرى الشكل 4-4 صورة أشعة سينية حُصِّلت بواسطة كاشف مكوّن من طبقة من أكسيد الرصاص<sup>(13)</sup>. وحتى الآن، لا يُستعمل سوى السيلينيوم غير المتبلور في كاشفات الأشعة السينية التجارية<sup>(7)(9)</sup>، في حين أن المواد الأخرى مازالت في طور البحث.

الجدول 1-4 خصائص منتقاة لبعض مواد التحويل المباشر.

بلورة CZT	HgI <sub>2</sub>	PbO	a-Se	
0.1 V/μm 3×10 <sup>10</sup> Ωcm 200 e <sup>-</sup> /KeV	1-2V/μm 10 <sup>12</sup> -10 <sup>13</sup> Ωcm 100 e <sup>-</sup> /KeV	5V/μm 10 <sup>12</sup> -10 <sup>13</sup> Ωcm 60 e <sup>-</sup> /KeV	10-20 V/ μm 10 <sup>14</sup> -10 <sup>16</sup> Ωcm 20-30 e <sup>-</sup> / KeV	الحقل الكهربائي المقاومة النوعية إنتاجية الشحنة



الشكل 4-4: صورة أشعة سينية مُحَصَّلَة بطبقة كاشفة من أكسيد الرصاص PbO.

وثمة مشكلة مشتركة بين مواد التحويل المباشر غير المتبلورة والمتعددة التبلور، هي سلوكها الزمني. فبعض المواد تُولّد إشارات متبقية قوية، أي تيار ظلام (Dark Current) فائضاً متخامداً بعد الإضاءة بالأشعة السينية، ويمكن لهذا التيار أن يدوم بضعة أجزاء

من الثانية حتى ثانية واحدة بعد زوال الأشعة السينية. ويؤدي السيليونيوم غير المتبلور حساسية منخفضة (مردود شحنة منخفض) بعد الإضاءة بالأشعة السينية. ويتخامد هذا المفعول الشبهي<sup>(8)</sup> (Ghosting Effect)، أو الظل، ببطء شديد، ويمكن أن يدوم عدة دقائق. ولا تستطيع آلية التقاط الشحنة التعويض عن جميع المفاعيل الزمنية الناتجة في مواد التحويل المباشر. ويمكن أيضاً لحقن الشحنة الناجم عن طبقات تراكم الشحنة أن يكون غالباً ذا تأثير<sup>(14)</sup>.

وثمة أيضاً مواد تحويل مباشر متبلورة. ومن أمثلتها المألوفة السليكون والجرمانيوم، لكنها ليسا ثقيلين جداً، ويجب تبريد كاشفات الجرمانيوم عادة أثناء العمل. أما مادة الكشف التي تعمل عند درجة حرارة الغرفة والتي تلقى كثيراً من الاهتمام في البحث فهي كاديوم زنك تيلورايد<sup>(17)</sup> (ZCT) تقريباً ( $Cd_{0.9}Zn_{0.1}Te$ ). وبعض خواصها مدرجة أيضاً في الجدول 1-4. تتصف هذه المادة بمردود شحنة عالي يساوي نحو 200 إلكترون لكل كيلو إلكترون فولط من الطاقة الممتصة، وسلوكها الزمني أفضل كثيراً من سلوك المواد اللامتبلورة أو المتعددة التبلور. لذا يُنظر في استعمالها في كاشفات التصوير بالأشعة السينية والـ CT والـ SPECT. إلا أن هذه المادة ما زالت غالبية الثمن إلى حد ما ولا يمكن إنتاجها بأي مقاس. ويمكن أيضاً استعمال هذه المادة في نمط العد الذي يمكن من كشف كمّات الأشعة السينية أو أشعة غاما إفرادياً، وسوف نناقش ذلك فيما بعد في فقرة التوجهات المستقبلية.

### 3. الثنائيات الضوئية وإلكترونيات البكسلات

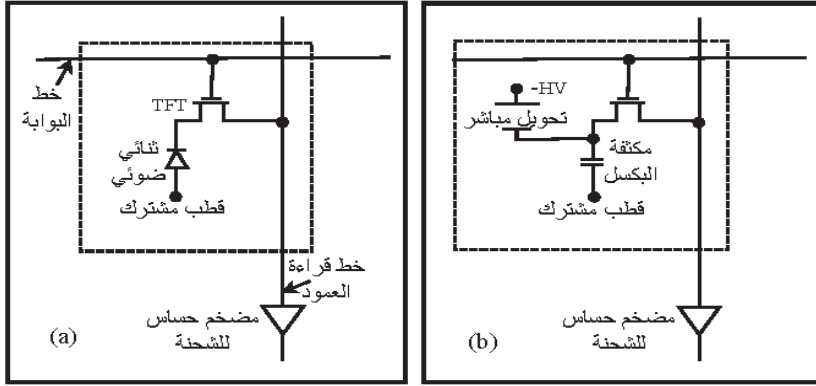
#### 1.1.3 أحدث ما توصل إليه

خضع حقل كاشفات التصوير الحركي بالأشعة السينية إلى تغيرات تكنولوجية هامة خلال السنوات الخمس الماضية. فالتكنولوجيا التي كانت معتمدة منذ سبعينات القرن العشرين هي منظومات تكثيف الصورة (II-TV) القائمة على صمامات مفرغة ضخمة تحتوي على بصريات إلكترونية وشاشات فوسفورية وكاميرات بصرية. وبعد عام 2000 تقريباً، ظهرت كاشفات أشعة سينية مسطحة متحركة<sup>(18-21)</sup> تُستعمل فيها تكنولوجيا السليكون غير المتبلور، وذلك للتصوير القلبي والعصبي والوعائي وغير ذلك من التطبيقات. وتُستعمل تلك التكنولوجيا الآن أيضاً في منظومات التصوير الثابت بالأشعة السينية الحديثة غالباً.

وتقوم غالبية كاشفات الأشعة السينية المسطحة على التحويل غير المباشر باستعمال الـ CsI:Tl مادةً وميضيةً، وفقاً لما نوقش في الفقرة 1.2. يُكشف الضوء المرئي بواسطة ثنائيات ضوئية من السليكون غير المتبلور (a-Si) في لوحة الإلكترونيات الكبيرة المساحة<sup>(22-24)</sup>. وتتصف تلك الثنائيات الضوئية بتيار تسرب صغير وبحساسية عظمى في حيز الضوء الأخضر حيث يعطي الـ CsI:Tl أشد إشعاع ضوئي. ويُرى الشكل (4-5a) مخطط دائرة كاشف بكسل مسطح للتحويل غير المباشر، حيث يوجد لكل بكسل ترانزستور مكون من طبقة رقيقة من السليكون غير المتبلور ((A-Si Thin Film Transistor (TFT)) ويعمل بوصفه عنصر فصل ووصل، ويمكن من قراءة مصفوفة البكسلات صفافاً تلو آخر. وتُفرغ شحنة الثنائي الخاص بالبكسل وشحنة المكثفة المقترنة به بواسطة الضوء الوارد من المادة الوميضية أثناء الإضاءة بالأشعة السينية. وأثناء القراءة، يُعيد مضخم خارجي حساس للشحنة، موصول مع عمود القراءة، شحن ثنائي البكسل حتى جهد انحياز كهربائي عكسي محدد يختلف عادة من 5 حتى 10 فولط. وفي تشكيلة قراءة الشحنة هذه، يتكون الضجيج المهيمن من ضجيج تصفير الثنائيات (يسمى أيضاً ضجيج KTC لأنه يعطى بـ  $KTC_{pix}$ ، حيث  $C_{pix}$  هي سعة البكسل، و K هو ثابت بولتسمان، و T درجة الحرارة) وضجيج المضخم الحساس للشحنة. أما إسهامات الضجيج النبضي الناجم عن تيار التسرب في الثنائيات وما شابه فهي صغيرة.

وإضافة إلى المفاعيل الزمنية للمادة الوميضية، يُبدي الثنائي الضوئي والترانزستور المصنوعان من السليكون غير المتبلور في البكسل أيضاً مفاعيل زمنية<sup>(25-28)</sup>، وتلك المفاعيل هي تحديداً إشارات متبقية، ومفعول ربح الثنائي الضوئي (مشابه للمفعول الشبكي)، وعدم التفريغ الكامل للشحنة. ويُعزى المفعولان الأول والثاني إلى حالات احتباس الشحنة في السليكون غير المتبلور، ويمكن تقليصهما بإضاءة الثنائيات الضوئية المصنوعة من السليكون غير المتبلور بضوء إضافي (ضوء إنعاش)<sup>(28)</sup>.

لقد كان إدخال كاشفات الأشعة السينية المسطحة القائمة على تكنولوجيا السليكون غير المتبلور إلى السوق الطبية ناجحاً جداً. فمقارنة بمنظومات تكثيف الصورة السابقة (II-TV)، تتصف الكاشفات المسطحة بصغر الحجم، وهي تعطي صورة خالية من التشويه، وتكتب كليا تقريباً مفعول الغشاوة الطويل الأجل المعروف بحذف التردد المنخفض. وهذا يفتح حيزاً أوسع لتغيرات الإشارة قابلاً للاستعمال في تطبيقات كثيرة.



الشكل 4-5: دارة بكسل سليكون غير متبلور (a) لتحويل غير مباشر و (b) تحويل مباشر.

وتُستعمل في الكاشفات المسطحة القائمة على مواد التحويل المباشر (انظر الفقرة 2.2) تكنولوجيا السليكون غير المتبلور أيضاً في الركائز الكبيرة المساحة<sup>(9)(13)</sup>. ودارة البكسل فيها مشابهة جداً للدارة السابقة، وهي مبينة في الشكل 4-5b. لكن محل إشارات الشحنة أثناء الإضاءة بالأشعة السينية. وتحصل القراءة بطريقة مشابهة لتلك التي في دارة التحويل المباشر.

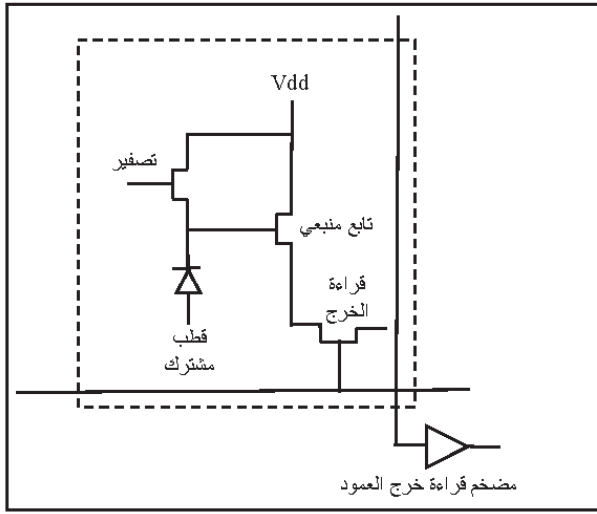
### 2.1.3 كاشفات مسطحة متقدمة من السليكون غير المتبلور

بعد التحول التكنولوجي الجذري من منظومات مكثفات الصورة إلى كاشفات الأشعة السينية المسطحة، ينصب اهتمام البحث والتطوير في هذا الحيز حالياً على تحسين الكاشفات القائمة على السليكون غير المتبلور. ومواضيع التحسين هي نسبة الإشارة إلى الضجيج عند جرعات الأشعة السينية المنخفضة، وحيز تغيرات الإشارة، والميز المكاني. ويُعتبر تخفيض تكاليف الإنتاج وتنفيذ وظائف إضافية ضمن تكنولوجيا السليكون غير المتبلور أيضاً توجهين بحثيين طبيعيين.

وإحدى طرائق تحسين نسبة الإشارة إلى الضجيج هي تحسين مادة ملء البكسل (Pixel Fill Factor)، أي جزء مساحة البكسل الحساس للضوء. ولتحقيق ذلك، جرى تطوير عدة طرائق لزيادة مقياس الثنائي الضوئي في البكسل، منها تكنولوجيات وضع

الثنائي في الأعلى<sup>(29)(31)</sup> وطبقات الثنائي الضوئي اللاهائية<sup>(30)</sup> (Infinite Photodiode Layers) سماكة الطبقة كبيرة جداً مقارنة بمقاسات حوامل الشحنة، ولذا تُعتبر لانهائية في المعادلة الرياضية التي تعطي المردود الكومومي الداخلي للثنائي الضوئي]. ويمكن مادة الملء الأكبر أيضاً من بناء مصفوفات كاشفات ذات بكسلات أصغر، ولذا يتحسن الميز المكاني.

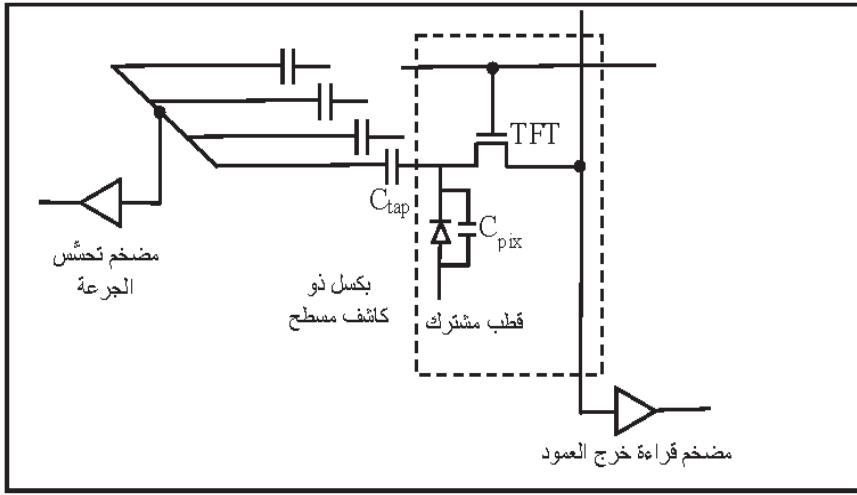
وثمة طريقة أخرى لزيادة نسبة الإشارة إلى الضجيج هي تكبير الإشارة الموجودة في البكسل. وقد اقترحت دارات عدة لمضخمات ضمن البكسل<sup>(32)(34)</sup>. لكن كثيراً منها يعاني من بعض الخواص الكهربائية السيئة لترانستورات الطبقة الرقيقة من السليكون غير المتبلور، وخاصة الحركية المنخفضة لحوامل الشحنة فيها وانزياح جهد العتبة الكهربائي مع الزمن. وفي الدارات التي هي أكثر تعقيداً، يجب الأخذ في الحسبان أيضاً مصادر الضجيج الأخرى. ويبين الشكل 4-6 مثلاً لدارة بكسل مع تضخيم للإشارة.



الشكل 4-6: دارة بكسل مع تكبير للإشارة (تابع منبعي)

ومن مفاهيم دارات البكسل المتقدمة الأخرى إدماج مراحل أخذ العينات والاحتفاظ بها مع الدارة أو كبت ضجيج تصفير البكسل بواسطة الأخذ المضاعف للعينات المترابطة. ويمكن تحقيق وظائف أخرى أيضاً من مثل محسّ للجرعة مدمج مع

الدارة بغية التحكم بتجهيزات توليد الأشعة السينية أثناء إطلاق نبضة الأشعة. ويُري الشكل 7-4 مُحسَّس جرعة<sup>(35)</sup> مدمج مع الدارة لا يتطلب عناصر فعالة إضافية في البكسل. يجري تحسُّس معلومات الجرعة بطريقة لا تؤثر في قيمتها وذلك بواسطة مكثفات  $C_{tap}$  موصولة مع كل عقدة بكسل. وباستعمال إلكترونيات خارجية ملائمة، يعطي ذلك صوراً خشنة بمعدل عال جداً (10 كيلو هرتز) يمكن اشتقاق معلومات التحكم في الجرعة منها.



الشكل 7-4: مخطط يبين تحسُّس الجرعة المتكامل.

وإضافة إلى تكنولوجيا السليكون غير المتبلور البحتة، جرى أيضاً استقصاء تقنيات متقدمة أخرى من مثل تقنيات الإلكترونيات الواسعة المساحة. ومن أمثلتها إلكترونيات السليكون المتعدد<sup>(34)</sup>، أو الإلكترونيات المرنة التي تُنتج على شكل لفائف، ومنها طرائق الطباعة بنفث الحبر والإلكترونيات القائمة على البوليمرات<sup>(36)</sup>. واقتُرحت أيضاً مصفوفات كاشفات السيموس التي يمكن أن توافر أداءً ممتازاً<sup>(37)</sup>. إلا أن تحقيق كاشفات واسعة المساحة جداً بمردود كافٍ يمكن أن يمثل مشكلة لهذه التكنولوجيا.



## 2.3 كاشفات للتصوير المقطعي المحوسب المتعدد الشرائح

### 1.2.3 آخر ما تُوصَل إليه

هيمن على العقد الماضي توجهان في الـ CT، هما دوران أسرع للقنطرة وعدد أكبر من شرائح الكشف في الاتجاه المحوري من المريض (تصوير مقطعي محوسب متعدد الشرائح)<sup>(38)</sup>. وأدى كلا التوجهين إلى تقليص هائل لمدة المسح، وهذا ما قصّر مدة مسح الجسم بكامله، من نحو 20 دقيقة، مثلاً، إلى نحو نصف دقيقة فقط. وفي نفس الوقت، جرى تحسين الميز المكاني، وأدى ذلك إلى صور ذات تفاصيل أدق للجسم البشري وجميع الأعضاء موضوع الاهتمام.

لكن البنيان الأساسي لكاشفات الـ CT بقي تقريباً نفسه. فقد صُفّت عناصر الكاشف على قوس من دائرة طوله يساوي متراً واحداً تقريباً ويسمى أحياناً موزة الكاشف. ويتألف كل كاشف بكسل من مادة متبلورة وميضية مع ثنائي ضوئي. ويوصل الثنائي الضوئي مع قناة الإلكترونيات التي تتألف عادة من مضخم ومبدل إشارة تماثلية إلى رقمية مستمثل للـ CT.

واستعيض عن الثنائيات الضوئية الإفرادية بتشكيلة من مصفوفات ثنائيات ضوئية ثنائية الأبعاد. وتُصنع كل الثنائيات الضوئية تلك من السليكون المتبلور الذي يتصف بخطية واستجابة زمنية ممتازتين. وتحصل الإضاءة من مقدمة الثنائي الضوئي، وتُوصَل تماسات دارة البكسل على نفس الجانب إلى حافة واحدة أو حافتين من مصفوفة الثنائيات الضوئية.

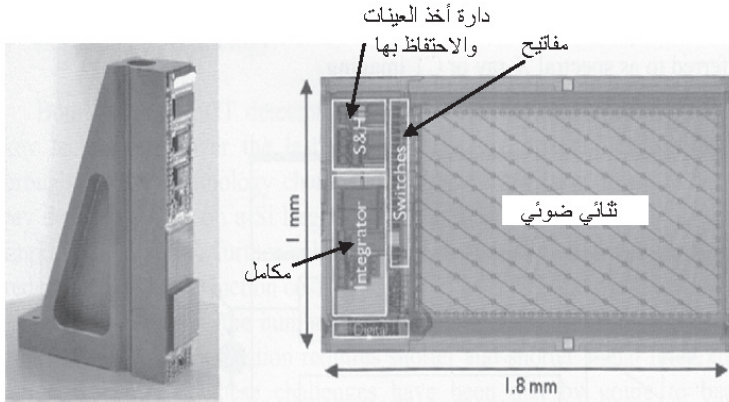
ونظراً إلى أن عدد الشرائح المحورية يتجاوز 32 شريحة في الـ CT، يُصبح تمرير توصيلات دارة البكسل الكثيرة إلى الحواف أشد صعوبة. ويجري حل هذه المشكلة حالياً باستعمال ثنائيات ضوئية تُضاء من الخلف، حيث لا تبقى ثمة حاجة إلى تماسات لدارة البكسل<sup>(39)(40)</sup>. وتُمرّر التوصيلات من الدارة مباشرة إلى الركيزة باستعمال تكنولوجيا توصيلات بينية حديثة.

وفيما يخص الإلكترونيات، أدى العدد المتزايد من شرائح الكشف إلى توجه قوي نحو تصغير وإدماج إلكترونيات القناة، وهذا ما يؤدي أيضاً إلى تخفيض التكلفة واستهلاك الطاقة، وإلى تقليل الضجيج بجعل المسافات بين الثنائيات الضوئية والإلكترونيات أقصر. وفي كاشفات الـ CT الحالية، يمكن حشر قنوات إلكترونيات الـ 32 بكسل ضمن دارة

متكاملة تعطي في خرجها بيانات رقمية. وفي هذا السياق أيضاً، أصبحت تكنولوجيايات التوصيلات البينية العالية الكثافة، مثل اللصق الناتئ (Bump Bonding) عالية الأهمية في حيز كاشفات الإشعاع الواسعة المساحة.

### 2.2.3 تكنولوجيا متقدمة للتصوير المقطعي المحوسب

برغم أن كاشفات الـ CT الحالية تتصف بأداء ممتاز، تُستقصى أيضاً بعض التكنولوجيايات للكاشفات المستقبلية. وينطوي أحد المفاهيم على مرحلة إدماج إضافية للكاشف بدمج الثنائيات الضوئية ومضخم القناة ضمن دائرة سيموس واحدة<sup>(41)(42)</sup>. ولتحقيق الحيز اللازم لتغيرات الإشارة الذي يساوي 17 بتا، يُبنى المضخم على شكل مكامل مع مفتاح ربح آلي يتتقي واحدة من قيمتين للحساسية. وتوضع إلكترونيات البكسل في مناطق موجودة في ظل شبكة الكاشف المضادة للتناثر. وبهذه الطريقة، لا تهدر الإلكترونات مادة ملء ثمين، وتُحجب عن الأشعة الكثيفة بحيث إن إلكترونيات سيموس البكسل لا تتأذى بالأشعة السينية. ويُري الشكل 4-8 وحدة كاشف ذات  $20 \times 20$  بكسل مع بقعة مكبرة من منطقة البكسل.



الشكل 4-8: وحدة كاشف تصوير مقطعي محوسب قائم على ثنائيات سيموس ضوئية مدمجة وإلكترونيات البكسل. ويُوضع على هذه الوحدة مصفوفة واحدة أو اثنتين من المادة الوميضية.

وتستقصى دراسات أخرى استعمال مواد التحويل المباشر أيضاً للـ CT. لكن لا يمكن استعمال مواد التحويل المباشر غير المتبلورة والمتعددة البلورة لهذا الغرض بسبب الحاجة إلى استجابة زمنية ممتازة (انظر الفقرة 1.2). أما مواد التحويل المباشر

المتبلورة فهي فقط المواد السريعة بقدر كاف. لذا فإن مواد من مثل كاديوم زنك تيلورايد (CZT) (انظر الفقرة 2.2) تُعتبر مرشحة ممكنة للاستعمال في كاشفات الـ CT. إلا أن بعض الدراسات التي تحلل سلوك هذه المادة تحت أشعة سينية شديدة تشير إلى بعض المشكلات فيها<sup>(43)(44)</sup>.

#### 4. توجهات مستقبلية

سوف يستمر التوجه نحو تحقيق أداء أفضل وتكلفة أقل لكاشفات الأشعة السينية والـ CT في المستقبل. وعلى المدى البعيد، يمكن أن يكون التحويل المباشر والمزيد من إدماج الإلكترونيات هما الاتجاهين الأعلى أرجحية. يُضاف إلى ذلك أنه يُتوقع حصول تغيرات نوعية في وظائف الكاشفات أيضاً، ومن أمثلة ذلك الانتقال من كاشفات نمط الإدماج إلى كاشفات نمط العد. فكل من كاشفات الأشعة السينية والـ CT تعمل حتى الآن في نمط الإدماج، أي إنهما تجمعان شدة الأشعة السينية المقاسة في أثناء عملية إدماج الإشارة. وثمة نهج بديل هو كشف وعدّ كمّات الأشعة السينية فرادى، وذلك نمط يُعرف بعملية العد. ونظراً إلى شدة الأشعة القوية التي يمكن أن تحصل في كل من التصوير بالأشعة السينية والـ CT (من رتبة  $10^9$  كمّة في الثانية للمليمتر المربع عند الكاشف)، اعتُبر العد غير عملي حتى الآن. إلا أن التطورات في كاشفات العد المبكسلة<sup>(45)(46)</sup> يمكن أن تحفّز الاستقصاءات في هذا الاتجاه.

ومن الممكن أيضاً الجمع بين العدّ والإدماج وفقاً للمبين في الشكل 9-4. فهذا يمكن أن يوّلّد معلومات إضافية لأن قنوات العد تسجل عدد الكمّات المكشوفة، في حين أن قناة الإدماج تجمع طاقات تلك الكمّات. بذلك يمكن حساب الطاقة الوسطية لكمّة الأشعة السينية لكل كاشف بتقسيم الإشارة الإدماج على إشارة العد. والطاقة الوسطية هي معيار تقوية الحزمة (Beam Hardening) في جسم المريض ويمكن أن تعطي بعض المعلومات عن تركيب المادة على طول حزمة الأشعة السينية في جسم المريض. وباستعمال إلكترونيات أكثر تعقيداً، قد يصبح أيضاً من العملي قياس طيف الأشعة المكشوفة في كل بكسل<sup>(47)</sup>. ويُسمى هذا المفهوم عادة بالتصوير بالأشعة السينية الطيفية أو الـ CT الطيفي.

ومن المفيد هنا مقارنة تكنولوجيا الكاشف في التصوير بالأشعة السينية والـ CT بطرائق استُعملت في الطب النووي، أي في الـ SPECT والـ PET. في هذين النوعين من التصوير، يجب قياس طاقات كمّات غاما إفرادياً بغية كبت حدوث التناثر، ولذا فإن التصوير الطيفي معتمد فعلاً في الطب النووي. إلا أن شدة حزم الأشعة أقل كثيراً

(1-100 كَمَّة في الثانية للمليمتر المربع في حالة الـ SPECT، ونحو 100 كَمَّة في الثانية للمليمتر المربع في حالة الـ PET)، وهذا يسهل تصميم الكاشف الطيفي. أما البنيان الذي ما زال شائعاً في الطب النووي فيتألف من بلورات وميضية موصولة ضوئياً مع مصفوفة من المضخات الضوئية. وتُحسب طاقة الكَمَّة المكشوفة بجمع إشارات عدة مضخات ضوء متجاورة، في حين أن المعلومات المكانية تُحسب بحساب مركز الثقل. ويسمى هذا بطريقة أنغر الموجودة في الاستعمال منذ ستينيات القرن العشرين في التصوير الوميضي (Scintigraphy). وثمة توقع في تكنولوجيا الطب النووي لحصول انتقال إلى كاشفات من أنصاف النواقل بتحويل مباشر أو غير مباشر، لكن معظم المنظومات التجارية ما زالت تعتمد على تكنولوجيا مضاعفات الضوء والإلكترونيات المنفصلة. ويمكن الاطلاع على مزيد عن المعلومات عن طرائق التصوير في الطب النووي في الفصل 8.



الشكل 4-9: بكسل كاشف يضم العد والمكاملة.

## 5. الخلاصة

تؤدي الكاشفات في التصوير بالأشعة السينية والتصوير المقطعي المحوسب دوراً هاماً في أداء المنظومة برمتها. وتتألف تكنولوجيات الكشف الرئيسية من:

- تحويل الأشعة السينية (باستعمال مواد وميضية أو مواد تحويل مباشر).
- ثنائيات ضوئية (مع مواد وميضية).

- إلكترونيات البكسلات.
- تكنولوجيا التوصيلات البينية الداخلية.

لقد شهدت كاشفات التصوير بالأشعة السينية وال CT تطورات هائلة في التكنولوجيات الرئيسية خلال العقد المنصرم. وفي التصوير بالأشعة السينية، حصل خلال السنوات الأخيرة انتقال سريع من مكثفات الصورة إلى كاشفات الأشعة السينية المسطحة القائمة على إلكترونيات السليكون غير المتبلور الواسعة المساحة. ويجري تحسين هذه التكنولوجيات بغية تحقيق مزيد من أداء الكاشفات وتخفيض تكاليف الإنتاج.

وفيما يخص كاشفات ال CT، فقد ازداد عدد الشرائح المحورية كثيراً، وأصبحت القنطرة الأسرع دوراناً تحتاج إلى مدد إدماج للإشارة أقصر كثيراً. ومن الناحية التقنية، فقد ووجهت هذه التحديات باستعمال ثنائيات ضوئية تُضاء من الخلف ودارات إلكترونية عالية الإدماج. وتؤدي تكنولوجيا التوصيلات البينية الداخلية هنا أيضاً دوراً متزايد الأهمية.

وعلى المدى البعيد، فإن التوجه هو استعمال مواد التحويل المباشر، وحتى الإلكترونيات التي هي أعلى إدماجاً، لكل من منظومتي التصوير. وحتى يمكن للمستقبل أن يأتي بتغيير نوعي يؤدي إلى الانتقال من كاشفات الكاملة إلى كاشفات العد في كل منهما.

## المراجع

1. J. Beutel, H. L. Kundel, R. L. van Metter (eds.), *Handbook of Medical Imaging*, Vol. 1, (SPIE, Bellingham, 2000).
2. C.W.E. van Eijk, Inorganic scintillators in medical imaging, *Phys Med Biol* 47, R85-R106 (2002).
3. H. Wiczorek et al., CsI:TI for solid state X-ray detectors, *Proc Int Conf on Inorganic Scintillators and their Applications (Delft University of Technology)*, 547-554 (1996).
4. H. Wiczorek and M. Overdick, Afterglow and hysteresis in CsI:TI, *Proc. 5<sup>th</sup> Int Conf on Inorganic Scintillators and their Applications, M. L. Lomonosov Moscow State University*, 385-390 (2000).
5. B. C. Grabmeier, Luminescent materials for medical applications, *J Luminescence* 60&61, 967-970 (1994).

6. S. O. Kasap and J. A. Rowlands, Direct-conversion flat-panel X-ray image sensors for digital radiography, *Proc IEEE* 90(4), 591-604 (2002).
7. O. Tousignant et al., Spatial and temporal characteristics of a real-time large area a-Se X-ray detector, *Phys of Med Imaging, Proc SPIE* 5745, 207-215 (2005).
8. W. Zhao, G. DeCrescenzo, S. O. Kasap, and J. A. Rowlands, Ghosting caused by bulk charge trapping in direct conversion flat-panel detectors using amorphous selenium, *Med Phys* 32 (2), 488-500 (2005).
9. D. C. Hunt, O. Tousignant, J. A. Rowlands, Evaluation of the imaging properties of an a-Se-based flat panel detector for digital fluoroscopy, *Med Phys* 31(5), 1166-1175 (2004).
10. G. Zentai et al., Improved properties of  $\text{PbI}_2$  X-ray imagers with tighter process control and using positive bias voltage, *Phys of Med Imaging, Proc SPIE* 5368, 668-676 (2004).
11. R. A. Street et al., Comparative study of  $\text{PbI}_2$  and  $\text{HgI}_2$  for direct detection active matrix X-ray image sensors, *J Appl Phys* 91(5), 3345-3355 (2002).
12. A. Brauers et al., X-ray sensing properties for a lead oxide photoconductor combined with an amorphous silicon TFT array, *Mat Res Soc Proc* 507, 321 (1998).
13. M. Simon et al., PbO as direct conversion X-ray detector material, *Phys of Med Imaging, Proc. SPIE* 5368, 188-199 (2004).
14. M. Simon et al., Analysis of lead oxide (PbO) layers for direct conversion X-ray detectors, accepted for *IEEE Trans Nucl Sc* 52(5), 2035-2040 (2005).
15. G. Zentai et al., Mercuric iodide medical imagers for low exposure radiography and fluoroscopy, *Phys of Med Imaging, Proc SPIE* 5368, 200-210 (2004).
16. L. E. Antonuk et al., Systematic development of input-quantum-limited fluoroscopic imagers based on active matrix flat-panel technology, *Phys of Med Imaging, Proc SPIE* 5368, 127-138 (2004).
17. C. Scheiber and G. C. Giakos, Medical applications of CdTe and CdZnTe detectors, *Nucl Instr Meth A* 458, 12-25 (2001).
18. N. Jung et al., Dynamic X-ray imaging based on an amorphous

silicon thin-film array, *Phys of Med Imaging, Proc SPIE* 3336, 396-407 (1998).

19. P. R. Granfors, Performance characteristics of an amorphous silicon flat panel X-ray imaging detector, *Phys of Med Imaging, Proc SPIE* 3659, 480-490 (1999).

20. T. Ducourant et al., Optimization of key building blocks for a large area radiographic and fluoroscopic dynamic digital X-ray detector based on a-Si:H/CsI:TI flat panel technology, *Phys of Med Imaging, Proc SPIE* 3977, 14-25 (2000).

21. F. Busse et al., Design and performance of a high-quality cardiac flat detector, *Phys of Med Imaging, Proc SPIE* 4682, 819-827 (2002).

22. M. J. Powell et al., Amorphous silicon image sensor arrays, *Mat. Res. Soc. Symp. Proc.* 258, 1127-1137(1992).

23. R. A. Street et al., Large area 2-dimensional a-Si:H imaging arrays, *Mat Res Soc Symp Proc* 258, 1145-1150 (1992).

24. L. E. Antonuk et al., Large area, flat-panel a-Si:H arrays for X-ray imaging, *Phys of Med Imaging, Proc SPIE* 1896, 18-29 (1993).

25. H. Wiecek, Effects of trapping in a-Si:H diodes, *Solid State Phen* 44-46, 957-972 (1995).

26. J. H. Siewerdsen and D. A. Jaffray, A ghost story: Spatio-temporal response characteristics of an indirect-detection flat-panel imager, *Med Phys* 26, 1624-1641 (1999).

27. S. Pourjavid and P. R. Granfors, Compensation for image retention in an amorphous silicon detector, *Phys of Med Imaging, Proc SPIE* 3659, 501-509 (1999).

28. M. Overdick, T. Solf, H.-A. Wischmann, Temporal artefacts in flat dynamic X-ray detectors, *Phys of Med Imaging, Proc SPIE* 4320, 47-58 (2001).

29. M. J. Powell et al., Amorphous silicon photodiode thin-film transistor technology with diode on top structure, *Mat Res Soc Symp Proc* 467, 863-868 (1997).

30. J. T. Rahn et al., High-resolution high fill factor a-Si:H sensor arrays for medical imaging, *Phys of Med Imaging, Proc SPIE* 3659, 510-517 (1999).

31. R. L. Weisfield et al., Performance analysis of a 127-micron pixel large-area TFT/ photodiode array with boosted fill factor, *Phys of Med Imaging, Proc SPIE* 5368, 338-348 (2004).
32. N. Matsuura, W. Zhao, Z. Huang, J. A. Rowlands, Digital radiology using active matrix readout: Amplified pixel array for fluoroscopy, *Med Phys* 26 (5), 672-681 (1999).
33. K. S. Karim, S. Yin, A. Nathan, J. A. Rowlands, High dynamic range architectures for diagnostic medical imaging, *Phys of Med Imaging, Proc SPIE* 5368, 657-667 (2004).
34. L. E. Antonuk et al., Investigation of strategies to achieve optimal DQE performance from indirect detection, active matrix flat-panel imagers (AMFPis) through novel pixel amplification architectures, *Phys of Med Imaging, Proc SPIE* 5745, 18-31 (2005).
35. M. Overdick et al., Flat detector with integrated dose sensing, *Phys of Med Imaging, Proc SPIE* 5030, 246-255 (2003).
36. R. A. Street et al., Printed active-matrix TFT arrays for X-ray imaging, *Phys of Med Imaging, Proc SPIE* 5745, 7-17 (2005).
37. T. Graeve and G. P. Weckler, High-resolution CMOS imaging detector, *Phys of Med Imaging, Proc SPIE* 4320, 68-76 (2001).
38. J. Hsieh, *Computed Tomography: Principles, Design, Artifacts and Recent Advances*, (SPIE, Bellingham, 2003).
39. R. Luhta et al., Back illuminated photodiodes for multislice CT, *Phys of Med Imaging, Proc SPIE* 5030, 235-245 (2003).
40. A. Ikhlef et al., Volume CT (VCT) enabled by a novel diode technology, *Phys of Med Imaging, Proc SPIE* 5745, 1161-1169 (2005).
41. L. Spies et al., Performance of prototype modules of a novel multislice CT detector based on CMOS photosensors, *Phys of Med Imaging, Proc SPIE* 5030, 490-503 (2003).
42. R. Steadman et al., A CMOS photodiode array with in-pixel data acquisition system for computed tomography, *IEEE J Solid-State Circ* 39 (7), 1034-1043 (2004).
43. A. Jahnke and R. Matz, Signal formation and decay in CdTe X-ray detectors under intense irradiation, *Med Phys* 26 (1), 38-48 (1999).



44. Y. Du et al., Temporal response of CZT detectors under intense irradiation, *IEEE Trans Nucl Sc* 50 (4), 1031-1035 (2003).

45. P. Fischer et al., A counting CdTe pixel detector for hard X-ray and y-ray imaging, *IEEE Trans Nucl Sc* 48 (6), 2401-2404 (2001).

46. X. Llopert and M. Campbell, First test measurements of a 64k pixel readout chip working in single photon counting mode, *Nucl Inst Meth A* 509, 157-163 (2003).

47. M. Lindner et al., Medical X-ray imaging with energy windowing, *Nucl Instr Meth A* 465, 229-234 (2001).

## الفصل الخامس

### التصوير الدوراني الثلاثي الأبعاد بالأشعة السينية التطورات في التصوير التداخلي الثلاثي الأبعاد

فولكر راشيه<sup>1</sup>، مايكل غراس<sup>2</sup>، روبرت مانزكي<sup>3</sup>

<sup>1</sup>المستشفى الجامعي في أولم بألمانيا

<sup>2</sup>بحوث فيليبس، هامبورغ، ألمانيا

<sup>3</sup>بحوث فيليبس، برياركليف مينور، نيويورك، الولايات المتحدة

Volker Rasche<sup>1</sup>, Michael Grass<sup>2</sup>, Robert Manzke<sup>3</sup>

<sup>1</sup>University Hospital Ulm, Ulm, Germany

<sup>2</sup>Philips Research, Hamburg, Germany

<sup>3</sup>Philips Research, Briarcliff Manor, NY, USA

### ملخص

يُعتبر التصوير الدوراني الثلاثي الأبعاد بالأشعة السينية تقنية تصوير حتمي جديدة تستعمل منظومة الأشعة السينية ذات الذراع C. ويغطي هذا الفصل أساسيات

الرياضيات التي يقوم عليها التصوير الثلاثي الأبعاد بالأشعة السينية، ومنهجيات تحصيل البيانات، وتقنيات المعايرة وإعادة تركيب الصورة. ويتضمن أيضاً نظرة إجمالية إلى التطبيقات الطبية العيادية الراهنة للتصوير الدوراني الثلاثي الأبعاد بالأشعة السينية.

## 1. تقديم

التصوير الدوراني الثلاثي الأبعاد بالأشعة السينية هو طريقة تصوير جديدة تقوم على تقنية التصوير الدوراني للأوعية التي ظهرت في أوائل تسعينات القرن العشرين. والتصوير الدوراني هو تطوير لتصوير الأوعية المألوف تُدور فيه قنطرة منظومة الأشعة السينية حول المريض أثناء تحصيل البيانات وحقن المريض المستمر بمادة تباين. وفي البداية، كان التطبيق الرئيسي للتصوير الدوراني في حقل التصوير الشعاعي العصبي التداخلي<sup>(1)(2)</sup>. ومقارنة بتصوير الأوعية العادي، فإن الرؤية المحسّنة للبيانات التشريحية للأوعية الدموية من زوايا نظر متعددة في عملية التحصيل الدوراني تعطي معلومات أفضل عن بنية الأوعية المعقدة الثلاثية الأبعاد. وقد حسّنت هذه المعلومات التشريحية الإضافية كثيراً من تقييم أم الدم (الانتفاخ الشرياني) (Aneurysms)، على سبيل المثال، وهذا ما جعلها مادة مساعدة ممتازة في استقصاء نزف تحت غشاء الدماغ (Subarachnoid Hemorrhage). وفي السنوات اللاحقة، أُدخل تصوير الأوعية الدوراني في حقول مختلفة أخرى منها تقييم الشريانين الكلويين<sup>(3)(4)</sup> ورؤية شجرة الشريان التاجي حيث أمكن تحقيق تقليص كبير في جرعة الأشعة السينية الكلية وجرعة مادة التباين<sup>(5)</sup>.

واعتماداً على منهجيات تصوير الأوعية الدوراني، استُعملت بيانات الإسقاط المحصلة أثناء عملية التصوير في إعادة تركيب الصورة الحجمية (الثلاثية الأبعاد)، ونتجت عن ذلك تقنية تصوير الأوعية الدوراني الثلاثي الأبعاد. ومنذئذ، اعتُمدت إعادة تركيب الصورة الحجمية على نحو متزايد في التصوير العصبي الشعاعي التداخلي من أجل تقييم أفضل لشكل وحجم الانتفاخ الشرياني<sup>(6)</sup>، وتخطيط المعالجة الشعاعية للتشوهات الشريانية والوريدية<sup>(7)</sup>، أو لمجرد أخذ فكرة إضافية عن البنية الوعائية<sup>(8)</sup>. ومع تزايد توافر هذه التقنية، توسعت إلى تطبيقات أخرى من مثل تصوير الشرايين الكلوية<sup>(9)</sup> وتصوير الأوعية الطرفية<sup>(10)</sup>.

وقد اقتصر التصوير الدوراني الثلاثي الأبعاد حتى الآن على الأشياء الشديدة التباين، من مثل الشجرات الوعائية المعززة انتقائياً. ومع اختراع منظومات أشعة سينية

جديدة ذات خصائص أفضل لإعادة تركيب الصورة الحجمية، غدا تطبيق التصوير الدوراني الثلاثي الأبعاد على التصوير الحجمي بالأشعة السينية الأكثر عمومية أقرب للتحقيق.

يُغطي هذا الفصل أساسيات رياضيات التصوير الثلاثي الأبعاد بالأشعة السينية، وأسس تحصيل الصور بمنظومات الأشعة السينية الراهنة، ومعايرتها وإعادة تركيبها، ويعطي أيضاً فكرة عامة عن التطبيقات العيادية الطبية لذلك النوع من التصوير.

## 1.1 الوصف الرياضي لإعادة تركيب الصورة ثلاثية الأبعاد من إسقاطات أشعة سينية

### 1.1.1 تحويلات رادون

يُعرّف تحويل رادون  $R$  لتابع يصف جسماً ثلاثي الأبعاد  $f(\vec{x}) = f(x, y, z)$  بأنه مجموعة التكاملات الكلية على المسطحات  $E$  المارة عبر الجسم. بوضع:

$$E: \vec{x} \cdot \vec{\zeta} = \rho \quad \vec{x} = \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} \quad \vec{\zeta} = \begin{pmatrix} \sin\theta\cos\lambda \\ \sin\theta\sin\lambda \\ \cos\theta \end{pmatrix}$$

يمكن حساب تحويل رادون  $Rf(\rho, \lambda, \theta) = Rf(\rho, \vec{\zeta})$  عند مسافة معينة  $\rho$  من مركز الإحداثيات بالاتجاه  $\vec{\zeta}$  من العلاقة (الشكل 1-5):

$$Rf(\rho, \vec{\zeta}) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} f(\vec{x}) \delta(\vec{x} \cdot \vec{\zeta} - \rho) d\vec{x} \quad (1)$$

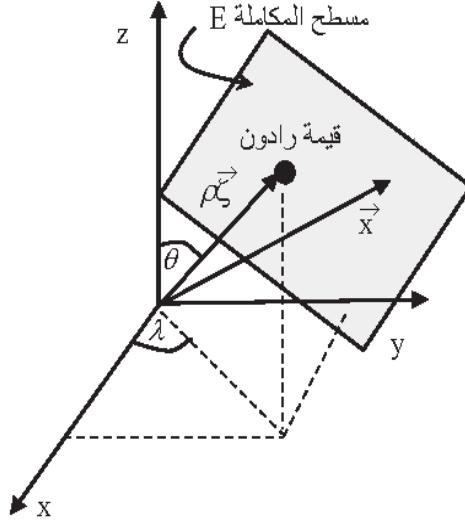
التي تُمكن إعادة كتابتها بالشكل:

$$Rf(\rho, \vec{\zeta}) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} f(\rho, s, t) ds dt \quad (2)$$

حيث  $\rho, s, t$  تحدد اتجاه وموقع المسطح، و  $s$  و  $t$  متغيران على طول محورين متعامدين مع المسطح.

ويتطلب تحويل رادون الكامل لتابع جسم  $f(\vec{x})$  حساب جميع قيم رادون

·  $\theta \in [0, 2\pi]$  و  $\lambda \in [-\pi/2, \pi/2]$  و  $\rho \in [-\infty, \infty]$  بحيث  $Rf(\rho \vec{\zeta})$



الشكل 1-5: تُحسب قيمة رادون واحدة بمكاملة تابع الجسم على مسطح معين يُعرّف تبعاً لموضعه واتجاهه في الفضاء.

### 2.1.1 إسقاط الأشعة السينية

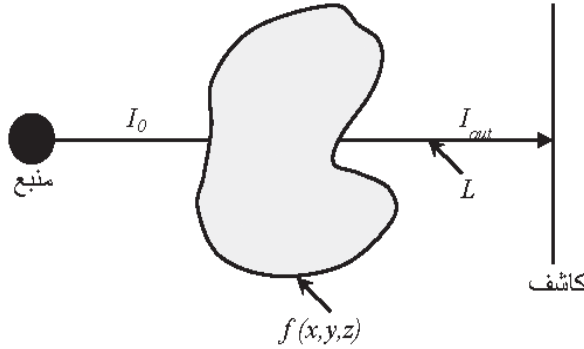
في تجربة التصوير المثالية الأساسية بالأشعة السينية الشكل (2-5)، يُضاء الجسم موضوع الدراسة  $f(x, y, z)$  بحزمة أشعة سينية على طول الخط  $L$  الذي تُشع أشعة على طول شدة  $I_0$  من أنبوب أشعة سينية نحو عنصر كاشف. وعندما تمر الأشعة السينية عبر الجسم، تتخامد شدتها تبعاً لعامل التخميد  $f(x, y, z)$  الخاص بنسيج الجسم. وفي النهاية، تُقاس شدة حزمة الأشعة السينية المخمدة  $I_{out}$  بواسطة كاشف الأشعة السينية. ولتبسيط الوصف الرياضي التالي، يُفترض أن عوامل التخميد مستقلة عن طاقة فوتونات الأشعة السينية، ولا تُؤخذ في الحسبان أي مفاعيل إضافية من قبيل التناثر.

وفقاً لقانون لامبرت - بير Lambert-Beer، يمكن حساب شدة حزمة الأشعة السينية المخمدة  $I_{out}$  من العلاقة الآتية:

$$I_{out} = I_0 e^{-\int_L f(x,y,z) dl} \quad (3)$$

وتمكن إعادة صياغة المعادلة (3) بسهولة بما يسمى قيمة التكامل الخطي  $P$  المستقلة عن الشدة الأولية  $I_0$ ، والتي لا تعتمد إلا على خواص تخميد النسيج.

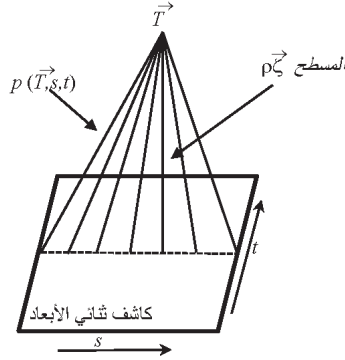
$$p = \ln \frac{I_{out}}{I_0} = -\int_L f(x,y,z) dl \quad (4)$$



الشكل 5-2: تجربة الأشعة السينية الأساسية.

ووفقاً لما هو مبين في الشكل 3-5، وبافتراض أن  $\vec{T}$  هو موقع البؤرة، فإن كل خط على الكاشف ينتمي إلى مسطح معين  $E(\rho\vec{\zeta})$  عبر الجسم، وتمكن إعادة كتابة قيمة الإسقاط  $p(\vec{T}, s, t)$  بالشكل  $Xf(\rho\vec{\zeta}, \mathcal{K})$  حيث  $\mathcal{K}$  هي الزاوية بين الحزمة المركزية وحزمة الأشعة السينية على طول الاتجاه  $s$ . وبافتراض أن  $r$  هي المسافة على طول حزمة الأشعة، يمكن حساب  $Xf(\rho\vec{\zeta}, \mathcal{K})$  وفقاً لـ:

$$Xf(\rho\vec{\zeta}, \mathcal{K}) = \int_{-\infty}^{\infty} f(\rho\vec{\zeta}, r, \mathcal{K}) dr \quad (5)$$



الشكل 3-5: العلاقة بين قيمة إسقاط واحدة ومسطح رادون الموافق لها.

### 3.1.1 العلاقة بين إسقاط الأشعة السينية وتحويل رادون

يتضمن حساب تكامل مسطح معين  $E(\rho_{\zeta}^{\vec{}})$  إدماج  $Xf(\rho_{\zeta}^{\vec{}}, \mathcal{K})$  على طول الخط على الكاشف، وهذا يعطي:

$$(6) \int_{-\frac{\pi}{2}}^{\frac{\pi}{2}} Xf(\rho_{\zeta}^{\vec{}}, \mathcal{K}) d\mathcal{K} = \int_{-\frac{\pi}{2}}^{\frac{\pi}{2}} \int_{-\infty}^{\infty} f(\rho_{\zeta}^{\vec{}}, r, \mathcal{K}) dr d\mathcal{K}$$

ويعطي تحويل العلاقة 2 إلى منظومة إحداثيات الأشعة السينية:

$$(7) Rf(\rho_{\zeta}^{\vec{}}) = \int_{-\frac{\pi}{2}}^{\frac{\pi}{2}} \int_{-\infty}^{\infty} f(\rho_{\zeta}^{\vec{}}, r, \mathcal{K}) dr d\mathcal{K}$$

التي تختلف عن المعادلة (6) بعامل التناسب  $r$ ، ولذا فإن قيم تحويل رادون لا يمكن أن تُحسب مباشرة بالإدماج على طول الخطوط على الكاشف. في عام 1991، قدم غرانغيت<sup>(11)</sup> (Grangeat) إطار عمل رياضي يربط قيم الأشعة السينية مع المشتق الأول لتحويل رادون:

$$(8) \frac{\partial}{\partial \rho} Rf(\rho_{\zeta}^{\vec{}}) = \frac{1}{\cos^2 \beta} \frac{\partial}{\partial s} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{\overline{SO}}{SA} Xf(s(\beta_{\zeta}^{\vec{}}), t) dt$$

$SO$  هي المسافة بين المنبع والكاشف، و  $SA$  هي المسافة بين المنبع وعنصر الكشف

$(s, t)$  ذي الصلة، و  $\beta$  هي الزاوية بين الحزمة المركزية وقيمة  $t$  الخاصة بالكاشف. ويمكن إطار العمل الرياضي هذا من حساب قيم تحويل رادون من بيانات إسقاط الأشعة السينية.

#### 4.1.1 عبارة تحويل رادون العكسي

قدم ناترر<sup>(12)</sup> Natterer في عام 1986 العلاقة التالية لإعادة بناء تابع الجسم من بيانات تحويل رادون:

$$(9) \quad f(\vec{x}) = -\frac{1}{8\pi^2} \int_{-\frac{\pi}{2}}^{\frac{\pi}{2}} \int_0^{2\pi} \frac{\partial^2}{\partial \rho^2} Rf((\rho \vec{\zeta}) \cdot \vec{x}) \sin\theta d\lambda d\theta$$

تمثل هذه العلاقة أساس جميع خوارزميات إعادة التركيب الدقيقة القائمة على تحويل رادون العكسي.

#### 5.1.1 معيار كفاية البيانات

في أثناء عملية التصوير الفعلية، تُحصّل البيانات بتحريك أنبوب الأشعة السينية والكاشف حول المريض. ولضمان ملء كامل لفضاء رادون لكل مسطح ذي ناظم، يجب أن يتوافر موقع منبع واحد ينتمي إلى ذلك المسطح على الأقل. وقد صاغ تاي<sup>(13)</sup> (Tuy) وسميث<sup>(14)</sup> (Smith) ما يسمى بشرط كفاية البيانات (Sufficiency Condition) على النحو التالي:

إذا وُجد في كل مسطح يتقاطع مع الجسم منبعٌ نقطي واحد على الأقل لحزمة مخروطية، أمكن إعادة تركيب صورة الجسم.

#### 2.1 التصوير الدوراني الثلاثي الأبعاد بالأشعة السينية

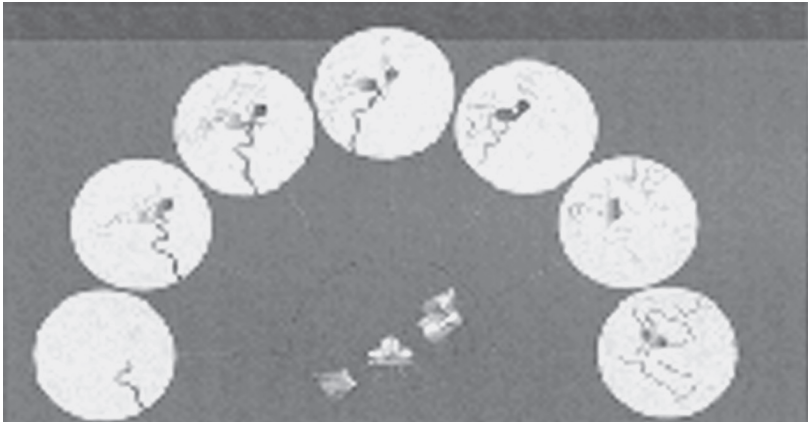
تقوم طريقة التصوير الدوراني الثلاثي الأبعاد بالأشعة السينية مباشرة على منهجية تحصيل بيانات تصوير الأوعية الدوراني الثلاثي الأبعاد<sup>(14)</sup>. وتُحصّل بيانات الإسقاط الأساسية باستعمال منظومة ذات ذراع C عادية. وفي أثناء تحصيل بيانات الإسقاط المتواصل، تدور قنطرة الذراع C حول الجسم الذي يجري تصويره بمقدار 180 درجة على الأقل. وللحصول على المعلومات الثلاثية الأبعاد النهائية، تجب معايرة بيانات الإسقاط قبل إعادة تركيب الصورة.



وثمة شرح للخطوات المختلفة في هذه العملية في الفقرات التالية.

### 1.2.1 تحصيل البيانات

يُري الشكل 4-5 مخططاً توضيحياً لإجراءات تحصيل بيانات الإسقاط في مثال لتصوير الأوعية. تُحصَل بيانات الإسقاط عادة على طول مسار في مسطح بتدوير قنطرة الذراع C حول المريض إما بوضعية رأسية أو جانبية. وتبعاً لنوع العضو التشريحي، تُمال القنطرة نحو الذيل أو الرأس بما يصل إلى 30 درجة أثناء تحصيل البيانات. وتوضع المنطقة المستهدفة في مركز الدوران (مركز التناسل Isocenter). وتبعاً للتطبيق، تُؤخذ صور الإسقاط بمعدل أطر يساوي ما بين 12.5 و 60 إطاراً في الثانية، وبسرعة دوران للمنظومة تصل حتى 55 درجة في الثانية. ويُحدّد المركب الصالح بين وتيرة الأطر وسرعة الدوران بعدد الإسقاطات اللازمة للتطبيق موضوع الاهتمام، وبمدة التحصيل العظمى المقبولة طبياً. وفي تطبيقات التباين العالي، التي مثل تصوير الأوعية الدوراني الثلاثي الأبعاد المعهود، والذي يعاد فيه تركيب صورة لشجرة الأوعية معززة بهادة تباين، تُؤخذ مئة صورة إسقاط عادة خلال 4 ثوان على حيز زاوي يساوي 220 درجة. وفي تطبيقات الأنسجة الرخوة التي هي أكثر تبايناً، ومنها تصوير الدماغ لكشف النزف الداخلي، يُؤخذ ما يصل إلى 750 صورة خلال 25 ثانية.



الشكل 4-5: مثال لتحصيل بيانات في تصوير أوعية دوراني ثلاثي الأبعاد بالأشعة السينية.

### 2.2.1 المعايرة

نظراً إلى الطبيعة المفتوحة لتصميم منظومات التصوير بالأشعة السينية ذات الذراع C، أثناء دوران القنطرة، يتغير موضع أنبوب الأشعة السينية بالنسبة إلى الكاشف بسبب

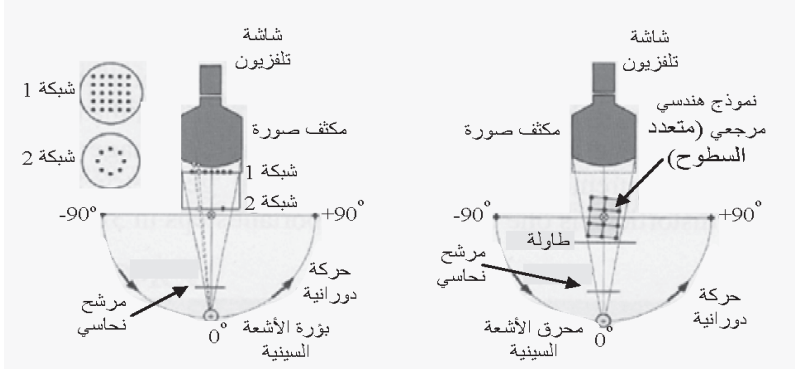
الانحناء الطفيف لنهاية القنطرة واهتزازها، وفي حالة المنظومات القائمة على مكثفات الصورة، تحصل تشويهاً في الإسقاطات نتيجة للتداخل مع الحقل المغناطيسي الأرضي وحدوث الظلال. وفيما يخص إعادة تركيب الصورة الثلاثية الأبعاد، تُعتبر معرفة الموضع الدقيق لأنبوب الأشعة والكاشف، والإسقاطات الخالية من التشوه ضرورية بغية درء تدني جودة الصورة. لذا يُعتبر تحديد الشكل الهندسي الحقيقي للإسقاط، مع تشوهات الصورة المُسقط، من أهم الخطوات في التصوير الدوراني الثلاثي الأبعاد بالأشعة السينية.

ثمة طرائق مختلفة للمعايرة<sup>(16-19)</sup>، منها استعمال نماذج مرجعية [وهي] مكرسة لهذا الغرض عليها علامات معروفة، وهي طريقة راسخة لتحقيق نتائج معايرة عالية الدقة. فلكل من الأبعاد المستعملة، تُقاس موسطات المعايرة والإسقاط في كل مرة يجري فيها إعادة تركيب المنظومة، وتبقى تلك القياسات ثابتة عادة طوال عدة أشهر، ويعود ذلك إلى استقرار المنظومة الممتاز.

وتُقسم إجراءات المعايرة إلى خطوتين: تحصيل بيانات تخص إسقاط نموذجين مرجعيين وتُستعمل لقياس تشوهات الصورة وموضع نقطة البؤرة، وتحديد الشكل الهندسي للإسقاط.

ويتألف النموذج المرجعي الأول من شبكيتين مستويتين متوازيتين (الشكل 5-5) مصنوعتين من ألياف زجاجية. وتُستعمل الشبكة 1 لقياس تشوه التوازي، وهي تتألف من نقاط شبكية متساوية الفواصل فيما بينها (مثلاً، خرزات برونزية تساوي أقطار فتحاتها 1.5 ميليمتر، وتساوي مسافة الشبكة 15 ميليمتر). وتُستعمل الشبكة 2 لقياس نقطة البؤرة، وهي تتألف من نقاط شبكية (خرزات برونزية أقطاره فتحاتها تساوي 2 ميليمتر) موزعة بالتساوي على محيط دائرة بزوايا فاصلة تساوي 7.5 درجة. وتثبت الشبكتان معاً بواسطة قضبان وتوضعان أمام حجرة الكاشف.

ويتألف النموذج الثاني (الشكل 5-5) المستعمل في قياس اتجاه الإسقاط من 20 خرزة متوزعة على زوايا متعدد سطوح. وتوضع ثلاث علامات إضافية على المحور z من نموذج المعايرة.



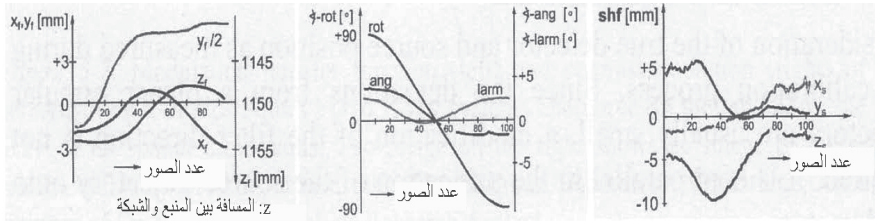
الشكل 5-5: مبدأ طريقة المعايرة ذات الخطوتين.

### 1.2.2.1 قياس تشوه الصورة

تُحدّد مساقط خرزات الشبكة ألياً في كل صورة مُسقطّة، وتُحدّد العلاقة الوظيفية بين نقاط الشبكة المصورة ونقاط الشبكة الحقيقية بنمذجة التشوه على طويّ المحورين  $X$  و  $Y$  بواسطة كثيرات حدود ذات متغيرين<sup>(20)</sup>، كل على حدة لكل صورة مسقطّة. وبعد معرفة معاملات التشويه، تُخضع الصورة إلى عملية استكمال ثنائية الأبعاد قبل تركيبها.

### 2.2.2.1 تحديد بقعة البؤرة

تُطابق نقاط الشبكة 2 المحددة ألياً مع دائرة بطريقة الخطأ التربيعي الأصغري. ومن قطر الدائرة المحددة وموقعها بالنسبة إلى الكاشف، يُقدّر موضع بقعة البؤرة لكل مشهد على حدة. ويُرَى الشكل 5-6 عملية قياس معتمّدة لموقع البقعة البؤرية لمسقط نصف دائري. ويساوي الخطأ الوسطي في موقع البقعة البؤرية المحسوب نحو 0.1مليمتر.



الشكل 5-6: قيم شائعة لموقع الأنوب (اليسار)، واتجاه الإسقاط (الوسط)، وقياسات مركز التناحي (اليمن) لمسار دوران بمقدار 180 درجة.

### 3.2.2.1 تحديد موصل الإسقاط الهندسي

بعد الاستخراج الآلي للخرزات المسقطة، يُقارن موقع الإسقاط الأمامي لخرزات نموذج ذات اتجاه إسقاط معروف، بالمسقط الحقيقي للنموذج، وتُستعمل نتيجة المقارنة في تحديد اتجاه الإسقاط. ولتحقيق مطابقة ذات خطأ تربيعي أصغري كافٍ، تُؤخذ جميع خرزات الجسم الثلاث والعشرين في الحسبان أثناء عملية الاستمثال. ويُرى الشكل 5-6 مثالاً لنتيجة قياس هندسة الإسقاط.

### 3.2.1 إعادة تركيب الصورة

بعد تصحيح التشويه، تُستعمل معلومات هندسة الإسقاط الدقيقة لتحقيق إعادة تركيب حزمة مخروطية ثلاثية الأبعاد من بيانات الإسقاط. ويمكن إثبات أن تحويل رادون العكسي يعطي إسقاطاً إلى الوراء بسيطاً ثلاثي الأبعاد في حالة تحصيل بيانات الإسقاط بحركة دورانية. وقد طور هذه التقنية المسماة بتقنية فيلدكامب (Feldkamp) في عام 1984 فيلدكامب وديفيس (Davis) وكريس (21) (Kress). وتعطى خوارزمية فيلدكامب الأصلية بـ:

$$(10) f(x, y, z) = \frac{1}{2} \int_0^{2\pi} \left(\frac{D}{d}\right)^2 [(p(s, t, \theta) \cos \gamma) * h(s)] d\theta$$

تصف  $(s, t, \theta)$  هنا عنصر الكاشف عند  $(s, t)$  المحصلة بزواوية  $\theta$  للحركة الدورانية، و  $\gamma$  هي الزاوية بين الشعاع من المنبع إلى مركز الكاشف والشعاع من المنبع إلى عنصر الكشف  $(s, t)$ ، و  $h(s)$  هي نواة التلاف، و  $D$  هي المسافة من مركز الإحداثيات إلى موقع المنبع، و  $d$  هو طول الشعاع من المنبع إلى الفوكسل (عنصر حجم voxel) موضوع الاهتمام المسقط على الحزمة المركزية. وتُختار  $h(s)$  بوصفها مرشح انحدار محض مماس للمسار بين المنبع والكاشف على النحو التالي:

$$(11) h(s) = \frac{1}{2} \sin c(s) - \frac{1}{4} \text{sinc}^2\left(\frac{s}{2}\right)$$

لقد افترض في العلاقة (10) مسار دائري مثالي مع فواصل زاوية متساوية لمواقع المنبع على طول المسار. لكن هذه المواصفات غير محققة في تحصيل البيانات في التصوير الدوراني الثلاثي الأبعاد بالأشعة السينية. وللتعويض عن الانحرافات عن هذا المسار المثالي، يجب تطبيق ثلاثة تعديلات على خوارزمية فيلدكامب (22):

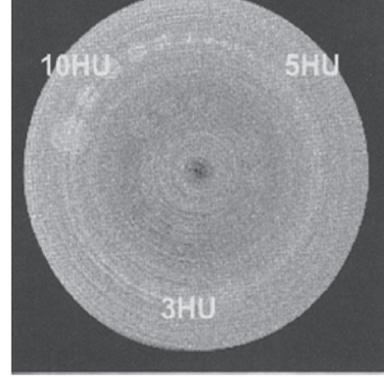
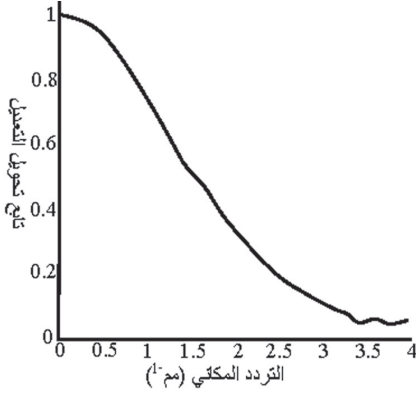
- الأخذ في الحسبان لموضع الكاشف والمنبع الفعليين المقاسين في عملية المعايرة. ونظراً إلى أن الانحراف عن المسار الدائري المسطح يكون صغيراً عادة، لا حاجة إلى تعديل مرشح الاتجاه، بل يُبقى موازياً لإسقاط مسار المنبع على الكاشف.
- التعويض عن كثافة أخذ العينات غير المتجانسة على طول المسار الدائري الناجمة عن تسارع وتباطؤ القنطرة أثناء التحصيل الدوراني. ويتحقق ذلك بحساب مسافة عينة الإسقاط على طول مسار المنبع. وتمثل كل قيمة إسقاط جزءاً معيناً من مسار التحصيل، وتعطي علاقتها بطول المسار الكامل الثقل الموافق.
- أخيراً، وفيما يخص مسار التحصيل الذي يتخذ شكل قوس من أكثر من نصف دائرة إضافة إلى زاوية المروحة، يُطبَّق تثقيب باركر (Parker) بغية التعويض عن تكرار قياس الأشعة<sup>(23)</sup>.

#### 4.2.1 أداء المنظومة

بسبب بعض محدوديات المنظومة، مثل الملء غير السليم لفضاء رادون والناجم عن المسار الدائري، والحيز المحدود لتغيرات الإشارة، والانتساع المكاني وسرعة الكاشفات الحالية، والكبت المحدود للتناثر، فإن أداء التصوير الدوراني الثلاثي الأبعاد بالأشعة السينية لا يحقق معايير التصوير المقطعي المحوسب CT. إلا أن تحليل أداء التصوير يُري<sup>(24)(25)</sup> أن حجم البكسل الصغير في كاشف الأشعة السينية الذي يساوي  $165 \times 165$  ميكرون مربع يمكن من تصوير حجمي بميز مكاني متناح فريد يصل إلى 310 بكسل في السنتيمتر في جميع الاتجاهات المكانية. يُضاف إلى ذلك أنه باستعمال حيز تغيرات واسع للإشارة يصل إلى 14 بتا في حالة لوحات الكاشفات المسطحة الجديدة، يمكن تحقيق ميز تباين أفضل كثيراً ويقل عن 30 وحدة هاونسفيلد<sup>(25)</sup> (Hounsfield Unit) (الشكل 5-7).

#### 3.1 توجهات مستقبلية

تهدف التوجهات المستقبلية في التصوير الدوراني الثلاثي الأبعاد بالأشعة السينية إلى توفير جودة تصوير تماثل جودة التصوير المقطعي المحوسب CT باستعمال المنظومات التداخلية ذات الذراع C. والأهداف الرئيسية هي تعويض أفضل عن بتر الإسقاطات<sup>(26)</sup> والملء الكامل لفضاء رادون باستعمال مسارات مكروسة تحقق دورانات حول أكثر من محور واحد<sup>(27)</sup>. وثمة عمل آخر يركّز الاهتمام في تقليص مفعول التناثر<sup>(28)</sup>.



الشكل 5-7: تابع تحويل التعديل (اليسار) وميز التباين (اليمن) للتصوير الدوراني الثلاثي الأبعاد بالأشعة السينية بواسطة منظومة فيليبس Philips Allura FD10. يُرى المنحني في الجانب الأيسر القيمة الوسطية لتابع تحويل التضمين لجميع الأبعاد المكانية. ويُرى الجانب الأيمن صورة مقطع من نسيج رخو (CTP515 of the Catphan 500, The Phantom Laboratory, Cambridge, USA). اقتبس الشكل بموافقة د. جورج روز Dr. Georg Rose من شركة بحوث فيليبس في آخن بألمانيا.

من ناحية أخرى، ما بين الأنظمة البحتية (Hybrid Systems) تجمع ما بين عناصر التصوير المقطعي المحسوب CT، مثل مفهوم الجسدية المغلقة (Gantry Concepts) مع عناصر أشعة X (X-Ray) التي هي مثل أجهزة الكشف الحقيقية الثنائية الأبعاد المدخلة حالياً في التقييم السريري<sup>(29)</sup>.

## 2. أمثلة عيادية طبية عملية

نقدم فيما يلي بعض الأمثلة على استعمال التصوير الدوراني الثلاثي الأبعاد بالأشعة السينية في البيئات السريرية العملية. يمكن تصنيف التطبيقات الحالية إلى تطبيقات شديدة التباين يكون فيها التباين بين الجسم والخلفية من رتبة عدة مئات وحدات هاونسفيلد HU، وتطبيقات تباين النسيج المتوسط حتى الرخو التي يمكن فيها لفرق التباين أن ينخفض إلى ما يقارب 20 هاونسفيلد. وفي جميع التطبيقات، تُستعمل حالياً مسارات دائرية تغطي حيزاً زاوياً يساوي نحو 220 درجة. وثمة اختلافات رئيسية تنجم عن عدد الإسقاطات المستعملة وإعدادات التعريض للأشعة. وفي حالة الأجسام الشديدة التباين، تُستعمل عادة إسقاطات أقل وطاقات أعلى.

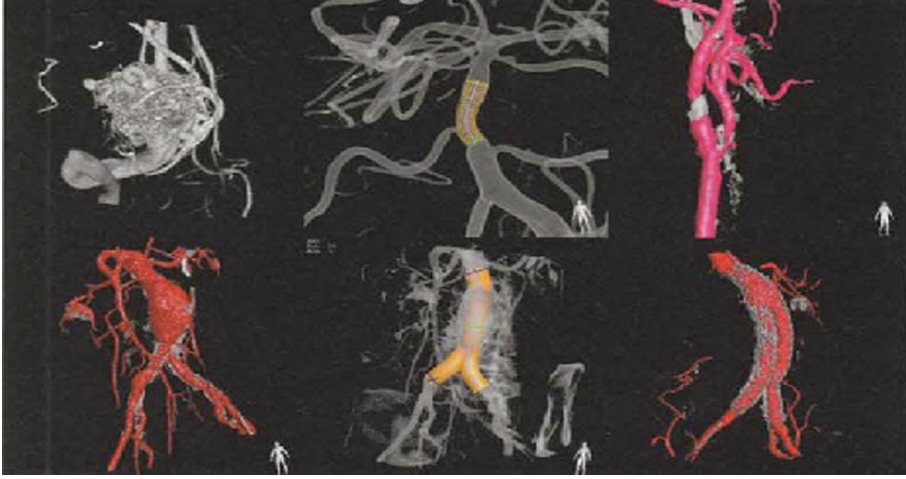
## 1.2 تطبيقات التباين الشديد

ما زال استعمال التصوير الدوراني الثلاثي الأبعاد بالأشعة السينية أكثر التطبيقات أهمية لتوفير صور عالية الجودة للأوعية الدموية. وتُستعمل فيها منهجية عادية شديدة التباين لأن البنى الوعائية تتعزز انتقائياً بالحقن المباشر لمادة التباين في البنية الوعائية موضوع الاستقصاء. وتحصل معظم التطبيقات في حقل التصوير الشعاعي العصبي التدخلي من أجل تقييم أفضل للبنى الوعائية الثلاثية الأبعاد، والتقدير الكمي للخصائص الوعائية، والتصوير القثطري. ونتيجة للتباين الشديد المتأصل في الكالسيوم، يمكن تعزيز معلومات التصوير القثطري بترابك البنى المكسّسة. وبالانتشار الواسع لهذه التقنية في الحيز العيادي، غدت التطبيقات في حقول من مثل انتفاخ الأبر البطني وغيره من البنى الشريانية البطنية والظرية أكثر شيوعاً. ويُرى الشكل 5-8 بعض الأمثلة الشائعة لاستعمال التصوير الدوراني الثلاثي الأبعاد بالأشعة السينية في حقل الأوعية الدموية.

وإلى جانب تطبيقات تصوير الأوعية، يلقي استعمال التصوير الدوراني الثلاثي الأبعاد بالأشعة السينية في حقل جراحة العظام مزيداً من الاهتمام. تُحصّل بيانات التصوير هنا عادة بواسطة منظومات نقالة ذات ذراع C، مع تدوير للقنطرة بواسطة محرك<sup>(30)(31)</sup>. أما الأهداف التشريحية الرئيسية لهذا التصوير فهي الرأس والعمود الفقري والمفاصل والأطراف. ويُرى الشكلان 5-9 و 5-10 استعمال التصوير الدوراني الثلاثي الأبعاد بالأشعة السينية في منظومة جراحية لتوفير معلومات تشريحية قبل جراحة الأنف والأذن والحنجرة، ولتوجيه عملية زراعة قوقعة الأذن.

## 2.2 تطبيقات تباين الأنسجة المتوسطة حتى الرخوة

بعد ظهور لوحات الكاشفات المسطحة الجديدة التي توافر حيز تغيرات للإشارة يصل حتى 14 بتا، بدأت مقارنة استعمال التصوير الدوراني الثلاثي الأبعاد بالأشعة السينية في تطبيقات ميز تباين الأنسجة المتوسطة حتى الرخوة. وقد أثبتت دراسات أخيرة قابلية استعمال هذه التقنية لتقدير النزف الدماغي الداخلي، مثلاً، وفق المبين في الشكل 5-11.



الشكل 5-8: أمثلة لتطبيقات وعائية شائعة في التصوير الدوراني الثلاثي الأبعاد بالأشعة السينية. تُرى الأمثلة صور لتشوه شرياني وريدي (أعلى اليسار)، وشبكة ستنت داخل الجمجمة (أعلى الوسط)، وتضيق سباتي مع لويحة متكلسة (أعلى اليمين)، وانتفاخ الأهر البطني مع لويحة متكلسة (أسفل اليسار)، وشبكة ستنت في الأهر البطني المتفخ (أسفل الوسط)، وإظهار لشبكة ستنت بعد إدخالها (أسفل اليمين).



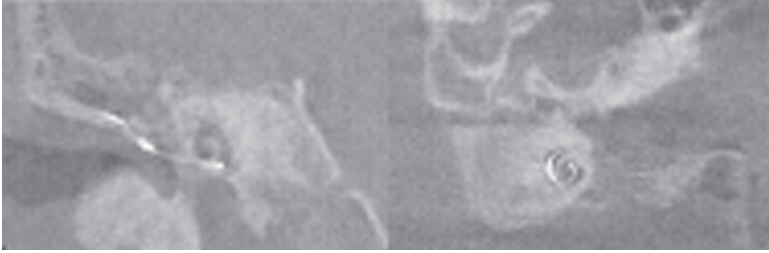
الشكل 5-9: مقارنة صورة مأخوذة بالتصوير المقطعي المحوسب العادي لرأس بعد الوفاة بأخرى مأخوذة بالتصوير الدوراني الثلاثي الأبعاد بالأشعة السينية بواسطة منظومة جراحة نقالة. من اليسار إلى اليمين: صورة مقطعية عادية، صورة دوران ثلاثي الأبعاد عالية الجودة (375 إسقاط) وأخرى عادية الجودة (151 إسقاط). اقتبست البيانات بعد موافقة د. بيت هامر Beat Hammer، عيادة هيرسلانندن، أراو، سويسرا.

### 3. مناقشة

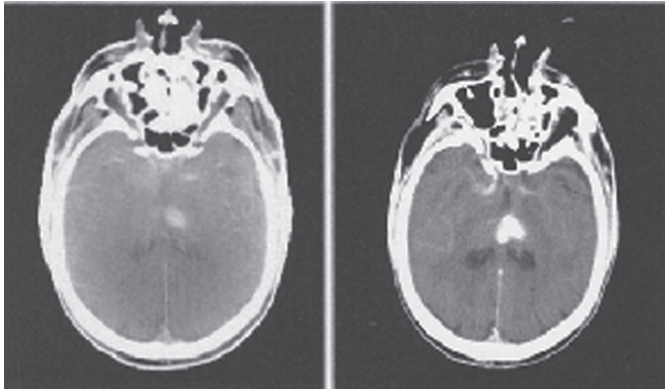
الخلاصة هي أن التصوير الدوراني الثلاثي الأبعاد بالأشعة السينية قد تطور كثيراً خلال السنوات الأخيرة. ودخل استعماله في علم الأشعة العصبية التدخلية حيز التطبيق



العيادي. وثمة تطبيقات جديدة له في الأفق، خاصة في حقل الجراحة العظمية حيث أظهرت التقييمات الأولية له نتائج واعدة. ويجري توسيع استعماله إلى حقول أخرى تتطلب تباين الأنسجة المتوسطة حتى الرخوة، ومن المرجح أن يتسارع ذلك مع ظهور منظومات الأشعة السينية الجديدة.



الشكل 5-10: مثال لاستعمال التصوير الجراحي الدوراني الثلاثي الأبعاد بالأشعة السينية في أثناء زرع قوقعة أذن. اقتُبست الصورة بعد موافقة د. كارلسن (B. Carelsen)، المركز الطبي الأكاديمي، أمستردام، هولندا.



الشكل 5-11: مقارنة بين صور دورانية ثلاثية الأبعاد (اليسار) وأخرى مأخوذة بالتصوير المقطعي المحوسب (اليمين) لنزف دماغي داخلي. اقتُبست الصورتان بعد موافقة الأستاذ موريه Moret، مؤسسة تايل لطب العيون في باريس، فرنسا.

ومن المنظور الحالي، سوف يبقى التصوير الدوراني الثلاثية الأبعاد في عالم التصوير التداخلي مصدرا للمعلومات الثلاثية الأبعاد أثناء الإجراءات التداخلية من دون تجهيزات تصوير إضافية من مثل الرنين المغناطيسي والتصوير المقطعي المحوسب.

وتنجم الميزة الرئيسية للتصوير الدوراني الثلاثي الأبعاد بالأشعة السينية عن

الكاشفات الثنائية الأبعاد الضخمة التي تمكّن من تغطية كاملة للعضو المصور أثناء كل دورة بميز مكاني عالٍ جداً. وهنا يُطرح السؤال عن إن كان ذلك سوف يُحفّز استعماله في التصوير التشخيصي، خاصة لأن عدد الكاشفات المطرد الازدياد في منظومات التصوير المقطعي المحوسب سوف يصبح قريباً كعدد كاشفات الأشعة السينية.

## المراجع

1. M. Schumacher, K. Kutluk, D. Ott, Digital rotational radiography in neuroradiology, *AJNR Am J Neuroradiol* 10 (3), 644-649 (1989).
2. D. J. Hoff, M. C. Wallace, K. G. ter Brugge, F. Gentili, Rotational angiography assessment of cerebral aneurysms, *AJNR Am J Neuroradiol* 15 (10), 1945-1948 (1994).
3. H. M. Klein, D. Vorwerk, J. Neuerburg, R. W. Gunther, Rotational angiography of the renal arteries, *Rofö* 162 (3), 249-251(1995).
4. H. R. Seymour, M. B. Matson, A. M. Belli, R. Morgan, J. Kyriou, U. Patel, Rotational digital subtraction angiography of the renal arteries: technique and evaluation in the study of native and transplant renal arteries, *Br J Radio* 74 (878), 134-141 (2001).
5. J. T. Maddux, O. Wink, J. C. Messenger, B. M. Groves, R. Liao, J. Strzelczyk, S. Y. Chen, J. D. Carroll., Randomized study of the safety and clinical utility of rotational angiography versus standard angiography in the diagnosis of coronary artery disease, *Catheter Cardiovasc Interv* 62 (2), 167-174 (2004).
6. T. Hirai, Y. Korogi, K. Suginoara, K. Ono, T. Nishi, S. Uemura, M. Yamura, Y. Yamashita, Clinical usefulness of unsubtracted 3D digital angiography compared with rotational digital angiography in the pretreatment evaluation of intracranial aneurysms, *AJNR Am J Neuroradiol* 24 (6), 1067-1074 (2003).
7. F. Colombo, C. Cavedon, P. Francescon, L. Casentini, U. Fomezza, L. Castellan, F. Causin, S. Perini. Three-dimensional angiography for radiosurgical treatment planning for arteriovenous malformations, *J Neurosurg* 98 (3), 536-543 (2003).
8. R. Anxionnat, S. Bracard, J. Macho, E. Da Costa, R. Vaillant, L. Launay, Y. Trouset, R. Romeas, L. Picard, 3D angiography. Clinical interest. First applications in interventional neuroradiology, *J Neuroradiol* 25 (4), 251-262 (1998).

9. G. Hagen, J. Wadstrom, L. G. Eriksson, P. Magnusson, M. Magnusson, A. Magnusson, 3D rotational angiography of transplanted renal arteries: influence of an extended angle of rotation on beam-hardening artifacts, *Acta Radiol* 46 (2), 170-176 (2005).
10. J. C. van den Berg, F. L. Moll, Three-dimensional rotational angiography in peripheral endovascular interventions, *J Endovasc Ther* 10 (3), 595-600 (2003).
11. P. Grangeat, Mathematical framework of Cone-Beam 3D reconstruction via the first derivative of the radon transform In: G.T. Herman, A. K. Louis, F. Natterer (eds.), *Mathematical Methods in Tomography, Lecture Notes in Mathematics*, 66-97 (Springer, Berlin, 1991).
12. F. Natterer, *The Mathematics of Computerized Tomography*, ISBN 0-471-90959-9 (John Wiley and Sons, New York 1986).
13. H. K. Tuy, An Inversion Formula for Cone-Beam Reconstruction, *SIAM J Appl Math* 43 (3), 546-552 (1983).
14. B. D. Smith, Image reconstruction from Cone-Beam projections. *IEEE Trans Med Img* 4 (1), 14-25 (1985).
15. R. Kemkers, J. Op de Beek, H. Aerts, R. Koppe, E. Klotz, M. Grass, J. Moret, 3D Rotational Angiography: First Clinical application with use of a standard Philips C-arm system, *Proc Computer Assisted Radiology*, 13<sup>th</sup> International Congress and Exhibition, Tokyo, 182-187 (1998).
16. A. Rougee, C. Picard, C. Ponchut, Y. Troussset, Geometrical calibration for 3D X-ray imaging, *Proc SPIE Medical Imaging, Image Capture, Formatting, and Display* Vol.1897, 161-169 (1993).
17. R. Koppe, E. Klotz, J. Op de Beek, H. Aerts, 3D vessel reconstruction based on Rotational Angiography, *Proc Computer Assisted Radiology*, 9<sup>th</sup> International Congress and Exhibition, Berlin, 101-107 (1995).
18. R. Koppe, E. Klotz, J. Op de Beek, H. Aerts, Digital stereotaxy/ stereotactic procedures with C-arm based Rotation-Angiography, *Proc Computer Assisted Radiology*, 10<sup>th</sup> International Congress and Exhibition, Paris, 17-22 (1996).
19. R. Fahrig, M. Moreau, D. W. Holdsworth, Three-dimensional computed tomography reconstruction using a C-arm mounted XRII:

Correction of image intensifier distortion, *Med Phys* 24 (7), 1097-1106 (1997).

20. P. Haaker, E. Klotz, R. Koppe, R. Linde, Real-time distortion correction of digital X-ray II/TV-systems, *Int Journal of Card Imaging* 6, 39-45 (1990/91).

21. L. A. Feldkamp, L. C. Davis, J. W. Kress, Practical Cone-Beam Algorithms, *J Opt Soc Am* 6, 612-619 (1984).

22. M. Grass, R. Koppe, E. Klotz, R. Proksa, M. H. Kuhn, H. Aerts, J. Op de Beek, R. Kemkers, Three-dimensional reconstruction of high contrast objects using C-arm image intensifier projection data, *Camp Med Imag Graph* 23, 311-321 (1999).

23. D. L. Parker, Optimal short scan convolution reconstruction for fanbeam CT, *Medical Physics* 9(2), 254- 257 (1982).

24. V. Rasche, C. Graeff, M. Grass, T. Istel, E. Klotz, R. Koppe, G. Rose, H. Schomberg, B. Schreiber, Performance of image intensifier equipped X-Ray systems in three dimensional imaging, *Proc Computer Assisted Radiology*, 10<sup>th</sup> International Congress and Exhibition, London, 187-192 (2003).

25. V. Rasche, B. Schreiber, J. N. Noordhoek, P. van de Haar, D. Schaefer, J. Wiegert, Comparison of Flat Panel Detectors and Image Intensifiers for Volume Imaging on Interventional C-Are Systems, *RSNA, 83rd Scientific Session* (2003).

26. H. Schomberg, Image Reconstruction from Truncated Cone-Beam Projections, *Proc 2004 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Macro to Nano*, 575-578 (2004).

27. H. Schomberg, Complete Source Trajectories for C-Arm Systems and a Method for Coping with Truncated Cone-Beam Projections, *Proc 6<sup>th</sup> International Meeting on Fully 3D Image Reconstruction in Radiology and Nuclear Medicine*, 221-224 (2001).

28. J. Wiegert, M. Bertram, D. Schaefer, N. Conrads, J. Timmer, T. Aach, G. Rose, Performance of standard fluoroscopy antiscatter grids in flat-detector-based Cone-Beam CT, *Proc SPJE Medical imaging, Physics of Medical imaging*, Vol. 5368, 67-78 (2004).

29. J. Lissauskas, M. Ferencik, F. Moselewski, S. Houser, R. Gupta, R. Chan, Morphologic Measurements of ex-Vivo Coronary Arteries from High-Resolution Volume CT, *RSNA* (2004).

30. T. van Walsum, E. B. van de Kraats, B. Carelsen, S. N. Boon, N. J. Noordhoek, W. J. Niessen, Accuracy of Navigation on 3DRX Data Acquired with a Mobile Propeller C-Arm, *Proc 4<sup>th</sup> Annual Meeting of Computer Assisted Orthopedic Surgery*, 22-23 (2004).

31. B. Carelsen, N. H. Bakker, S. N. Boon, W. J. Fokkens, N. J. M. Freeling, N. J. Noordhoek, Mobile 3D rotational X-ray: comparison with CT in sinus surgery, *Medica Mundi* 48 (3), 4-10 (2004).

## الفصل السادس

### تصوير الأوعية التاجية بالرنين المغناطيسي سمات المنهجيات

بيتر بورنرت، كاي نيركيه، داي جنسن

شركة بحوث فيليبس، هامبورغ، ألمانيا

Peter Börnert, Kay Nehrke, Dye Jensen

*Philips Research, Hamburg, Germany*

#### ملخص

يقدم هذا الفصل نظرة إجمالية مختصرة إلى التطورات الأخيرة في تصوير الأوعية التاجية بالرنين المغناطيسي. ولمواكبة المشكلة الكبرى للحركة القلبية والتنفسية، نناقش تقنيات تصحيح أثر الحركة وطرائق ملائمة لأخذ عينات البيانات تقوم على تكنولوجيا عتاديات متقدمة، ونقدم أمثلة عن بيانات هذه التقنية.

#### 1. تقديم

تقول منظمة الصحة العالمية إن مرض الشريان التاجي هو المرض الرئيسي في الحضارة الغربية، برغم التحسينات الأخيرة التي طرأت على تكنولوجيا التشخيص والمسعى الهائلة المبذولة على الوقاية منه. وأكثر التقنيات وثوقية لتشخيص هذا المرض

هو تصوير الأوعية التاجية بالأشعة السينية الذي يتضمن إجراء قسطرة للمريض مع الحقن بهادة تباين مُيؤدة. وفي كل سنة يُجرى ما يصل إلى مليون إجراء تشخيصي قائم على الأشعة السينية في أوروبا والولايات المتحدة، إلا أن 40% فقط ممن يُفحصون يعانون فعلاً من مرض حقيقي<sup>(1)</sup>. ونظراً إلى مخاطر الإجراءات المتعددة وما يقترن بها من تكاليف عالية، يمكن لطرائق التشخيص البديلة أن تكون مفضلة على الدخول إلى مخبر القسطرة، أو بوصفها تقنية متابعية آمنة للتحكم بالإجراءات الملائمة لإعادة ترميم الأوعية.

وقد أصبح التصوير بالرنين المغناطيسي طريقة تصوير تشخيصي راسخة تتصف بتباين نُسج رخوة ممتاز، ولها تطبيقات هامة في تشخيص الأوعية القلبية<sup>(2)</sup>. وهي خصبة جداً من حيث توفيرها لبيانات تباين كثيرة وتمكينها من رؤية شكل القلب وتقييم الوظيفة القلبية وإرواء عضلة القلب وموت الخلايا المحلي، وتقدير تصلب الشرايين.

وقد بُذلت مساع كبيرة على تطوير تصوير الأوعية التاجية بالرنين المغناطيسي الذي يمثل متطلباً أساسياً لتشخيص الأوعية القلبية القائم على الرنين المغناطيسي<sup>(3)</sup>. وخلافاً لتصوير الأوعية التاجية بالأشعة السينية، فإن الـ CMRA لا يعرض المريض وطبيب القلب للأشعة المؤينة، ولا يتضمن استعمال مواد تباين ميؤدة. إلا أن الـ CMR يبقى منطقياً على تحد تقني برغم التطورات الكثيرة التي حصلت خلال العقد الماضي. فتقنية الرنين المغناطيسي تتطلب مدة تصوير طويلة مقارنة بالأشعة السينية، وهذا ما يجعل الـ CMRA عرضة لكل أنواع تشوهات الحركة. يُضاف إلى ذلك أن الميز المكاني، الذي وصل إلى حيز ما دون المليمتر، ليس عالياً كميز الأشعة السينية.

لذا ثمة حاجة إلى كثير من البحث لتجاوز المثالب التقنية وتوفير بيانات ثلاثية الأبعاد ذات ميز أعلى لشجرة الشريان التاجي.

يُعتبر التعويض عن الحركة القلبية والتنفسية عنصراً جوهرياً في الـ CMRA، ولذا سوف نناقش في هذا الفصل التطورات المنهجية لمعالجة مشكلة الحركة تلك. إن التحكم بواسطة إشارة كهرباء القلب والمزامنة المتطورة بالحركة التنفسية يمكّنان من تجميد الحركة إلى حد بعيد على حساب إطالة مدة المسح. وبغية زيادة جودة الصورة و/ أو تقصير مدة المسح، ابتكرت تقنيات تعويض عن الحركة قائمة على نماذج حركة موجهة بواسطة مستكشف [مبحر] (Navigator) في الزمن الحقيقي.

وتتصف سلسلة التصوير بالرنين المغناطيسي نفسها أيضاً بإمكانية جيدة لمزيد من تقليص الحساسية للحركة. وعلى وجه الخصوص، ثمة طرائق معينة لأخذ العينات في فضاء العينات المؤقت k ملائمة لتوفير تلك السمة.

لقد استعملت في البداية تقنيات تصوير ثلاثية الأبعاد ورقيقة الشريحة ومضاعفة الميل لرؤية الجزء القريب حتى المتوسط من شجرة الشريان التاجي، أما الآن فيكتسب الـ CMRA الكامل الثلاثي الأبعاد مزيداً من الاهتمام. وسوف تكون مزايا هذا النوع من التصوير ومثالبه الموضوع الثالث في هذا الفصل.

## 2. الحركة

يتطلب الـ CMRA ميزاً مكانياً وزمنياً عاليين. وتتطلب شدة الإشارة المغناطيسية في الرنين المغناطيسي مقايضة بين مدة القياس ونسبة الإشارة إلى الضجيج والميز المكاني. وتتجاوز مدة القياس عادة عدة دقائق، وهذا ما يجعل المسح عرضة إلى جميع أنواع حركة المريض الوظيفية والجسدية. والتداعيات السيئة للحركة في الـ MRI مشابهة لتلك التي تحصل في التصوير الفوتوغرافي، حيث يحصل غشاوة سيئة في الصورة إذا تحرك الجسم الذي يجري تصويره أثناء التقاط الصورة.

إن الحركة الرئيسية التي سوف ننظر فيها هنا هي تلك الناتجة عن تراكب الحركة القلبية والحركة التنفسية. وكلاهما تمثلان حركة ثلاثية الأبعاد على الـ CMRA أن يتعامل معها. وفي المقاطع التالية، سوف نناقش تقنيات تصحيح آثارهما والتعويض عنها.

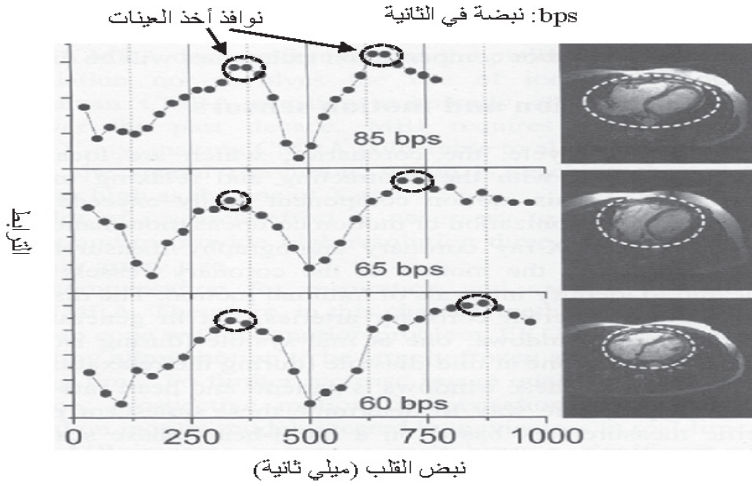
### 1.2 الحركة القلبية ومحسّات الحركة

أثناء نبض القلب، تتحرك الشجرة التاجية المتوضعة فوق النخاب (جلدة القلب) مع توسع وتقلص عضلة القلب. بإهمال حركة التنفس، تتجاوز مركبة الحركة هذه بسهولة مقاس الوعاء الدموي جاعلة المزامنة أو التعويض عن الحركة أمراً إلزامياً.

لقد استعمل تصوير القلب بالرنين المغناطيسي<sup>(4)(5)(6)</sup> وتصوير الأوعية التاجية بالأشعة السينية بغية دراسة حركة الأوعية التاجية أثناء نبض القلب وتحديد فترات الحركة الأصغر. وتتصف انزياحات الشرايين التاجية المختلفة بأنها متغيرة، لكن على وجه العموم ثمة نافذتين ممكنتين لأخذ العينات: واحدة في منتصف الانقباض (أثناء



الارتخاء المتناحي حجمياً)، والثانية في منتصف الانبساط (أثناء فترة استرخاء القلب). وتوقيت هاتين النافذتين تابع للمريض ولوتيرة نبض قلبه. لذا فإن أكثر الطرائق ملاءمة لتحديد هاتين اللحظتين الهادئتين هي إجراء مسح متعدد لنبض القلب بعد توقف المريض عن التنفس مرة واحدة ولفترة قصيرة<sup>6</sup>. وباستعمال معالجة الصورة، يمكن استخراج أنماط الحركة القلبية، ويمكن الحصول على اللحظات المطلوبة آلياً<sup>(7)</sup>. وهذه الطريقة مبيّنة في الشكل 1-6.



الشكل 1-6: حركة القلب ونوافذ أخذ العينات القلبية. أثناء النبض، يتحرك القلب باستمرار. ولإيجاد نافذة أخذ العينات الأمثلية آلياً، يُحدّد الترابط في بيانات شريحة رنين مغناطيسي واحدة تُحصّل أثناء توقف قصير عن التنفس. تمثل قيم المنحني العظمى فترات الحركة القليلة، وتُستعمل كنافذة لتحصيل بيانات القلب. تعود البيانات المبيّنة هنا إلى ثلاثة متطوعين. وتمثل كل نقطة صورةً أخذت أثناء المسح. وتتطابق النوافذ المحددة آلياً مع تلك المنتقاة يدوياً (الدوائر) بالفحص البصري لصور المسح.

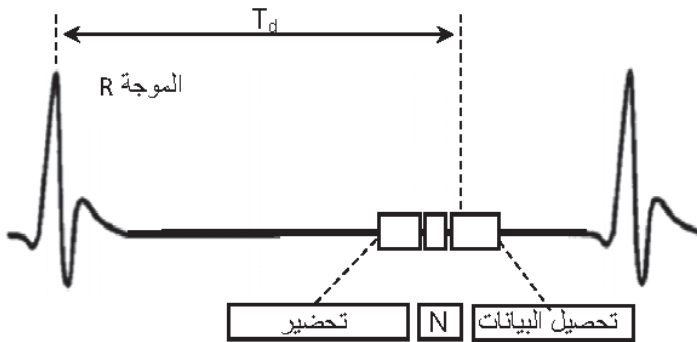
يمكن استعمال كلا نافذتي التحصيل القلبي المثلتين في ذرى المنحنيات في الشكل 1-6 لتحصيل البيانات في الممارسة العيادية الفعلية، ويوصي بعض الباحثين استعمال النافذتين في نفس الوقت<sup>(8)</sup> بغية زيادة كفاءة المسح. لكن وفي معظم فحوصات المرضى، يُفضّل التحصيل في نافذة الانبساط. أما في حالة المرضى ذوي وتائر نبض القلب العالية، أو الذين يعانون من اضطرابات شديدة في وتيرة نبض القلب، فيمكن لنافذة في منتصف الانقباض أن تعطي صورة أفضل جودة.

يجب الانتباه أيضاً إلى أن طول مدة نافذة التحصيل القلبي محدود بالحركة القلبية

(انظر الشكل 6-1). وقد وُجد عملياً في المرضى أن المدة التي تساوي 80-90 ميلي ثانية تُعتبر تسوية مقبولة<sup>(9)</sup>. أما النوافذ التي هي أطول فيمكن أن تؤدي إلى غشاوة في الصورة.

ولمزامنة تحصيل بيانات الرنين المغناطيسي مع حركة القلب، يُستعمل القدح بإشارة كهرباء القلب، وهذا يعتمد من حيث المبدأ على كشف مجموعة الإشارات QRS. لكن مفعول التغيرات المغناطيسية المائية، وفصل ووصل وشائع التدرُّج المغناطيسي، ونبضات التردد الراديوي المستعملة في الـ MRI تخرب الجهود الكهربائية المقاسة. لذا فإن عينات إشارة كهرباء القلب التي تُحصَل في ماسح الرنين المغناطيسي ليست ذات قيمة تشخيصية. فخوارزميات التقييم البسيطة المستعملة لكشف مجموعة الـ QRS غالباً ما تخفق، وهذا ما يجعل قَدح الإشارات القلبية صعباً. إلا أنه بعد ظهور تخطيط كهرباء القلب الشعاعي المتعدد الأبعاد<sup>(10)</sup>، غداً كشف الموجة R عالي الوثوقية (قريب من 100%) حتى عند شدات الحقل الكبيرة جداً.

تُستعمل الموجة R الملتقطه نقطة مرجعية ضمن الدورة القلبية الراهنة. فبافتراض وتيرة نبض ثابتة، يُنتقى الطور القلبي الموافق من خلال تأخير ملائم، ويُسمح بتحصيل بيانات الرنين المغناطيسي (انظر الشكل 6-2). وتُحصَل البيانات عادة في منتصف/ نهاية الانبساط البعيدين جداً عن قمة الموجة R. وهذا يجعل التصوير بالرنين المغناطيسي عرضة للاضطرابات الطفيفة التي تحصل في نبض القلب والتي تؤدي إلى تراكم نبضات القلب المتتالية، ومن ثم إلى نشوء غشاوة في الصورة. لذا تُستعمل<sup>(11)</sup> خوارزميات ترشيح اضطرابات النبض المتقدمة<sup>(12)</sup> أو الضبط في الزمن الحقيقي في هذه الحالة.



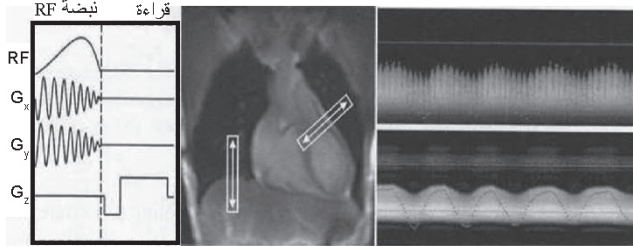
الشكل 6-2: تمثيل بياني لتسلسل عملية الـ CMRA. يبدأ تحصيل البيانات بالقدح بإشارة كهرباء القلب بعد تأخير  $T_d$  تابع لوتيرة نبض القلب. وقبل تحصيل البيانات، تُحصَر مغنطة طولانية بغية

تعظيم تباين الصورة. ويوضع مستكشف N لتحسس الحركة التنفسية، وتصحيح أثر الحركة المطلوب.

واعتماداً على المزامنة القلبية لإجراءات أخذ عينات البيانات، يمكن رسم لبنات البناء الأساسية لتسلسل عملية الـ CMRA وفق المين في الشكل 6-2. إلا أن هذا لا يمكن من أخذ عينات إلا لمجموعة جزئية من البيانات اللازمة لإعادة تركيب صورة رنين مغناطيسي كاملة. لذا يجب تكرار هذا التسلسل عدة مرات، وهذا ما جعل تحصيل البيانات عرضة لتأثيرات التنفس.

## 2.2 الحركة التنفسية ومحسّات الحركة

يُعتبر التنفس عملية معقدة إلى حد ما، فهو يتضمن عدداً كبيراً من مجموعات العضلات المختلفة<sup>(13)</sup>. وأثناء التنفس، يصل توسع الحجاب الحاجز إلى نحو 30 سنتيمتر. وتؤدي هذه الحركة إلى حدوث غشاوة وظلال في الصورة إذا لم يُجرَّ تصحيح لها. ولتجاوز هذه المشكلة، ابتكرت تقنيات لإيقاف التنفس<sup>(14)</sup>. أما مشكلة تلك التقنيات الرئيسية فهي راحة المريض واستقراره. لذا تُفصّل تقنيات التنفس غير المقيّد التي تقلل من إقلاق راحة المريض، ومن الحاجة إلى تعاون فعال من قبله.



الشكل 6-3: حزمة استكشاف قلبية الشكل وتطبيقاتها: سلسلة نبضات استكشاف باستعمال نبضة تردد راديوي للإثارة الانتقائية الثنائية الأبعاد للمغنطة على طول حيز له شكل الحزمة، وتُقرأ باستعمال الصدى المتدرج على طول اتجاه الحزمة. بذلك تتوفر معلومات جزئية وحيدة البعد لمراقبة سطوح الأنسجة المشتركة. وقد وُضعت المستكشفات على نصف الحجاب الحاجز الأيمن وعلى القلب، ورُسمت الأشكال المستكشفة المقاسة كتوابع للزمن (أعلى وأسفل اليمين). ويُري المستكشف القلبي (الرسم اليميني العلوي) بوضوح تراكب الحركتين القلبية والتنفسية. وتشير النقاط الحمراء إلى انزياحات اشتتقت بواسطة خوارزمية تخمين واستعملت لتوجيه عملية تحصيل بيانات الرنين المغناطيسي. وتمثل  $G_x$  و  $G_y$  و  $G_z$  تدرجات الحقل، وتشير RF إلى تردد الإشارة الراديوي. وتعني القراءة تحصيل بيانات الرنين المغناطيسي.

بغية مراقبة الحركة التنفسية، كانت تُستعمل في السابق أحزمة أو وسائد ضغط، إلا أنه استُعيض عنها بمستكشفات أكثر وثوقية<sup>(15)(16)</sup> تسمح بقياس حركة العضو موضوع الاهتمام. ومستكشفات الرنين المغناطيسي هي أدوات قياس ثانوية وحيدة البعد تعمل بالرنين المغناطيسي وتستطيع استشعار موضع عضو ما بميز مكاني عالٍ<sup>(13)</sup>. ويُرى الشكل 3-6 مبدأها الأساسي.

وفي معظم التطبيقات، يُراقب موضع نصف الحجاب الحاجز الأيمن عند سطح التقاء الرئة مع الكبد. وأثناء المسح، يُحدّد الانزياح بالنسبة إلى موضع مرجعي مخزن سلفاً. ويمكن استعمال هذه المعلومات لاتخاذ قرار رفض أو قبول البيانات المحصلة في الزمن الحقيقي<sup>(17)</sup>. وتُستعمل في إجراءات مزامنة الحركة تلك عادة نافذة قبول مقاسها عدة ميليمترات. وهذا يمكّن من تجميد تحصيل البيانات حتى نهاية خروج الهواء من الرئة، وهي أكثر الحالات قابلية للتكرار في الحركة التنفسية. ويجب أن يكون تطبيق سلسلة الاستكشاف المبينة في الشكل 3-6 قريباً زمنياً من تحصيل بيانات الرنين المغناطيسي، وذلك لتعظيم دقة معلومات الحركة المستعملة في قرار قبول البيانات<sup>(18)</sup>. ويمكن تحقيق مزامنة الحركة أيضاً إما ارتجاعياً<sup>(19)</sup> أثناء إعادة تركيب الصورة، أو استباقياً<sup>(20)</sup>، وهذا ما يمكّن من تصحيح وضعية الشريحة أثناء المسح.

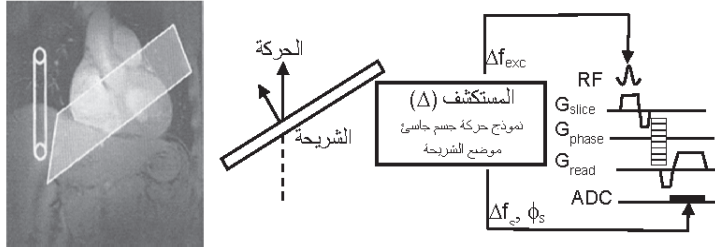
وإلى جانب خوارزمية القبول والرفض البسيطة، جرى تطوير خوارزميات مزامنة استباقية للحركة أكثر تعقيداً، وذلك لتجميد الحركة التنفسية في البيانات النهائية. ومنها خوارزمية تلاشي التباين<sup>(21)</sup> ((Diminishing Variance Algorithm (DVA)) التي تقوم بتبئير ذاتي آلي أثناء طور تحصيل البيانات، وطريقة مزامنة الحركة المتكيفة مع الحركة<sup>(22)</sup> ((Motion Adapted Gating Approach) (MAG)) التي تستعمل تابعاً لمزامنة الحركة يعتمد على فضاء العينات المؤقت k بغية تحسين كفاءة المسح، وخوارزمية لترتيب الطور مع انتقاء متكيف للنافذة<sup>(23)</sup> ((Phase Ordering With Adapted Window Selection (PAWS)) Algorithm) تقوم بمزامنة الحركة بنوافذ مزامنة متعددة عندما يعاد تركيب الصورة من بيانات نافذة المزامنة التي يكون أخذ عيناتها قد انتهى أولاً.

تعمل كل تلك الخوارزميات آلياً، وهي تتسم ببعض إمكانات التعايش مع مشكلة انزياح الحجاب الحاجز<sup>(24)(25)</sup>، وهي مشكلة حقيقية في عمليات المسح المزامنة مع الحركة تستمر مدة طويلة، حيث يجب تحديد نافذة قبول في بداية المسح يمكن أن تكون خاطئة في النهاية، وهذا ما يؤدي إلى انخفاض كبير في كفاءة المسح.

وعموماً، تعتمد كفاءة المسح الكلية على حجم نافذة مزامنة الحركة. في حالة النوافذ الشائعة التي تساوي 3-5 ميليمتر، تتغير كفاءة مزامنة الحركة الناتجة بين (3) 30-50%.

## 1.2.2 التعويض الاستباقي عن الحركة التنفسية

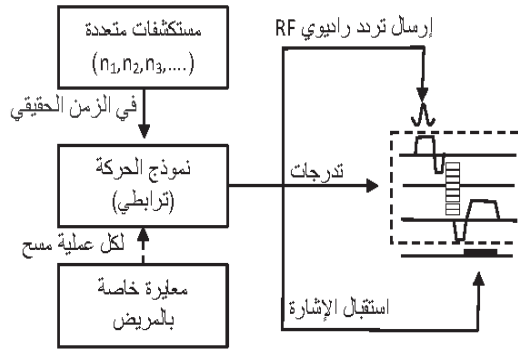
تُحَلَّف تقنيات مزامنة الحركة المذكورة آنفاً حركة متبقية ملحوظة في البيانات المقاسة. على سبيل المثال، في حالة نافذة مزامنة عرضها 5 ميليمتر، يكون التغير المكاني المتبقي أكبر من قطر الشريان التاجي. لذا ثمة حاجة إلى إجراءات إضافية لتحسين البيانات وتصحيحها. ومرة أخرى، يمكن استعمال معلومات الاستكشاف لهذا التصحيح، ويمكن استعمال نموذج حركة جسم جاسئ وحيد البعد لهذا الغرض. وفيه تُفترض علاقة خطية ثابتة مستقلة عن المريض بين موضعي الحجاب الحاجز والقلب بالنسبة إلى الرأس والقدمين<sup>(26)</sup>. وهذا يسمح بتعقب استباقي للشريحة ويضمن إثارة نفس الجزء من الجسم وقياسه في كل تجربة جزئية<sup>(27)</sup>. لذا، واعتماداً على نموذج حركة جسم جاسئ بسيط من هذا النوع، من الممكن تصحيح مكوني الحركة في المسطح وعبر المسطح استباقياً في الزمن الحقيقي<sup>(28)</sup>. وهذا مبيّن في الشكل 4-6. وتُعدّل ترددات الإرسال والاستقبال الموافقة وأطوار عناصر السلسلة اللاحقة فوراً بغية تكييف عملية تحصيل البيانات. ومع أن هذه الطريقة تحتاج إلى عتاد متخصص، إلا أنها تتسم بمزايا كبيرة مقارنة بطريقة تصحيح الحركة ارتجاعياً.



الشكل 4-6: تصحيح استباقي لحركة الجسم الجاسئ (إزاحة). يُجَلِّس انزياح الحجاب الحاجز (Δ) المقاس باستعمال المستكشف إلى مكون في المسطح وآخر عبره. ويُعوّض عن المكون العابر للمسطح بانزياح ترددي ملائم أثناء إشارة الإثارة. ويُعوّض عن مكونات المسطح أثناء استقبال الإشارة بتغيير تردد عكس التضمين وطوره. وتمثل الـ  $G_i$  التدرجات الموافقة لسلسلة التصوير بالرنين المغنطيسي.

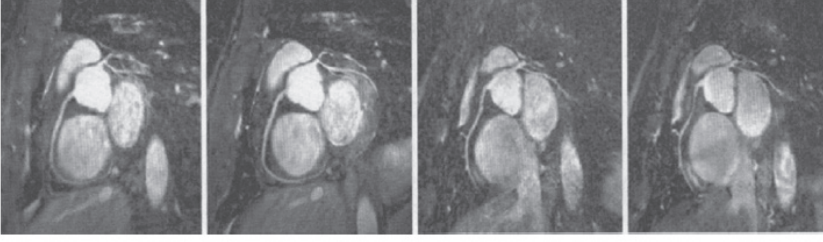
إن المحددات الرئيسية لطريقة تعقب الشريحة القائمة على مستكشفات الحجاب

الحاجز هي الاقتصار على الانزياح الوحيد البعد، والترابط المحدود بين حركة الحجاب الحاجز وحركة القلب، وعدم الأخذ في الحسبان لخصوصية المريض. إلا أنه ابتُكرت أخيراً نماذج ترابطية معقدة، تُعاير وفقاً للمريض وتقوم على مستكشفات متعددة من أجل التصحيح الاستباقي للحركة<sup>(29)</sup>. ويأخذ نموذج الحركة الترابطية في الحسبان حركات أكثر تعقيداً، مثل الإزاحة الثلاثية الأبعاد والدوران والقص والامتطاط<sup>(30)</sup> Stretching. ولاستيعاب درجات حرية كافية يوفرها النموذج الترابطي، تُجرى عملية معايرة مختصة على المريض<sup>(31)</sup>. وجوهر هذا التصحيح الاستباقي هو نموذج الحركة الممين في الشكل 5-6. ويُقاد النموذج بواسطة عدة مستكشفات للسماح بتحديث أسرع لموسطات النموذج. وتوضع المستكشفات في مواضع تشريحية مختلفة (الحجاب الحاجز، الصدر، الجدار البطني، القلب) بغية تحسين الترابط بين قياسات المستكشفات والحركة التنفسية الفعلية.



الشكل 5-6: مخطط لطريقة تصحيح استباقي للحركة خاص بالمريض. تقود عدة مستكشفات في الزمن الحقيقي نمذجة الحركة الترابطية التي كُيِّتت تبعاً للمريض في عملية معايرة سابقة. ويُجرى التصحيح الاستباقي لموسطات الجسم في الرنين المغنطيسي بتحويل خطي لمنظومة إحداثيات التدرج تضمين وعكس تضمين إشارة التردد الراديوي المرسل والمستقبل. وهذا يمكن من التعويض عن الحركات الترابطية، ومنها الإزاحة والدوران والقص والامتصاص في الفضاء الثلاثي الأبعاد.

وتسمح هذه التحسينات بتوسيع نافذة مزامنة الحركة، ومن ثم بزيادة كفاءة المسح مع الحفاظ على جودة الصورة<sup>(32)</sup>. وبذلك يمكن تقليص مدة التصوير الكلية في هذا النوع من المسح بغية زيادة راحة المريض. ويُري الشكل 6-6 نتائج المسح.



الشكل 6-6: تصوير أوعية تاجية مع تنفس حر. صور معادة الصياغة للشريان التاجي الأيمن ملتقطة بالتصوير الثلاثي الأبعاد الديكارتى (الأولى والثانية من اليسار) والقطري (الثالثة والرابعة) لشخصين متطوعين. استعملت طريقتان مختلفتان للتعويض عن الحركة في المجموعتين: نافذة مزامنة للحركة عرضها 20 ميليمتر مع تصحيح استباقي قائم على نموذج حركة ترابطية معايير (الأولى والثالثة)، ونافذة مزامنة للحركة عرضها 5 ميليمتر مع تعقب للشريحة (الثانية والرابعة). وباستعمال طريقة تصحيح ترابطية ذات نافذة عرضها يساوي 20 ميليمتر، جرى تقليص مدد المسح إلى دقيقتين.

وخلافاً لتصحيح الحركة الاستباقي، تُستعمل تقنيات<sup>(33)</sup> التصحيح الارتجاعي بعد تحصيل البيانات<sup>(33)(34)</sup>، وهذا ما يحد من استعمالها كثيراً. فالعيب الرئيسي فيها هو عدم إمكان تعقب الشريحة. وهذا ما يزيد من احتمال عدم إثارة البنى التشريحية موضوع الاهتمام، وما ينجم عن ذلك من تشويه شديد للصورة.

### 3. سلسلة التصوير بالرنين المغناطيسي

تشتمل سلسلة الـ MRI، التي تُزامن مع إشارة كهرباء القلب وتُخضع إلى التصحيح، على جزء لتحضير المغناطة وجزء لأخذ العينات (انظر الشكل 6-2). أما مدة أخذ العينات فليست محدودة بالحركة القلبية فقط، بل بعمر التباين الذي تولّده عملية تحضير المغناطة أيضاً.

#### 1.3 معالجة التباين

نتيجة لمدتي الاسترخاء  $T_1$  و  $T_2$  المعتمدين على نوع النسيج، وللتركيب الكيميائي (خاصة الدهن) والموسطات الأخرى ذات الصلة بالرنين المغناطيسي (ومن أمثلتها كثافة البروتونات وانتشارها وتدققها.. إلخ)، تُمكن معالجة تباين صورة الرنين المغناطيسي بتنوع ومرونة كبيرين لمصلحة التشخيص. وأكثر الطرائق شيوعاً لذلك هي تحضير المغناطة الطولانية قبل أخذ العينات بوقت قصير.

وأحد التحضيرات الأساسية هو كبت إشارة الدهون، لأن الشرايين التاجية محتضنة ضمن دهن نخاعي<sup>(14)</sup>. وبكبت إشارة الدهن، يمكن تعزيز التباين بين تجميعة الدم التاجي (Coronary Blood Pool) والنسيج المحيط بها<sup>(36)(37)</sup>. ويتحقق كبت إشارة الدهن إما بتصغير مغناطة الدهن الطولانية أثناء أخذ عينات بيانات الفضاء المكاني المؤقت k في لبنة البيانات المحصلة فيما بعد، أو بتطبيق نبضة إثارة راديوية مكانية<sup>(38)</sup>. إلا أن الحل الأخير مقتصر على سلاسل رنين مغناطيسي مختارة<sup>(39)</sup>.

ولتعزيز التباين بين عضلة القلب والدم الشرياني في الأوعية التاجية، تُطبَّق سلسلة<sup>(40)(41)</sup> نبضات أولية محضرة في الفترة  $T_2$ . ونظراً لتغيرات  $T_2$ ، تتغير نسبة المغناطة الطولانية للدم الشرياني وعضلة القلب. ويُقلص هذا التحضير أيضاً شدة إشارة الدم الوريدي المنزوع الأكسجين الموجود في الأوردة التاجية، وهذا يسهل تحديد الوعاء الدموي في الصور النهائية.

ويمكن أيضاً إجراء تشبُّع أولي محلي للإشارة باستعمال إثارة انتقائية شرائحية، ويتبع ذلك إزاحة طورية للإشارة قائمة على التدرج، بغية كبت مكونات الإشارة القوية من جدار الصدر الأمامي. لذا يمكن تصغير تشوهات الحركة التنفسية المتكونة في جدار الصدر الأمامي، ويمكن تقليص الإشارة غير المرغوب فيها المرتدة من خارج حقل الرؤية.

وتُكرَّس معالجة التباين التي نوقشت آنفاً بمعظمها لـ CMRA الدم الفاتح الذي أبدى إمكانات كبيرة للتقدير غير المتعدي لأمراض أجواف الشرايين التاجية<sup>(42)</sup>. إلا أن غالبية الأعراض التاجية الخطرة تحصل في مواقع التضيق المعيقة للتدفق<sup>(43)</sup>. وقد جرى مؤخراً تطوير تقنيات<sup>(44)</sup> تصوير للدم الغامق بغية تصوير جدران ولويحات الأوعية التاجية بالرنين المغناطيسي<sup>(44)(45)(46)</sup>. ولهذا الغرض عدل تحضير المغناطة المبينة في الشكل 2-6 باستعمال طرائق استعادة شاملة لعكس المغناطة مع إعادة عكس محلية بغية تصفير مغناطة التجويف الدموي وترك الإشارة في الجدار التاجي دون أي تأثير فيها تقريباً. وهذه التحضيرات، مقترنة بأخذ عينات ملائم، تسمح بتقييم مباشر لسماكة الجدار ورؤية لويحات العصيدة الدموية المحلية.

يُضاف إلى ذلك أن تسلسل التصوير نفسه ينطوي أيضاً على إمكانية كبيرة لاستمثال تباين الصورة ونسبة الإشارة إلى الضجيج. فمن ضمن التثقيب المعتاد ب  $T1$  و  $T2$ ، الذي يتحقق بسلاسل صدى تدويم المغناطة أو صدى التدرج، لاقت سلاسل الحالة المستقرة

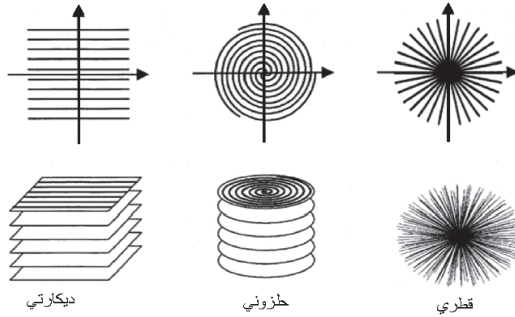


كثيراً من الاهتمام مؤخراً<sup>(47)</sup>. ويمثل<sup>(48)</sup> صدى الحقل السريع المتوازن (BFFE) والتصوير السريع ذو الحالة المستمرة المتقدمة (FISP) أهم التقنيات المرشحة للـ CMRA. فهذه السلسلة ذات الكفاءة العالية زمنياً تولّد تباين  $T_2/T_1$  ذا نسبة إشارة إلى ضجيج عالية جداً للدم الجوي الذي سوف يجري تصويره.

### 2.3 طرائق أخذ عينات في الفضاء المؤقت $k$

والجزء الثاني والهام جداً من السلسلة هو دور أخذ العينات الفعلي. فإلى جانب الإجراءات المختلفة للتعويض عن الحركة المذكورة آنفاً، يؤثر أخذ عينات الرنين المغناطيسي، المستعمل لتحصيل البيانات، في الحساسية، ومن ثم في جودة الصورة. وتُجرى عملية أخذ عينات الرنين المغناطيسي ضمن ما يسمى بفضاء العينات المؤقت الذي تصف طريقة أخذ العينات فيه كيفية الانتقال عبر فضاء البيانات المقاسة.

إن طرائق المسح الديكارتية هي أكثر الطرائق شيوعاً في التصوير بالرنين المغناطيسي بسبب متطلباتها القليلة من ناحية المنظومة وتركيب الصورة. وهي عموماً بسيطة جداً، وقوية إلى حد ما. ووفقاً للمبين في الشكل 6-7، تُؤخذ عينات بيانات الفضاء المؤقت بطريقة متجانسة تلائم حتى أنماط أخذ العينات الثلاثية الأبعاد. ويمكن إعادة تركيب الصورة من بيانات الفضاء المؤقت المقاسة بكفاءة عالية.

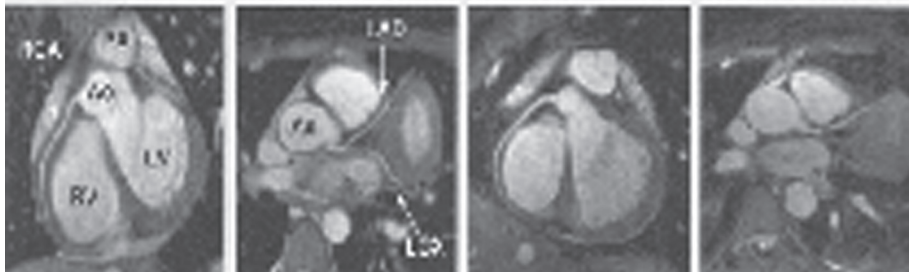


الشكل 6-7: تمثيل بياني لطرائق أخذ العينات الديكارتية والحلزونية والقطرية في الفضاء المؤقت  $k$ . يُري الصف العلوي طرائق ثنائية الأبعاد، ويُري الصف السفلي أشكالاً منتقاة ثلاثية الأبعاد (ديكارتية، وكدسة من حلزونية، وقطريات ثلاثية الأبعاد).

وفي المقابل، توافر الطرائق غير الديكارتية في الفضاء المؤقت بعض المزايا بسبب السمات الخاصة التي تتصف بها. على سبيل المثال، تأخذ الطريقة الحلزونية العينات في

الفضاء المؤقت بكفاءة زمنية عالية جداً، وهي منيعة على تأثيرات الجريان والحركة<sup>(49)</sup>. وهي تسمح بفترات صدى فعالة قصيرة جداً وتعطي نسبة إشارة إلى ضجيج عالية في واحدة الزمن<sup>(50)</sup>. إلا أن الطريقة الحلزونية تعاني من حساسية تجاه انزياح تردد الرنين الذي يمكن أن ينتج عن عدم تجانس محلي في الحقل الرئيسي، أو بسبب انزياح كيميائي. ولتحقيق ميز مكاني في الأبعاد الثلاثة، تُفضل طريقة كدسة الحلزونية<sup>(51)</sup> التي يُستعمل فيها ترميز الطور العادي للترميز المكاني في اتجاه اختيار الشريحة.

ويُعتبر التصوير القطري طريقة مرشحة أخرى لأخذ عينات الإشارة (الشكل 6-7). وتشتهر هذه الطريقة بانخفاض حساسيتها للحركة<sup>(52)</sup>، ولذا تُغري بمرآبتها مع السلاسل التي من نوع صدى الحقل السريع المتوازن (Balanced Fast Field Echo) (BFFE). وتعطي سلاسل الحالة المستقرة الحديثة والمنيعة تلك نسبة إشارة إلى ضجيج عالية<sup>(53)</sup>. ويمكن توسيع أخذ العينات القطري إلى الأبعاد الثلاثة باستعمال نفس الأفكار المذكورة في حالة أخذ العينات حلزونية، أي باستعمال كدسة نجمية. ويمكن أخذ العينات القطري الثلاثي الأبعاد المين في الشكل 6-7 من أخذ عينات للقلب برتمه أو لجزء منه (البطين مثلاً) بسهولة. وتتصف هذه الطريقة بمناعة عالية إزاء الحركة، إلا أنها تؤدي إلى انخفاض طفيف في نسبة الإشارة إلى الضجيج مقارنة بالطريقة الديكارتية ذات مدة القياس الكلية نفسها<sup>(54)</sup>.



الشكل 6-8: صور أوعية تاجية بالرنين المغنطيسي بشكلها النهائي لأشخاص مختلفين باستعمال تقنيات تنفس حرثلاثية الأبعاد. إن منتصف الشريان التاجي الأيمن RCA، والشريان التاجي الأيمن القريب والرئيسي الأيسر LM، والنازل الأمامي الأيسر LAD، والأجزاء المنحنية LCX من الشريان مرئية بوضوح. وجرت الإشارة إلى بعض البنى التشريحية أيضاً. (RV: البطين الأيمن، LV: البطين الأيسر، Ao: الأهر، PA: الشريان الرئوي). وتمثل الصورتان اليساريتان مجموعة بيانات حُصّلت باستعمال طريقة الصدى المتدرج الديكارتية الثلاثية الأبعاد في فضاء مؤقت مجزأ. وتُري الصورتان اليمينيتان بيانات حُصّلت بطريقة تصوير حلزوني ثلاثية الأبعاد وحيدة الصفيحة البينية.

ويُرى الشكل 6-8 بعض الأمثلة المتقاة لتصوير أوعية تاجية بالرنين المغناطيسي بالطريقتين الديكارتية والحلزونية لمطوعين أصحاء.

وتوافر تقنيات المسح الديكارتية، التي هي أكثر حساسية للحركة بقليل، عدداً من السمات اللافتة أيضاً. فهي يمكن أن تُضم بسهولة إلى تقنيات تحويل فورييه النصفية<sup>(55)</sup> (Half Fourier) والتصوير المتوازي التي تمكّن من تقليص كبير في مدة المسح من دون الحاجة إلى إعادة تركيب معقد للصورة.

### 3.3 التصوير المتوازي لتسريع المسح

لاقى التصوير المتوازي اهتماماً كبيراً في السنوات القليلة الماضية، وسوف يكون له تأثير هام في طريقة المسح في المستقبل. وهو يقوم على فكرة أن الحساسيات المتغيرة مكانياً لعناصر الوشيعية الإفرادية التي تتألف منها مصفوفة الوشائع المستقبلية يمكن أن تُستعمل أنياً لترميز المعلومات المكانية أثناء استقبال الإشارة<sup>(56)(57)</sup>. ويمكن ترميز الإشارة هذا المتأصل في الطريقة من تقليص عدد خطوات ترميز الطور اللازمة عادة للتصوير بالرنين المغناطيسي. بذلك يحافظ تسريع المسح مع زيادة الميز المكاني على مدة المسح الكلية ثابتة.

يقوم التصوير المتوازي على تكنولوجيا مصفوفات الوشائع المستقلة طورياً<sup>(58)</sup> التي تساعد على تحسين نسبة الإشارة إلى الضجيج، ولذا طُبِّقت على الـ CMRA باكراً جداً<sup>(56)</sup>. تمكّن وشائع استقبال مستقلة متعددة، كل منها موصول مع مستقبل مستقل، من تقليل الضجيج إلى حده الأدنى في الإشارة المستقبلية التي يهيمن عليها الجسم نفسه، والتي لا يقيدتها إلا الحيز الحساس من الوشيعية. وقد طُوّرت خوارزميات مختلفة لدمج بيانات الوشائع المستقلة معاً والتعويض عن عدم التجانس المتبقي في الاستقبال<sup>(58)</sup>.

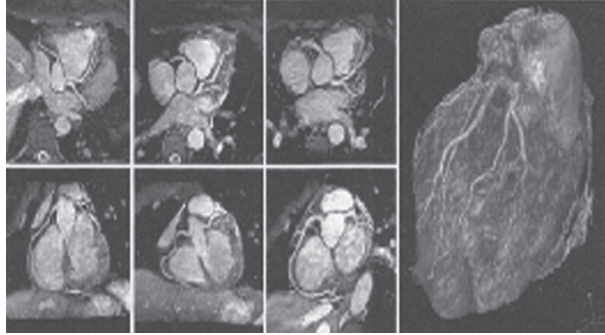
ويمكّن هذا المفهوم الأساسي من تحقيق مزيد من تسريع المسح بأخذ عينات من مجموعة عينات أكبر في فضاء العينات المؤقت من دون التأثير في جودة الصورة. ومع تطورات العتاديات الأخيرة، غدا التصوير المتوازي الكثيف عملياً، فهو تقنية واعدة جداً لمستقبل الـ CMRA.

### 4.3 القلب الكامل

إحدى المزايا الرئيسية للتصوير بالرنين المغناطيسي، مقارنة بطرائق التصوير الأخرى، إمكان قياس شرائح منفردة (ثنائية الأبعاد) أو حجوم ثلاثية الأبعاد رقيقة الطبقات باتجاهات اعتباطية مضاعفة الميل. ومعظم الدراسات الأخيرة تستعمل تقنيات

تصوير ثلاثية الأبعاد مضاعفة الميل رقيقة الطبقة موجهة حجمياً<sup>(59)</sup> لرؤية أجزاء من شجرة الشريان التاجي.

إلا أن تقنيات الـ CMRA القائمة على القلب برتمته عادت إلى الساحة مؤخراً، وهي تمكّن من تصوير كامل شجرة الشريان التاجي بعملية أخذ عينات واحدة<sup>(60)</sup>.



الشكل 6-9: صور أوعية تاجية ثلاثية الأبعاد للقلب بالكامل بالرنين المغناطيسي مع تنفس حر لثلاثة متطوعين (يسار الصف العلوي: الشريان التاجي الرئيسي الأيسر LM، والنازل الداخلي الأيسر LAD، والأجزاء المنحنية من الشريان. الصف السفلي: الشريان التاجي الأيمن RCA، الأجزاء المنحنية من الشريان. ويُرى إعادة تركيب للصورة معالج السطح، من مجموعة البيانات تلك، فرع الشريان التاجي الرئيسي الأيسر والنازل الداخلي الأيسر. وقد أُجريت القياسات باستعمال منظومة رنين مغناطيسي ذات 32 قناة وتسريع كلي للمسح بمقدار ست مرات، وهذا ما أعطى مدة مسح كلية تساوي 4 دقائق في أثناء تنفس حر.

وتوافر هذه الطرائق الجديدة مزايا عديدة مقارنة بطرائق الهجوم المستهدفة المعتادة<sup>(37)</sup> <sup>(59)</sup>. فالغطية الثلاثية الأبعاد تمكّن من إعادة تركيب مناظر اعتباطية، وتحسّن مساعي التخطيط المقلّصة من سهولة استعمال الـ CMRA. من ناحية أخرى، تؤدي مدة المسح الطويلة للقلب بكامله<sup>(60)</sup> (التي تصل حتى 20 دقيقة) إلى اعتماد متزايد على الحركة بسبب تغير وتيرة نبض القلب واضطرابات التنفس. لكن مع ظهور الجيل الجديد من مساحات الرنين المغناطيسي التي توافر عدداً كبيراً من قنوات الاستقبال، وما يقترن بها من وشائع استقبال، من الممكن زيادة نسبة الإشارة إلى الضجيج، وتسريع إجراءات التصوير إلى حد كبير عملياً. لذا يمكن لتصوير الأوعية التاجية بالرنين المغناطيسي للقلب بالكامل أن يصبح عملياً خلال توقف واحد عن التنفس<sup>(61)</sup>. ومع ذلك، ما زالت مدة التوقف عن النفس المطلوب طويلة إلى حد ما، وليست ممكنة مع غالبية المرضى، إضافة إلى أن الميز المكاني محدود فيها.

وتستعمل في طرائق أخرى أقوى موجهة إلى قسم كبير من المرضى تكنولوجيا

متقدمة متعددة القنوات لتقنيات تنفس حر قائمة على المستكشفات. وتمكّن هذه الطرائق من تصوير القلب بالكامل بميز ونسبة إشارة إلى ضجيج كافيين في غضون بضعة دقائق، وهذا مقبول جداً من حيث سير العمل العيادي الطبي وراحة المريض (انظر الشكل 6-9).

#### 4. الخلاصة

تسمح التحسينات الأخيرة لتصحيح الحركة، والتطورات في تكنولوجيا تجهيزات المسح، بتصوير الأوعية التاجية بالرنين المغناطيسي خلال مدة قياس كلية قصيرة نسبياً، مع راحة قصوى للمريض، وقيمة تشخيصية عالية جداً. ويُتوقع مزيد من التطورات التقنية والطبية التي تقوي دور التصوير بالرنين المغناطيسي في حيّز القلب.

#### المراجع

1. M. J. Budoff, D. Georgiou, A. Brody, A. S. Agatston, J. Kennedy, C. Wolfkiel, W. Stanford, P. Shields, R. J. Lewis, W. R. Janowitz, S. Rich, B. H. Brundage, Ultrafast computed tomography as a diagnostic modality in the detection of coronary artery disease: a multicenter study, *Circulation* 93, 898-904 (1996).

2. W. J. Manning, D. J. Pennel, *Cardiovascular Magnetic Resonance*, (Churchill Livingstone, New York 2002).

3. W. Y. Kim, P. G. Danias, M. Stuber, S. D. Flamm, S. Plein, E. Nagel, S.E. Langerak, O. M. Weber, E. M. Pedersen, M. Schmidt, R.M. Botnar, W. J. Manning, Coronary magnetic resonance angiography for the detection of coronary stenoses, *N Engl J Med* 27 (345), 1863-1869 (2001).

4. D. K. Sodickson, M. L. Chuang, V. C. Khassgiwala, W. J. Manning, In-plane motion of the left and right coronary artery during the cardiac cycle. *Proceedings of the 5<sup>th</sup> Annual Meeting of ISMRM, Vancouver, Canada*, 910 (1997).

5. M. B. Hofman, S. A. Wickline, C. H. Lorenz, Quantification of in-plane motion of the coronary arteries during the cardiac cycle: implications for acquisition window duration for MR flow quantification, *J Magn Reson Imaging* 8, 568-576 (1998).

6. W. Y. Kim, M. Stuber, K. V. Kissinger, N. T. Andersen, W. J. Manning, R. M. Botnar, Impact of bulk cardiac motion on right coronary MR angiography and vessel wall imaging, *J Magn Reson Imaging* 14, 383-390 (2001).

7. C. Jahnke, I. Paetsch, K. Nehrke, B. Schnackenburg, R. Gebker, E.

Fleck, E. Nagel, Rapid and complete coronary arterial tree visualization with magnetic resonance imaging: feasibility and diagnostic performance, *Eur Heart J*, (Jun 29, 2005).

8. D. Manke, P. Börnert, K. Nehrke, E. Nagel, O. Dossel, Accelerated coronary MRA by simultaneous acquisition of multiple 3D stacks, *J Magn Reson Imaging* 14, 478-483 (2001).

9. R. M. Botnar, M. Stuber, P. G. Danias, K. V. Kissinger, W. J. Manning, Improved coronary artery definition with T2-weighted, free-breathing, three-dimensional coronary MRA, *Circulation* 99, 3139-3148 (1999).

10. S. E. Fischer, S. A. Wickline, C. H. Lorenz, Novel real-time R-wave detection based on the vectorcardiogram for accurate gated magnetic resonance acquisitions, *Magn Reson Med* 42, 361-370 (1999).

11. R. M. Botnar, T. Leiner, K. V. Kissinger, G. van Yperen, W. J. Manning, Improved motion compensation in coronary MRA, *Proceedings of the 14<sup>th</sup> Annual Meeting of ISMRM, Kyoto, Japan*, 2555 (2004).

12. M. Buehrer, S. Kozerke, P. Boesiger, Trigger delay adaptation during coronary MRA by prediction of heart rate variations, in: *Proceedings of the 13<sup>th</sup> Annual Meeting of ISMRM, Miami, USA*, 2240 (2005).

13. K. Nehrke, D. Manke, P. Börnert, Free-breathing cardiac MR imaging: study of implications of respiratory motion-initial results, *Radiology* 220, 810-815 (2001).

14. R. R. Edelman, W. J. Manning, D. Burstein, S. Paulin, Coronary arteries: breath-hold MR angiography, *Radiology* 181, 641-643 (1991).

15. J. Pauly, D. Nishimura, A. Macovski, A k-space analysis of small-tip-angle excitation, *J Magn Reson* 81, 43-56 (1989).

16. K. Nehrke, P. Börnert, J. Groen, J. Smink, J. C. Bock, On the performance and accuracy of 2D navigator pulses, *Magn Reson Imaging* 17, 1173-1181 (1999).

17. T. S. Sachs, C. H. Meyer, B. S. Hu, J. Kohli, D. G. Nishimura, A. Macovski, Real-time motion detection in spiral MRI using navigators, *Magn Res on Med* 32, 639-645 (1994).

18. E. Spuentrup, M. Stuber, R. M. Botnar, W. J. Manning, The impact of navigator timing parameters and navigator spatial resolution on 3D coronary magnetic resonance angiography, *J Mag Reso Imaging* 14, 311-318 (2001).

19. F. S. Prato, R. L. Nicholson, M. King, R. L. Knill, L. Reese, K. Wilkins, Abolition of respiration movement markedly improved NMR images of the thorax and upper abdomen, *Magn Reson Med* 1, 227-229 (1984).
20. V. M. Runge, J. A. Clanton, C. L. Partain, A. E. James Jr., Respiratory gating in magnetic resonance imaging at 0.5 Tesla, *Radiology* 15, 521-523 (1984).
21. T. S. Sachs, C. H. Meyer, P. Irarrazabal, B. S. Hu, D. G. Nishimura, A. Macovski, The diminishing variance algorithm for real-time reduction of motion artifacts in MRI, *Magn Reson Med* 34, 412-422, (1995).
22. M. Weiger, P. Börnert, R. Proksa, T. Schäffter, A. Haase, Motion-adapted gating based on k-space weighting for reduction of respiratory motion artefacts, *Magn Reson Med* 38, 322-333 (1997).
23. P. Jhooti, P. D. Gatehouse, J. Keegan, N. H. Bunce, A. M. Taylor, D. N. Firmin, Phase ordering with automatic window selection (PAWS): a novel motion-resistant technique for 3D coronary imaging, *Magn Reson Med* 43, 470-480 (2000).
24. M. Taylor, P. Jhooti, F. Wiesmann, J. Keegan, D. N. Firmin, D. J. Pennell, MR navigator-echo monitoring of temporal changes in diaphragm position: implications for MR coronary angiography, *J Magn Reson Imaging* 7, 629-636 (1997).
25. R. Sinkus, P. Bomert, Motion pattern adapted real-time respiratory gating, *Magn Reson Med* 41, 148-155 (1999).
26. Y. Wang, S. J. Riederer, R. L. Ehman, Respiratory motion of the heart: kinematics and the implications for the spatial resolution in coronary imaging, *Magn Reson Med* 33, 713-719 (1995).
27. M.V. McConnell, V. C. Khasgiwala, B. J. Savord, M. H. Chen, M. L. Chuang, R. R. Edelman, W. J. Manning, Prospective adaptive navigator correction for breath-hold MR coronary angiography, *Magn Reson Med* 37, 148-152 (1997).
28. Y. Wang, R. C. Grimm, J. P. Felmlee, S. J. Riederer, R. L. Ehman, Algorithms for extracting motion information from navigator echoes, *Magn Reson Med* 36, 117-123 (1996).
29. D. Manke, K. Nehrke, P. Bomert, Novel prospective respiratory motion correction approach for free-breathing coronary MR angiography using a patient-adapted affine motion model, *Magn Reson Med* 50, 122-131 (2003).
30. D. Manke, K. Nehrke, P. Börnert, P. Rösch, O. Dössel, Respiratory

motion in coronary MR angiography - a comparison of different motion models, *J Magn Reson Imaging* 15, 661-671 (2002).

31. D. Manke, P. Rösch, K. Nehrke, P. Börnert, O. Dössel, Model evaluation and calibration for prospective motion correction in coronary MR angiography based on 3D image registration, *IEEE Trans Med Imag* 21, 1132-1141 (2002).

32. C. Jahnke, I. Paetsch, K. Nehrke, B. Schnackenburg, R. Gebker, E. Fleck, E. Nagel, Rapid and complete coronary arterial tree visualization with magnetic resonance imaging: feasibility and diagnostic performance, *Eur Heart J* 26, 2313-2319 (2005).

33. M. Hedley, H. Yan, Motion artifact suppression: a review of post-processing techniques, *Magn Reson Imaging* 10, 627-635 (1992).

34. D. Atkinson, D. L. Hill, P. N. Stoye, P. E. Summers, S. F. Keevil, Automatic correction of motion artifacts in magnetic resonance images using an entropy focus criterion, *IEEE Trans Med Imaging* 16, 903-910 (1997).

35. A. Manduca, K. P. McGee, E. B. Welch, J. P. Felmlee, R. C. Grimm, R. L. Ehman, Autocorrection in MR imaging: adaptive motion correction without navigator echoes, *Radiology* 215, 904-909 (2000).

36. D. Li, C.B. Paschal, E. M. Haacke, L. P. Adler, Coronary arteries: three-dimensional MR imaging with fat saturation and magnetization transfer contrast, *Radiology* 187, 401-406 (1993).

37. M. Stuber, R. M. Botnar, P. G. Danias, D. K. Sodickson, K. V. Kissinger, M. Van Cauteren, J. DeBecker, W. J. Manning, Double-oblique free-breathing high resolution three-dimensional coronary magnetic resonance angiography, *J Am Coll Cardiol* 34, 524-531 (1999).

38. C. H. Meyer, J. M. Pauly, A. Macovski, D. G. Nishimura, Simultaneous spatial and spectral selective excitation, *Magn Reson Med* 15, 287-304 (1990).

39. P. Börnert, M. Stuber, R. M. Botnar, K. V. Kissinger, W. J. Manning, Comparison of fat suppression strategies in 3D spiral coronary magnetic resonance angiography, *J Magn Reson Imaging* 15, 462-466 (2002).

40. J. H. Brittain, B. S. Hu, G. A. Wright, C. H. Meyer, A. Macovski, D. G. Nishimura, Coronary angiography with magnetization-prepared T2 contrast, *Magn Reson Med* 33, 689-696 (1995).



41. R. M. Botnar, M. Stuber, P. G. Danias, K. V. Kissinger, W. J. Manning, Improved coronary artery definition with T2-weighted, free-breathing, three-dimensional coronary MRA, *Circulation* 99, 3139-3148 (1999).
42. W. J. Manning, W. Li, R. R. Edelman, A preliminary report comparing magnetic resonance coronary angiography with conventional angiography, *N Engl J Med* 328, 828-832 (1993).
43. W. C. Little, M. Constantinescu, R. J. Applegate, M. A. Kutcher, M. T. Burrows, F. R. Kahl, W. P. Santamore, Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease?, *Circulation* 78, 1157-1166 (1988).
44. Z. A. Fayad, V. Fuster, J. T. Fallon, T. Jayasundera, S. G. Worthley, G. Helft, J. G. Aguinaldo, J. J. Badimon, S. K. Sharma, Noninvasive in vivo human coronary artery lumen and wall imaging using black-blood magnetic resonance imaging, *Circulation* 102, 506-510 (2000).
45. R. M. Botnar, M. Stuber, K. V. Kissinger, W. Y. Kim, E. Spuentrup, W. J. Manning, Noninvasive coronary vessel wall and plaque imaging with magnetic resonance imaging, *Circulation* 102, 2582-2587 (2000).
46. R. M. Botnar, W. Y. Kim, P. Boernert, M. Stuber, E. Spuentrup, W. J. Manning, 3D coronary vessel wall imaging utilizing a local inversion technique with spiral image acquisition, *Magn Reson Med* 46, 848-854 (2001).
47. M. T. Vlaardingerbroek, J. A. den Boer, *Magnetic Resonance Imaging theory and practice*, (Springer, Berlin, 1997).
48. A. Oppelt, B. Graumann, H. Barfuss, H. Fischer, W. Hartl, W. Schajor, FISP-a new fast MRI sequence, *Electromedica* 54, 15-18 (1986).
49. H. Meyer, B. S. Hu, D. G. Nishimura, A. Macovski, Fast spiral coronary artery imaging, *Magn Reson Med* 28, 202-213 (1992).
50. P. Börnert, M. Stuber, R. M. Botnar, K. V. Kissinger, P. Koken, E. Spuentrup, W. J. Manning, Direct comparison of 3D spiral vs. Cartesian gradient-echo coronary magnetic resonance angiography, *Magn Reson Med* 46, 789-94 (2001).
51. P. Irrazabal, D. G. Nishimura, Fast three dimensional magnetic resonance imaging, *Magn Reson Med* 33, 656-662 (1995).
52. G. H. Glover, J. M. Pauly, Projection reconstruction techniques

for reduction of motion effects in MRI, *Magn Res on Med* 28, 275-289 (1992).

53. C. Larson, O. P. Simonetti, D. Li, Coronary MRA with 3D undersampled projection reconstruction TrueFISP, *Magn Reson Med* 48, 594-601 (2002).

54. C. Stehning, P. Börnert, K. Nehrke, H. Eggers, O. Doessel, Fast isotropic volumetric coronary MR angiography using free-breathing 3D radial balanced FFE acquisition, *Magn Res on Med* 52, 197-203

55. D. A. Feinberg, J. D. Hale, J. C. Watts, L. Kaufman, A. Mark, Having MR imaging time by conjugation: demonstration at 3.5 kG, *Radiology* 161, 527-531 (1986).

56. K. Sodickson, W. J. Manning, Simultaneous acquisition of spatial harmonics (SMASH): fast imaging with radiofrequency coil arrays, *Magn Reson Med* 38, 591-603 (1997).

57. K. P. Pruessmann, M. Weiger, M. B. Scheidegger, P. Boesiger, SENSE: Sensitivity encoding for fast MRI, *Magn Reson Med* 42, 952-962 (1999).

58. P. B. Roemer, W. A. Edelstein, C. E. Hayes, S. P. Souza, O. M. Mueller, The NMR phased array, *Magn Reson Med* 16, 192-225 (1990).

59. P. Börnert, D. Jensen, Coronary artery imaging at 0.5 T using segmented 3D echo planar imaging, *Magn Res on Med* 34, 779-785 (1995).

60. O. M. Weber, A. J. Martin, C. B. Higgins, Whole-heart steady-state free precession coronary artery magnetic resonance angiography, *Magn Reson Med* 50, 1223-1228 (2003).

61. T. Niendorf, C. J. Hardy, H. Cline, R. O. Giaquinto, A. K. Grant, N.M. Rofsky, D.K. Sodickson, Highly accelerated single breath-hold coronary MRA with whole heart coverage using a cardiac optimized 32-element coil array, *Proceedings of the 13<sup>th</sup> Annual Meeting of ISMRM, Miami, USA*, 702 (2005).



## الفصل السابع

### التصوير الرباعي الأبعاد بالموجات فوق الصوتية التطورات التكنولوجية والتطبيقات الطبية

كريستوفر س. هول

شركة بحوث فيليبس، برايكليف مينور، نيويورك، الولايات المتحدة

Christopher S. Hall

*Philips Research, Briarcliff Manor, NY, USA*

#### ملخص

يُعتبر التصوير الرباعي الأبعاد بالموجات فوق الصوتية (Four-Dimensional Ultrasound Imaging) (4D-USI) وافداً جديداً إلى سوق التصوير التشخيصي. وبظهور تقنيات الرسم الحاسوبية للأعضاء التشريحية المتحركة في الزمن الحقيقي، تُعد تقنية الـ 4D-USI بالتمكين من كثير من التطبيقات الجديدة في حيز طب القلب التنظيري المتعدي والتصوير الشعاعي، إضافة إلى تحسين تطبيقات معينة ثنائية الأبعاد قائمة حالياً. وفي هذا الفصل، سوف نراجع بعض التطورات التقنية التي مكّنت من تحقيق الـ 4D-USI، ومنها التجهيزات وأدوات القياس، إضافة إلى التحديات التقنية المتبقية، والتطبيقات العيادية الطبية المحتملة، وحيزات الطب الجديدة التي يمكن استعمال هذه التكنولوجيا فيها.

## 1. تقديم

سوف نُنظر في هذا الفصل في الدور المتزايد الأهمية للـ 4D-USI في تطبيقات عيادية طبية معينة، وناقش التطورات التكنولوجية الأساسية التي مكّنت من بناء منظومات ذلك النوع من التصوير. تُستعمل عبارة التصوير الرباعي الأبعاد بالموجات فوق الصوتية غالباً بوصفها عبارة تسويق مفتاحية، ويمكن أن يكون لها معنى مختلف لكل قارئ. أما في سياق هذا الفصل، فسوف نعني بها أي وسيلة تعطي صوراً ثلاثية الأبعاد متغيرة مع الزمن. وسوف تشمل هذه التسمية على كل من تقنيات الزمن الحقيقي وغير الحقيقي لتحصيل البيانات الثلاثية الأبعاد. وغالباً ما يوصف هذا النوع من التصوير بأنه ذو ثلاثة أبعاد إضافة إلى الزمن، (3D+T) أو ثلاثي الأبعاد في الزمن الحقيقي، وذلك بغية تمييز المكون الزمني فيه من المكونات المكانية. ويمكن للقارئ الاستئناس بأعمال متميزة أخرى عن آخر ما تُوصّل إليه في التصوير الطبي الرباعي الأبعاد في المراجع<sup>(1)(3)</sup>.

لماذا أربعة أبعاد؟ لقد تطور تاريخ التصوير الطبي بالموجات فوق الصوتية منذ الأيام الأولى لتصوير الخط الوحيد البعد، إلى نمط تصوير الخطوط المتعددة، أو المسطح، بوصفه تقنية تصوير ثنائية الأبعاد، إلى النمط الثلاثي الأبعاد المكون من مسطحات متعددة بوصفها حجماً. وكان الحافز إلى هذا التطور دافعاً تكنولوجياً في جزء منه، إضافة إلى الجذب العيادي. ويصف الدافع التكنولوجي التطورات التقنية التي تسمح باستعمال أنواع جديدة من التصوير بطريقة قابلة للتكرار يمكن تحمل تكاليفها. وسوف نناقش هذا المفهوم بتفصيل أكبر في مقطع التطورات التكنولوجية التالي. من ناحية أخرى، ومن دون وجود حاجات عيادية طبية فعلية (أي جاذب عيادي) لهذه التكنولوجيا، فإنه ليس ثمة من طلب كبير لمزيد من تطوير لهذا النوع من التصوير. يصف مقطع التطبيقات العيادية الطبية كثيراً من تطبيقات الـ 4D-USI. وفي جميع تلك الحالات، المطلوب هو تقنية تصوير تستطيع التقاط صور ثلاثية الأبعاد لأجسام تتغير سريعاً مع الزمن. وفيما يخص الفيزيولوجيا البشرية، فجميع العمليات تتغير مع الزمن، إلا أن مفهوم التصوير العيادي الطبي هو أن التغير يحصل في نطاق زمني ذي صلة بصحة المريض.

ويمكن الـ 4D-USI من وصف غني للمرض غالباً ما يضيع في التصوير الثنائي الأبعاد (2D+T) المعهود. ويمكن التصوير الثلاثي الأبعاد الكامل المتغير مع الزمن من تقليص الاختلافات الداخلية والبيئية، وبذلك يزيد من إمكان الاستعمال العيادي

الطبي للتصوير بالموجات فوق الصوتية. وتسمح أدوات التحديد الكمي، أو القياس، أثناء التصوير وبعده، بحساب سريع موثوق قابل للتكرار للخصائص العيادية الصحية المحصّلة تجريبياً.

## 2. التطورات التكنولوجية

أصبح اختراع الـ 4D-USI ممكناً نتيجة للتطورات المفتاحية في تصنيع محسّات الإشارات فوق الصوتية، والتوصيلات الداخلية والبيئية في الدارات الإلكترونية، وكبال التوصيلات الخارجية، والمعالجات الصغيرة ومكاملتها وتصغيرها، وتشكيل الحزمة الصوتية في الزمن الحقيقي، الذي يشمل أيضاً على تشكيل الحزمة المكروية، وازدياد طاقة المعالجة في الحواسيب الشخصية، ووسائل الرسم الحاسوبي ومعالجة البيانات، وأدوات إظهار البيانات المعقدة، وكثير من تكنولوجيات التمكين الأخرى. وسوف نقدم في هذا المقطع نظرة إجمالية إلى تلك الحيزّات المفتاحية وناقش بعض التحديات المتبقية.

### 1.2 طرائق التصوير الرباعي الأبعاد الحالية

يمكن تقسيم الطرائق الحالية للـ 4D-USI إلى فئتين: تصوير في الزمن غير الحقيقي، وتصوير في الزمن الحقيقي. وتبعاً للتطبيق العيادي، تفرض نسبة الاستفادة إلى التكلفة في كل طريقة اعتماد تلك الطريقة.

يُشار أحياناً إلى التصوير الرباعي الأبعاد في الزمن غير الحقيقي على أنه «تحصيل مُزامن». ويُستعمل في هذه الطرائق عادة تحصيل سطوح أو حجوم متعددة، استباقياً أو ارتجاعياً، وتُقدح عملية التحصيل بإشارة فيزيولوجية [إشارة المزامنة]. وغالباً ما تكون تلك الإشارة إشارة كهرباء القلب، وأحياناً تُؤخذ من الحركة التنفسية المستحثة بتمدد الرئتين وحركة الحجاب الحاجز. ويُفترض أن حركة الحيز موضوع الاهتمام دورية تماماً بالنسبة إلى إشارة المزامنة الفيزيولوجية، وهذا ما يسمح بتحصيل صور ثنائية أو ثلاثية الأبعاد مختلفة في كل دور من أدوار إشارة المزامنة، ثم يُجرى دمج بسيط هندسياً لتلك الصور، أو دمج أكثر تعقيداً.

وتشتمل فئة التصوير الرباعي الأبعاد في الزمن غير الحقيقي على عدة تقنيات لتحصيل صور متعددة ثنائية أو ثلاثية الأبعاد. ومن تلك التقنيات الحركة الميكانيكية

لمسابر خطية تكوّن صوراً ثنائية الأبعاد (2D+T) بتتال سريع. وقد استعملت هذه الطريقة في تخطيط صدى القلب عبر المريء من خلال تحريك مصفوفة مسابر قطاعية بحركة شبه مروحية. وتُستعمل أيضاً طرائق مسح ميكانيكية مختلفة لتصوير الحنجرة والبطن. وتُستعمل في تقنيات أخرى طريقة يحرك فيه المشغل المسبر الثنائي الأبعاد في حركة محددة سلفاً، هي عادة حركة خطية بسرعة ثابتة تسمح بربط صور ثنائية الأبعاد مختلفة معاً على شكل حجم ثلاثي الأبعاد. وقد استعملت هذه التقنية نفسها في تطبيقات داخل الأوعية حيث تُدفع القسطرة أو تُسحب بوتيرة محددة تمكّن من التقاط صور ثلاثية الأبعاد.

وثمة تقنية أخرى تتضمن استعمال منظومات لتحديد للموقع، وذلك لتحصيل صور ثلاثية الأبعاد يمكن إعادة تركيبها بعد انتهاء المسح على شكل صور رباعية الأبعاد باستعمال التحصيل المُزامن. تسمح هذه المنظومات بتحديد موقع مسبر الموجات فوق الصوتية في الفضاء الثلاثي الأبعاد منسوباً إلى صور ثنائية أو ثلاثية الأبعاد سبق تحصيلها. والفرضية هنا هي أن التحصيلات المتعددة تُجرى في مسطح مرجعي ثابت بالنسبة إلى المريض، أي إن المريض لا يتحرك كثيراً أثناء عملية التصوير. ويمكن لمنظومات تحديد الموقع أن تشتمل على تقنيات، من مثل ذراع تحديد الموقع، وعلامات موقع بالأشعة تحت الحمراء، ومنظومات تعقب بالترددات الراديوية. وتتوافر المعلومات الثلاثية الأبعاد عن موقع المسبر بالنسبة إلى المريض، من الممكن تحقيق مُزامنة ارتجاعية للصور الثلاثية الأبعاد الملتقطة ودمجها معاً لتكوين مجموعة بيانات كاملة. إلا أن هذه الطرائق مقيدة بعدة ظروف عيادية عملية هامة منها صعوبة الحفاظ على إطار مرجعي بين المسبر والمريض (أي منع المريض من الحركة)، وتعقيد عملية إعلام المشغل في الزمن الحقيقي إن كان قد جرى تجميع بيانات كافية لإعادة تركيب صورة كاملة ثلاثية الأبعاد.

والفئة الثانية من الـ 4D-USI هي فئة التصوير في الزمن الحقيقي. يُقصد بالتصوير في الزمن الحقيقي التصوير الذي يُري صور الموجات فوق الصوتية ضمن إطار زمني يمكن قرنه بتكنولوجيات مراقبة عيادية أخرى (مثل مخططات كهرباء القلب). إن من المفيد غالباً تذكّر أنه يمكن أن تكون ثمة معان مختلفة للزمن الحقيقي تبعاً لسياق التطبيق. لا يعني التصوير في الزمن الحقيقي، في أي حال من الأحوال، حصوله في نفس اللحظة التي يحصل فيها التغير الفيزيولوجي. في التصوير بالموجات فوق الصوتية، تضع قيود سرعة انتشار الصوت حداً جوهرياً على الوقت اللازم لمشاهدة بنية الجسم أثناء حركته الفعلية. وفي حالة الـ 4D-USI، من المفيد ملاحظة أن الزمن الحقيقي يعني الوتيرة التي

يستطيع به المصور الماهر ملاحظة التغيرات في البنية أو في تدفق الدم إذا كان يراقب بعينه المجردة. وعملياً، يتوافق مفهوم الزمن الحقيقي مع وتيرة أطر تقديم البيانات، وهو مماثل في معظم الحالات لتوتيرة الأطر اللازمة لكل الصور المتحركة (التلفزيونية، والصور المتحركة... إلخ) بسرعة بين 10 و75 صورة في الثانية.

يتصف التصوير في الزمن الحقيقي بمزايا عديدة، وهو ينطوي أيضاً على تحديات تقنية عديدة. فالتصوير في الزمن الحقيقي يتجنب استعمال تقنيات المزامنة الاستباقية أو الرجعية، لأن كامل حيز التصوير يمكن أن يُلتقط في تمريرة واحدة. وهذا يعني عدم الحاجة إلى فرضية الحركة الدورية للبنية، ويمكن تصوير حركة النسيج أو الدم حينها تحصل. وتوافر هذه الخاصية للمصور سهولة أكبر في التقاط الصور الرباعية الأبعاد لأن حركة المسبر تنعكس مباشرة في الصورة الثلاثية الأبعاد التي يجري تحصيلها. يُضاف إلى ذلك أنه يمكن التقاط البيانات بسرعة ووثوقية أكبر. إلا أن المتطلبات التقنية لتنفيذ طريقة التصوير هذه كثيرة جداً، وتحتاج إلى تطورات في عدة حيزّات سوف نفصلها في فقرة تكنولوجيات التمكين لاحقاً.

## 2.2 التحديات التقنية

إن التحديات القائمة في وجه الـ 4D-USI متعددة الأوجه من وجهة النظر التقنية. وفي المقطع التالي، سوف نفصل كثيراً من الحلول لمعالجة تلك التحديات. أما في هذا المقطع، فسوف نسعى إلى تفصيل المتطلبات العيادية الطبية، ومن ثم المتطلبات التقنية التي يجب تحقيقها.

المتطلب العيادي الأساسي هو تصوير البنيان التشريحي البشري الثلاثي الأبعاد بالموجات فوق الصوتية على نحو يجعل التشخيص العيادي الطبي فعالاً وموثوقاً وقابلاً للتكرار. والنتيجة الطبيعية لتلك المتطلبات، التي لا تُذكر غالباً، هي التكلفة المقبولة للتشخيص.

لا تختلف التحديات التقنية كثيراً فيما بين التصوير في الزمن الحقيقي والتصوير في الزمن غير الحقيقي. ففي الحالتين يجب مسح 30 صورة ثلاثية الأبعاد في الثانية. وفي حالة التصوير في الزمن الحقيقي، هذا يعني أنه من أجل كثافة مسح خطية تساوي 64 خطأً للمسطح، يجب إطلاق  $64^2$  نبضة صوتية تقريباً. فإذا كان على الموجات أن تنتشر



بعمق 20 سنتيمترا في الجسم، فإن مدة دخولها إلى ذلك العمق وعودة أصدائها منه تساوي 266 ميكرو ثانية ( $2 \times 20 \text{ سم} \div 0.15 \text{ سم/ميكرو ثانية}$ ) [سرعة الموجات فوق الصوتية في أنسجة الجسم الحي تساوي 1500 متر في الثانية تقريباً]، ولذا فإن المدة اللازمة لمسح حيز كامل تساوي  $64 \times 64 \times 266$  ميكرو ثانية، أي 1.1 ثانية تقريباً. ومن الواضح أن هذه الطريقة المباشرة لا تسمح بتصوير إلا حجم واحد في الثانية.

يُضاف إلى ذلك أن مسار معالجة الإشارة يجب أن يكون قادراً على التعامل مع مقدار هائل من البيانات الناتجة. فالخط المسوح العادي سوف يُرقم من بدقة 12-16 بتا، وبوتيرة تساوي تقريباً 40 ميغا عينة في الثانية من أجل 30 حيزاً في الثانية بكثافة خطية تساوي 128 خطأ لكل مسطح مسح. وهذا يتطلب خرجاً مقداره يساوي 10 جيجا بايت في الثانية ( $266 \text{ ميكرو ثانية} \times 40 \text{ عينة/ميكرو ثانية} \times 2 \text{ بايت/العينة} \times 30 \text{ حيزاً/في الثانية} \times (128 \times 128) \text{ خطأ/للحيز}$ ).

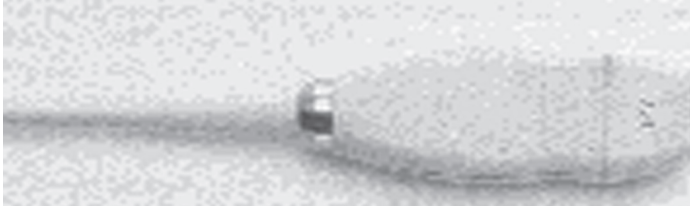
ثم تُحوَّل تلك البيانات وتقدم إلى المستعمل بصيغ مختلفة (وفقاً لما هو مفصل في مقطع التقديم إلى الطبيب في العيادة). أما المقدرة على تركيب صيغة إظهار تأخذ في الحسبان التوضيح والتظليل والشفافية والإضاءة فيجب أن تُنجز بمعدل 30 حجماً في الثانية.

### 3.2 التكنولوجيات التمكينية

بغية جعل الـ 4D-USI حقيقة عيادية طبية، يجب تحقيق تطورات تكنولوجية مفتاحية. لذا سوف نناقش هنا عدداً من التطورات الهامة في حيزات تصميم المحاولات (Transducers) الصوتية، والإلكترونيات الصغيرة، وتشكيل حزمة الموجات فوق الصوتية، والطاقة الحاسوبية. وسوف نركز الاهتمام في تنفيذ الـ 4D-USI في الزمن الحقيقي.

تُحدُّ السرعة التي يمكن أن تتحرك بها مسابر المسح الميكانيكي غالباً بعوامل مختلفة منها المدة اللازمة لانتشار الصوت لتكوين صورة واحدة ثنائية الأبعاد، واهتزاز المسبر، والمدة اللازمة لإعادة المسبر إلى أول مسطح تصوير، وصعوبة تحقيق مناطق تبئير متعددة، والحركة المستمرة الضرورية للمسبر غالباً. لذا فإن الطريقة المفضلة لتركيب صور موجات فوق صوتية رباعية الأبعاد هي استعمال مصفوفات عناصر موجات فوق

صوتية موجهة إلكترونياً (انظر الشكل 1-7). وبغية تحقيق هذه الطريقة، من الضروري اقتناء تكنولوجيا محولات صوتية ثنائية الأبعاد مرقمنة كلياً. تحتوي مصفوفة عناصر الموجات فوق الصوتية الوحيدة البعد العادية، عادة، على نحو 128 عنصراً في الاتجاه الواحد. لذا، ولإضافة بعد آخر من أجل تركيب صور ثلاثية الأبعاد، ثمة حاجة إلى نحو 128 عنصراً<sup>(2)</sup>. أما التنفيذات الحالية لمصفوفات العناصر فتوافر عادة نحو 2000 حتى 3000 عنصر. وقد بُنيت أولى المصفوفات الثنائية الأبعاد من قبل فان رام (Van Ramm) وسميث في أواخر ثمانينيات وأوائل تسعينات القرن العشرين<sup>(4)</sup>. ثم اعتمد تصميمها من قبل الشركة المتفرعة (Volumetrics Imaging Systems, Inc).



الشكل 1-7: مصفوفة ثنائية الأبعاد (طراز X3-1 Philips) للتصوير القلبي الرباعي الأبعاد في الزمن الحقيقي.

ينطوي تصنيع مصفوفات المحولات الصوتية على تحديات لأسباب عدة، أولها هي صعوبة بناء محوّل مكون من عدة آلاف عنصر. فهذه تمثل مشكلة تصنيع كبيرة من حيث حجم الإنتاج وإمكان تحقيق درجة عالية من الوثوقية. ويتمثل التحدي الثاني بالوصل الإفرادي لكل عنصر مع قناة معالجة مستقلة مختلفة (مشكلة التوصيلات البينية). ويكمن التحدي الثالث في الطرائق الضرورية للتعامل مع كل عنصر محوّل على حدة في نمطي الإرسال والاستقبال (مشكلة عدد القنوات).

لقد استُقصيت حلول لافئة لهذه التحديات. فيما يخص مسألة التوصيلات البينية، فإنه يمكن تلخيصها بالآتي: كيف نقوم بتوصيل عدد محدود من القنوات والكبال مع عناصر متعددة ضمن حيز محدود متوافر على سطح المحوّل؟ لحل هذه المشكلة يمكن استعمال تكنولوجيا الدارات المطبوعة المرنة لتوزيع التوصيلات على مساحة أوسع ضمن حيز أصغر (ضرورة لمسابر القلب أو الأطفال). يُضاف إلى ذلك أنه يمكن استعمال تكنولوجيا الدارات المتكاملة ذات التجميع المسطح، وهي دارات يمكن أن تُلحم على أقطاب المحوّل مباشرة، وهذا ما يسمح بالتعامل مع عدد هائل من التوصيلات البينية.

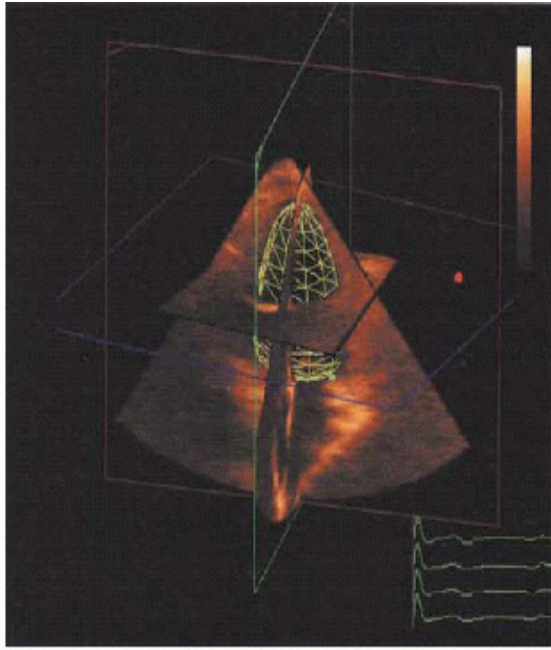
وتتمثل مشكلة عدد القنوات بالحاجة إلى عدة آلاف من القنوات المستقلة مع جعل عدد الكبال الواصلة بين مولد الموجات فوق الصوتية والمحوار أصغرياً. وتنجم هذه المشكلة عن تجربة المصور في العيادة في عدم وجود كوابل كبيرة وثقيلة موصولة مع المحوار. يُضاف إلى ذلك أن زيادة عدد القنوات يمكن أن تزيد كثيراً من تكلفة منظومة المسح بالموجات فوق الصوتية. فمن الناحية المثالية، يجب أن يكون التصوير الرباعي الأبعاد متاحاً بنفس تكلفة تقنيات التصوير الثنائي الأبعاد (2D+T) المألوفة. يمكن استعمال التقسيم والتنضيد الزمني للإشارات لحل هذه المشكلة، إلا أنه غير عملي بسبب عدد العناصر الكبير جداً. أما الطريقة الأخرى لحل المسألة فهي استعمال تكنولوجيا تشكيل الحزمة المكروية (Micro-Beam Forming).

تشكيل الحزمة المكروية هو تقنية لتجميع عناصر الموجات فوق الصوتية معاً تبعاً لقاعدة التشكيل النسبي للحزمة الثابتة. في طريقة تشكيل الحزمة العادية بالتأخير والجمع، تُؤخَّر الإشارة الكهربائية المرسلة إلى كل عنصر عن إشارات العناصر المجاورة بغية تبئير الإشارة فوق الصوتية المرسلة أو المستقبلية هندسياً. لكن بوجود عدة آلاف عنصر، يقتضي ذلك وجود عدد من العناصر مساوٍ لعدد القنوات بغية تحقيق التأخير المطلوب. أما في حل الحزمة المكروية، فتجمّع العناصر القريبة من بعضها في مجموعات معاً، وتُجرى إزاحات ثابتة محسوبة سلفاً لعناصر المجموعة بالنسبة إلى العناصر الأخرى. وهذا يقصر الحاجة على قناة واحدة للمجموعة، ولذا يقلص عدد القنوات الكلي اللازم للمنظومة.

#### 4.2 إظهار النتيجة للطبيب في العيادة

إن صور الموجات فوق الصوتية الرباعية الأبعاد غنية بالمعلومات، إلا أن إيصال المعلومات الهامة إلى الطبيب لإجراء التشخيص يمكن أن ينطوي على شيء من التحدي. وقد طُوِّر كثير من التقنيات لمعالجة مسألة إظهار البيانات الثلاثية الأبعاد المعقدة على نحو مبسط. وغالباً ما يفرض التطبيق الذي التقطت الصورة من أجله، أو منهجية العمل الطبي العيادي المرغوب فيها، طريقة الإظهار. وقد تكون قراءة الصور الطبية العيادية الثلاثية الأبعاد في الزمن الحقيقي والعمل بموجبها ضرورية لتوفير معلومات فورية للمصور أثناء تحصيل الصور، أو للطبيب بغية تعديل إجراءات المعالجة بناء على معلومات الصورة. أما في حالة القراءة في الزمن غير الحقيقي أو بعد انتهاء التصوير، فيمكن أن تتطلب رؤية الصور مزيداً من التنظيم والترتيب للتمكين من قراءتها بسرعة بطرائق الصور الثنائية الأبعاد (2D+T) الشائعة من دون تغييرها أو إضافة شيء إليها.

ويحتاج تحقيق الإظهار إلى عدة خطوات. وتتضمن الخطوة الأولى تحويل مسوحات المعلومات المحصلة بالموجات فوق الصوتية إلى صور ثلاثية الأبعاد. وقد جعل تطور القدرة الحاسوبية للحواسيب العادية هذه الخطوة ممكنة، وذلك باستعمال حاسوب تحكم بدلاً من العتاديات المكرسة لهذا الغرض. وتتضمن الخطوة الثانية اختيار شاشة الإظهار المناسبة. عملياً ثمة إمكانية لاختيار إظهار ثلاثي الأبعاد أو إظهار لمقاطع عرضانية ثنائية الأبعاد (أي إعادة تركيب صورة متعددة المستويات. انظر الشكل 2-7 للاطلاع على حل وسط). ويمكن للإظهار الثلاثي الأبعاد أن يكون مباشراً بواسطة منبع إضاءة وجهاز إسقاط وشاشة مناسبة. ويمكن أن يكون إسقاط الشدة العظمى (Maximum Intensity Projection (MIP)) حيث يجري إظهار البكسلات ذات السطوع الأعظمي على طول خط النظر من مجموعة البيانات إلى شاشة الإظهار. ومن الطرائق الأخرى انتقاء درجة محددة من تعميم النسيج العلوي للسماح بإظهار شفاف إلى حد ما للنسيج الأعمق. ويمكن لجميع هذه الطرائق أن تُستعمل مع مجموعات البيانات المتبورة التي تُحذف منها البيانات الخارجية المغطية للصورة من أجل الكشف عن البنية المخفية.



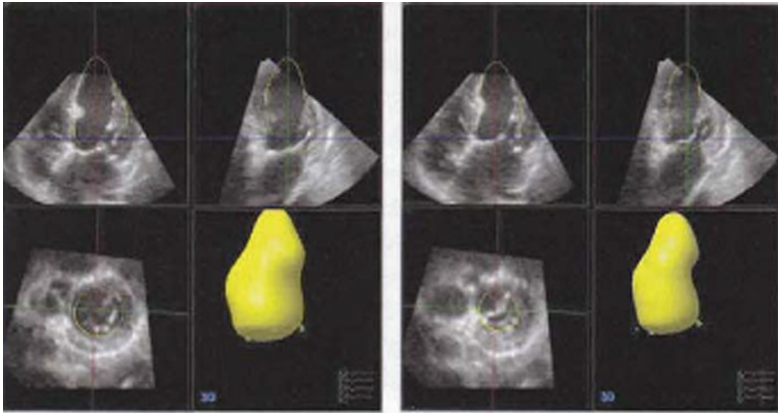
الشكل 2-7: صيغة عرض تجمع بين تركيب متعدد المستويات وشاشة ثلاثية الأبعاد ذات إطار سلكي.

وغالباً ما يستعمل الطبيب في العيادة مشاهد متعددة ثنائية الأبعاد لإظهار مستويات ذات اتجاهات هندسية معينة فيما بينها. ففي التطبيقات القلبية، يمكن للطبيب مثلاً أن يختار النظر إلى مشاهد المحور القصير، والمحور الطويل ذي الحجرتين، والمحور الطويل ذي الأربع حجرات في نفس الوقت. وهذا النهج مفيد جداً لأن المشاهد الثنائية الأبعاد هي الطريقة التي تدرّب عليها كثير من الأطباء في العيادات لقراءة صور الموجات فوق الصوتية.

## 5.2 أدوات التحليل والقياس

من الأهداف الرئيسية لاستعمال الـ 4D-USI تمكين الطبيب من إجراء تشخيص أكثر وثوقية وقابلية للتكرار مع تقليص مدة فحص المريض. أما مجموعات البيانات الثلاثية الأبعاد فغالباً ما تكون صعبة التفسير وتتطلب بذل جهد كبير لرؤية المعالم التشريحية في الصورة. وعندما تكون ثمة حاجة إلى قياسات متعددة كما في حالة الهجوم المتغيرة مع الزمن، من المفيد غالباً وجود وسائل مؤتمتة كلياً أو جزئياً للقياس. وأدوات التحليل تلك مفتاحية لاعتماد الـ 4D-USI.

ويمكن لأدوات التحليل أن تختلف من الاختيار الآلي لمشاهد بُني لمشاهدة ثنائية الأبعاد من الهجوم الثلاثية الأبعاد، حتى الوسائل المؤتمتة لقياس الحجم والمساحة والطول والزمن. وفيما يخص كشف الهجوم، ثمة حاجة إلى خوارزميات لكشف حدود الجزء التشريحي موضوع الاهتمام (جدار شعاف القلب، حواف الورم... إلخ) (الشكل 3-7). ويمكن استعمال خوارزميات تجزئة من حقول أخرى إضافة إلى طرائق جديدة لتحديد الحدود التشريحية.



الشكل 3-7: كشف نصف آلي لحدود الشعاف يمكّن من توصيف شكل البطين الأيسر في نهاية الانقباض ونهاية الانبساط.

وفي حالة تخطيط صدى القلب، تمكّن أتمتة كشف سطح شغاف القلب من حساب حجمي الانبساط والانتقاض النهائيين، ونسبة القذف. ويمكن لتعقب وريقات الصمام التاجي أن يحدّد إن كانت تُغلق تماماً أو إن كانت ثمة فجوة حين الرجوع إلى الخلف. وفي طب التوليد، من المرغوب فيه أحياناً الحصول على صفات الجنين في الرحم بغية تشخيص الفلح الحنكي الجنيني وغيره من الحالات الشاذة. وتساعد طرائق التجزئة كثيراً على كشف وجه الجنين ورسمه بالنسبة إلى الأنسجة المحيطة الأخرى، مثل جدار الرحم. وتساعد أتمتة كشف وقياس طول عظم الفخذ وحجم الرأس وغيرهما من الخصائص الهامة على القراءة السريعة الدقيقة لتلك الخصائص.

وفي حين أدوات تحليل صور الموجات فوق الصوتية الطبية العيادية الرباعية الأبعاد، ثمة بضعة منتجات متنافسة. فشركة (TomTec Imaging Systems, Inc) توافر عدة منتجات متوافقة مع منظومات المسح الرباعية الأبعاد (Volumetrics, Inc. and Philips (Sonos 7500, IU22, and IE33 platforms) الموجهة لقراءة صور الموجات فوق الصوتية الطبية الرباعية الأبعاد بعد انتهاء التصوير. وتوافر الشركة Philips Medical Systems حلاً متكاملًا، هو Qlab®، لمنظومة تصوير، وهو متوافر أيضاً في نمط القراءة فيما بعد التصوير لتحليل بعض الخصائص بغية تحقيق احتياجات التخصصات الطبية الفرعية.

## 6.2 تكنولوجيا المستقبل

برغم استعراض قوة الـ 4D-USI في عدة تطبيقات طبية مفتاحية (انظر المقطع 3)، فإن ثمة عدة تطورات ضرورية لإطلاق إمكانات هذا النوع من التصوير في تحقيق بعض الاحتياجات الطبية العيادية القائمة. ففي تخطيط صدى القلب مثلاً، من المرغوب فيه (1) تصوير حجم القلب برمته في الزمن الحقيقي، وليس البطن الأيسر فقط، و (2) تصوير حيز كبير منه مع كشف انزياح دوبلر في نفس الوقت، و (3) كشف حركة القلب لقياس انقباضه، و (4) تعقب نسيج العضلة القلبية لتحديد حركة الجدار، و (5) ورسم إرواء العضلة القلبية في الأبعاد الأربعة، وكثير غير ذلك.

ومن التحديات التكنولوجية الأساسية التي تجب مواجهتها لمعالجة تلك المسائل تصاميم محوالات جديدة، ونقل بيانات متعددة الخطوط مع حقل رؤية أوسع والحفاظ على معدل الأطر، وزيادة عدد القنوات والعناصر، واستعمال تقنيات تحليل مؤتمتة جديدة، وتصميم إعدادات مخصصة للتباين.

وفي حين تصميم محولات جديدة، ثمة عدة احتياجات تتطلبها سوق التصوير بالموجات فوق الصوتية، العادية وغير العادية. ففي تخطيط صدى القلب، سوف تقتضي الحاجة إلى صور 4D-USI في تخطيط صدى القلب عبر المريء (Trans-Esophageal Echocardiography (TEE))، وتطبيقات الأطفال، وتطبيقات التصوير عبر الحنجرة ذي المساحة الصغيرة، إلى شكل وتصميم جديدين للمسبر. وفي حين التصوير العام، سوف يُحفز حقل الإظهار الأوسع تصميم محولات ذات فتحة أكبر وما يقترن به من زيادة في عدد العناصر. ويمكن لتطبيقات جديدة، من مثل تحريك مسبر الموجات فوق الصوتية في العمليات التدخلية في حين طب القلب والأورام، أن تتطلب تصميم محولات وتدمج كلياً ضمن حيز العمل التداخلي المزدحم أصلاً.

وتُحفز زيادة حقل الإظهار أيضاً ظهور الحاجة إلى طرائق جديدة لتشكيل حزمة الموجات فوق الصوتية. ووفقاً لما نوقش في مقاطع سابقة، فإن المحدودية المتأصلة في سرعة الصوت ضمن الجسم يمكن أن تقلص وتيرة أطر التصوير عند كثافات خطوط مرغوب فيها. وتصبح هذه المحدودية أشد تأثيراً حين تصوير حجوم أكبر، خاصة إذا ترافق ذلك مع تصوير متعدد الإرسالات في الزمن الحقيقي، مثل ما يحصل في التصوير الدوبلري. وعلى نحو مشابه، فإن توافر إمكانية برمجة إعدادات التباين يمكن أيضاً أن يحفز الحاجة إلى طرائق إرسال ذكية، لأن معظم أنماط العمل بتباين معين تستعمل خطوط مسح متعددة (مثل عكس النبض، وتضمين الطاقة... إلخ).

ويمكن لعدد القنوات الكبير اللازم لتشغيل مسابر ذات فتحات كبيرة أن يولد متطلبات هائلة من منظومة الموجات فوق الصوتية بسبب التكلفة الإضافية لكل قناة إرسال واستقبال. إن الطرائق الجديدة لتوفير التوصيلات بين العدد الكبير من العناصر، والإنتاجية العالية للمحولات المتعددة العناصر، والسبل الجديدة لتوصيل القنوات مع العناصر بحيث تسمح بإعادة استعمال قوالب التصميم، تمثل جميعاً تكنولوجيات ضرورية للحفاظ على الجدوى الاقتصادية للتصوير بالموجات فوق الصوتية.

صحيح أن من الضروري تطوير جميع التكنولوجيات المذكورة آنفاً تطويراً كاملاً في المستقبل بغية توسيع الاستعمال العيادي الطبي للـ 4D-USI، إلا أنه ليست ثمة حاجة إلى تكنولوجيات مستقبلية لدى الأطباء أكثر من حاجتهم إلى وسائل عرض الصور العيادية الطبية وتحليلها. إن التطويرات في حين إدماج مجموعات أدوات التحليل، وما يقترن بها من آليات إظهار وإعلام، ضرورية لضمان تبني تكنولوجيا الـ 4D-USI والاستفادة منها

في العمل الطبي في العيادة. وعلى أدوات التحليل تلك أن تُؤتمت كثيراً من العمليات، مثل قياسات الحجم والطول والتوقيت، بغية تقليص الجهد الذي على قارئ الصور المختص بذله. ويجب عرض النتائج حينئذ على الطبيب على نحو يمكنه من التشخيص دون تكاليف عالية. وفي هذا الإطار، فإن إظهار موسطات معينة، مثل حركة الجدار وتوقيت الانقباض وحركية مادة التباين وغيرها من الموسطات ذات الصلة التي يمكن توضعها على الصورة التشرحية الثلاثية الأبعاد، سوف يكون كبير الفائدة.

### 3. التطبيقات الطبية العيادية

لم تتوافر منظومات الـ 4D-USI الطبية العيادية تجارياً إلا في السنوات العشر الأخيرة (في عام 1994 أطلقت الشركة (Volumetrics, Inc.) أولى منظومتها المساحة في الزمن الحقيقي، وفي عام 2002 أطلقت فيليبس أول منظومة مسح للتصوير الثلاثي الأبعاد في الزمن الحقيقي). ومنذ انطلاق تلك التجهيزات، كان اعتمادها طبيياً في العيادة مدفوعاً جزئياً بتوافر إعدادات معينة وتجهيزات مفصلة لتخصص طبي فرعي عيادي معين. وأدخلت مصفوفة المساح X4 في منظومة فيليبس Sonos 7500 التي نزلت إلى سوق التجهيزات الطبية القلبية في عام 2002، في حين أن المسبر C6v2 أُدخل في منظومة فيليبس IU22 التي نزلت في بداية عام 2004 إلى سوق طب التوليد. فقد كانت الحاجة الطبية إلى تلك التجهيزات أكثر جلاءً، ولذا مكّنت الحاجة الطبية في العيادة إلى تلك التكنولوجيا من تقييمها واستعمالها. وتتضمن المقاطع التالية وصفاً لأعمال أُجريت في كثير من التخصصات الفرعية الطبية لتقييم ملاءمة الـ 4D-USI لها.

#### 1.3 طب التوليد والطب النسائي

لقد كان طب التوليد من أوائل الحيزّات الطبية التي استعملت الـ 3D-USI (الشكل 4-7). في البداية، كان استعمال التصوير الثلاثي الأبعاد من أجل توفير معلومات مفيدة عن تشوهات معينة أثناء نمو الجنين من مثل الشذوذات الوجهية والشفة المشقوقة وتشوه العمود الفقري<sup>(5)</sup>. وكانت الصور الثلاثية الأبعاد تُكوّن عادة بدمج عدة صور ثنائية الأبعاد معاً، أو باستعمال مسبر يُحرّك ميكانيكياً. وكانت تلك الطرائق محدودة الفعالية بسبب حركة المريض أو الجنين أو التغيرات في الضغط المطبق على المسبر المحمول يدوياً. لكن اختراع التصوير الثلاثي الأبعاد في الزمن الحقيقي سمح بتقليص مفعول الحركة، ومن ثم وسّع إمكان استعمال الموجات فوق الصوتية في التشخيص الطبي. وتتمثل



التطبيقات الحالية للـ 4D-USI في طب التوليد بمراقبة قلب الجنين في الرحم. فكثير من الأمراض ذات الصلة بنمو الجنين تظهر من خلال التشوهات القلبية، مثل التوضع غير السليم للشريان، والبطين الواحد، وعيوب الحاجز، وشذوذ إبهاتين وغيرها من الأمراض الخلقية.



الشكل 4-7: منظر ثلاثي الأبعاد لجنين داخل الرحم.

### 2.3 طب القلب

#### 1.2.3 حجم الحجرة القلبية وكتلة القلب

لعل أكثر القياسات انتشاراً في تطبيقات طب القلب للموجات فوق الصوتية هو قياس التغير في حجم حجرات القلب أثناء الدورة القلبية. وتتصف نسبة القذف، أو النسبة المئوية لحجم دم حجرة القلب الذي يُقذف في أثناء الانقباض، بمزية كبرى من حيث دلالتها على فشل القلب. وكي يحوز الـ 4D-USI على القبول، من الضروري تبيان أنه يتفوق على نحو ما على طرائق التصوير الشائعة الأخرى. وقد أعطت قياسات أُجريت خارج الجسم الحي على نموذج بطين أيمن للإنسان والخنزير قيماً دقيقة لحجم البطين الأيمن وحجم الدفقة المقدوفة من دون الافتراضات الهندسية المستعملة في قاعدة سيمبسون (Simpson) لحساب الحجم من صور المسح<sup>(6)</sup> B. وبينت دراسات أخرى أن

التصوير الثلاثي الأبعاد في الزمن الحقيقي يقلص الاختلافات ضمن، وفيما بين، المشاهد مقارنة بالطرائق الثنائية الأبعاد التي كانت شائعة، وذلك حين مقارنتها بالمعيار المعتمد المتمثل بتقدير حجم القلب بالرنين المغناطيسي<sup>(7-9)</sup>.

طبعاً كانت ثمة دراسات كثيرة، إضافة إلى دراسة خرج القلب، عن مزايا وملاءمة التصوير الثلاثي الأبعاد بالموجات فوق الصوتية في حيز طب القلب. فحركة جدران القلب يمكن أن تكشف أمراضاً خفية في تزويد عضلة القلب بالدم. وقد بين كو وزملاؤه (Kuo et al) أن تعذر حركة البطين الأيسر أو خلل الحركة في نموذج كلبى (Canine) كانت قابلة للكشف بتعقب حركة الجدار باستعمال الـ 3D-USI<sup>(10)</sup>. وقدم توستسوي وزملاؤه (Tustsui et al) دراسة حالة لاستعمال تخطيط صدى القلب الثلاثي الأبعاد في تشخيص انتفاخ الشريان التاجي المنحني الكبير الأيسر<sup>(11)</sup>. واستعمل شنغ وزملاؤه (Cheng et al) الـ (3D-USI) في الزمن الحقيقي ليجد أن التقدير الثلاثي الأبعاد لأقطار عيوب الحاجز البطيني كان أفضل كثيراً من التقدير الثنائي الأبعاد حين مقارنتها بالاكتشافات الجراحية في 38 مريضاً<sup>(12)</sup>.

### 2.2.3 الأمراض الصمامية

وثمة حيز هام آخر كان فيه للـ 4D-USI دور بارز هو تشخيص أمراض صمامية معينة، مثل التضيق والتدلي التاجي والقلس المرافق<sup>(13)</sup>. وعلى غرار حالة اعتماد تطبيقات الخرج القلبي، من الضروري تبيان أن الـ 4D-USI يوفر مزايا إضافية إلى الإجراءات المعتمدة. وقد بين كسيي وزملاؤه Xie et al أن الـ 4D-USI أبدى في حالة مرضى التضيق التاجي ترابطاً جيداً لمساحة الصمام التاجي مع طرائق الموجات فوق الصوتية الثنائية الأبعاد، لكنه سمح بمدد أقصر للفحص، وباختيار المسطح الأمثل لأصغر فتحة صمام تاجي<sup>(14)</sup>. وبيئت دراسات أخرى أن تخطيط صدى القلب الثلاثي الأبعاد كان أفضل من التصوير المتعدد المسطحات عبر المريء في 75 مريضاً يخضعون لإصلاح الصمام التاجي لتحديد نقاط التلاقي<sup>(15)</sup>.

### 3.3 التصوير العام وعلم الأورام

لا يبدو أن ثمة تطبيقات عامة في الأفق للـ 4D-USI. ويعود ذلك بالدرجة الأولى إلى عدم وجود منظومة 4D-USI ملائمة لهذا القطاع الطبي العيادي. لكن كانت ثمة عدة دراسات عن استعمال التصوير الثلاثي الأبعاد بالموجات فوق الصوتية في الزمن

الحقيقي للشدي<sup>(16)</sup><sup>(17)</sup> (جرى تفصيلها لاحقاً في مقطع علم الأشعة التدخلي والتطبيقات الأخرى)، والدماغ<sup>(18)</sup>، والانفصال الدرقي<sup>(19)</sup>. وقد أُجريت مسوحات دوبلرية ملونة ثلاثية الأبعاد بالموجات فوق الصوتية للقحف، ورُسمت مخططات إرواء دماغي بحقن جرعة من مادة التباين في الشريان السباتي الداخلي<sup>(18)</sup>. وباستعمال مادة تباين في دراسة أخرى، بيّن كيتاوكا (Kitaoka) أنه يمكن تحقيق إظهار ثلاثي الأبعاد للأوعية الكبيرة الموجودة ضمن الدماغ بالتصوير بالموجات فوق الصوتية<sup>(19)</sup>.

### 4.3 الاستعمالات التدخلية

أحد الحيزّات الواعدة جداً في حيزّ الـ 4D-USI هو الاستعمال التدخلي. في هذا التطبيق الطبي، يُستعمل التصوير بالموجات فوق الصوتية لعدة أسباب، أحدها هو إظهار أمراض الأنسجة الرخوة، وهذا غير متوافر حالياً، أي بالأشعة السينية الدوارة أو التنظير التآلقي. والسبب الضاغط الثاني هو التمكين من توجيه أداة التدخل (إبرة الخزع أو القسطرة أو إبرة الفصل بالترددات الراديوية أو غيرها) إلى موقع العامل الممرض. وفي المقطعين التاليين، سوف نستقصي حيزّين لافتين: الاستعمال التدخلي الفيزيولوجي الكهربائي والاستعمال التدخلي في الأشعة.

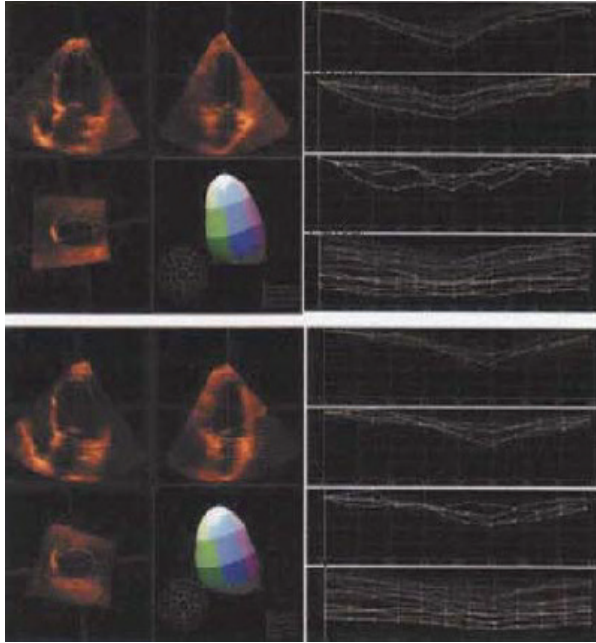
### 1.4.3 طب القلب التدخلي

ثمة طريقتان للاستعمال الفيزيولوجي الكهربائي اكتسبتا شعبية في السنوات القليلة الماضية: معالجة إعادة المزامنة القلبية (Cardio-Resynchronization Therapy (CRT)) وإزالة الرجفان الأذيني جراحياً (Atrial Fibrillation Ablation). والغرض من إعادة المزامنة القلبية هو معالجة الحالة التي لا ينبض فيها قلب المريض على النحو الأعلى كفاءة. ويمكن لهذا أن ينجم عن التضخم الذي يغير مسارات التوصيل الكهربائي ويجعل أجزاء من القلب تنقبض في أوقات مختلفة. وإحدى طرائق حل هذه المشكلة هي وضع منابع كهربائية إضافية في القلب كي تعيد تزامن أجزاء القلب المختلفة. وتُجرى مثل هذه العملية عادة باستعمال التوجيه بالتنظير التآلقي والصورة الذهنية التي لدى الطبيب لبنية القلب التشريحية. لكن باستعمال الـ 4D-USI، من الممكن رؤية نسيج القلب مباشرة أثناء العملية، إضافة إلى مشاهدة استجابة القلب للمحفز الكهربائي (انظر الشكل 5-7).

### 2.4.2 الاستعمال التدخلي في الأشعة والتطبيقات الأخرى

يُستعمل التصوير الـ 4D-USI في تطبيقات الأشعة التدخلية الطبية في العيادة لتوجيه إبرة الخزعة، واستئصال أورام الكبد بالترددات الراديوية، وحتى في حالات

جراحة الرحم. وقد كان مختبر نلسون (Nelson Laboratory) رائداً لكثير من العمل في حيز الاستعمال التدخلي. وفي إحدى الدراسات التي من هذا النوع جرى استقصاء دور التصوير الثلاثي الأبعاد بالموجات فوق الصوتية في العمل المخبري التدخلي مع تركيز الاهتمام في شاشات الإظهار الملائمة لتوفير الصور للطبيب المتدخل<sup>(20)</sup>. وبيّنت الدراسة أن إظهار الصور الثلاثية الأبعاد لم يوفر رؤية جيدة لنفس المشهد كالتي يوفرها التركيب المتعدد المسطحات. وقد استعملت شاشات التركيب المتعدد المسطحات (والإظهار الثلاثي الأبعاد) من قبل وان وزملائه (Won et al) لتوجيه إبرة خزعة الكتلة الكبدية في 12 مريضاً، حيث بيّنوا أنها تستمثل موضع الإبرة في 67% من المرضى ضمن نفس مدة الفحص التي تُستعمل في تقنيات الموجات فوق الصوتية الثنائية الأبعاد<sup>(21)</sup>. وقد صُنعت تجهيزات خزعة ثديية موجهة بالموجات فوق الصوتية الثلاثية الأبعاد واختُبرت على نماذج من خزعة من نسيج حي بدقة 0.43-1.71 ميليمتر<sup>(17)</sup>، ونسبة نجاح تساوي 94.5% لإصابات تساوي أقطارها 3.2 ميليمتر<sup>(16)</sup>.



الشكل 5-7: تُري الصورتان العلويتان جدران الشغاف الملتقطة والحركة المقترنة بهما في كل من الخمسة عشر مقطعاً. وتُري الصورتان السفليتان نفس حركة الجدار بعد تطبيق مزامنة بطينية مزدوجة.

### 5.3 تطبيقات مستقبلية

صحيحٌ أن قائمة التطبيقات المستقبلية الممكنة للـ 4D-USI يمكن أن تكون طويلة جداً، إلا أن هذا المقطع سوف يركّز الاهتمام في عدة حيّزات تنطوي على أهمية طبية عيادية كبيرة.

لقد ساعد استعمال مواد تباين الموجات فوق الصوتية على رسم حدود الحجرات القلبية الداخلية وتحديد مقدار إرواء العضلة القلبية والأنسجة الأخرى باستعمال التصوير الثنائي الأبعاد بالموجات فوق الصوتية. لكن ضم مواد التباين إلى الـ 4D-USI يمكن أن يعطي واحدة من أقوى طرائق التصوير.



الشكل 6-7: صورتان ثلاثيتا الأبعاد لجزأين مختلفين من دورة القلب تُريان الإرواء المستمر للشرايين التاجية.

ففي كثير من الحالات، من الصعب كشف حدود الشغاف، لكن باستعمال مواد التباين، يستطيع الطبيب أن يساعد على ضمان دقة تقدير حركة جدار القلب وتدفق الدم والإرواء. يُضاف إلى ذلك أن مواد التباين يمكن أن تساعد على رؤية بنى لم تكن مرئية من قبل في فحوصات الموجات فوق الصوتية الثنائية الأبعاد. ويرى الشكل 6-7 حالة من هذا النوع حيث أظهرت البنية الثلاثية الأبعاد لجزء من الشجرة التاجية بواسطة التصوير الثلاثي الأبعاد في الزمن الحقيقي مع وجود مادة التباين.

وأحد الحيزّات التي سوف يؤدي فيها الـ 4D-USI دوراً هاماً هو تقييم الوظيفة القلبية بعد تطبيق اختبار الجهد. يحصل اختبار الجهد حالياً بالإجهاد المستحث جسدياً أو دوائياً. والمدة التي يستغرقها تخطيط صدى القلب يمكن غالباً أن تعقد القراءة الدقيقة، لأن المريض يمكن يكون في حالات مختلفة من التعافي من الجهد حين تجميع المشاهد الثنائية الأبعاد. يُضاف إلى ذلك أنه غالباً ما يكون من الصعب الحصول على المشاهد الدقيقة نفسها للقلب قبل الإجهاد وبعده، وهذا يمكن أن يمنع القراءة الصحيحة. والنتيجة هي أن كثيراً من التشخيص يكون شخصانياً وعرضة للاختلاف باختلاف قارئ النتائج. لكن بظهور التصوير الثلاثي الأبعاد في الزمن الحقيقي، يمكن التقاط كل صور البطين الأيسر في غضون بضعة نبضات قلبية. ويمكن لهذه الطريقة أن تسمح بتشخيص موضوعي قابل للتكرار. وقد بينت دراسات أولية أجريت على مرضى ومتطوعين إمكان المطابقة المكانية الصحيحة لصور القلب قبل وبعد الإجهاد مع الحفاظ على التغيرات المستحثة بالجهد<sup>(22)</sup>.

#### 4. الخلاصة

برغم أن الـ 4D-USI لم يتوافر إلا في الأربع عشرة سنة الماضية، ولم يتوافر منه سوى منتَجين تجاريين، وذلك في عام 1994 (من Volumetrics) وعام 2002 (من فيليبس)، فقد استُعمل في تطبيقات طبية عيادية مختلفة، من تخطيط صدى القلب حتى طب الأطفال والاستعمال التدخلي. وينطوي تقليص الاختلافات فيما بين الأفراد، ولدى الفرد نفسه، في قراءة الصور الناتجة على وعد بمزيد من قابلية الاستعمال لهذا النوع من التصوير بوصفه طريقة تشخيصية. وتضمن التطويرات المستقبلية في حقل الإظهار ومعدل الأطر وبرمجيات القياس المؤتمت مزايا طبية عيادية لافتة كثيرة للموجات فوق الصوتية.

## 5. كلمة شكر

يود مؤلف هذا الفصل شكر شام سوكا (Sham Sokka) وإيفان سالغو (Ivan Salgo) وجين برغرال (Jean Pergrale) على مساعداتهم وإسهاماتهم في هذا الفصل. ويشكر أيضاً براد روبي (Brad Robie) ولاي وايت (Leigh White) على تقديمهم بعض الصور.

### المراجع

1. J. C. Somer, The history of real time ultrasound, *International Congress Series* 1274, 3-13 (2004).
2. R. C. Houck, J. Cooke, E. A. Gill, Three-Dimensional Echo: Transition from Theory to Real-Time, A Technology Now Ready for Prime Time, *Current Problems in Diagnostic Radiology* 34 (3), 85-105 (2005).
3. I. S. Salgo, Three-dimensional echocardiography, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 11(4), 506-516 (1997).
4. S. W. Smith, G. E. Trahey, O. T. von Ramm, Two-dimensional arrays for medical ultrasound, *Proc IEEE Ultrasonics Symposium*, 625-628 (1991).
5. F. Forsberg, Ultrasonic biomedical technology; marketing versus clinical reality, *Ultrasonics* 42 (1-9), 17-27 (2004).
6. S. T. Schindera, et al., Accuracy of Real-time Three-dimensional Echocardiography for Quantifying Right Ventricular Volume: Static and Pulsatile Flow Studies in an Anatomic, In Vitro Model, *J Ultrasound Med* 21 (10), 1069-1075 (2002).
7. C. Jenkins, Reproducibility and accuracy of echocardiographic measurements of left ventricular parameters using real-time three-dimensional echocardiography, *J Am Coll Cardio* 144 (4), 878-86 (2004).
8. R. S. Von Bardeleben, et al., 914 Contrast enhanced live 3D echo in acute myocardial infarction determines accurate left ventricular wall motion and volumes compared to cardiac MR imaging, *European Journal of Echocardiography* 4 (Supplement 1), S 119 (2003).
9. H. P. Kuhl, et al., High-resolution transthoracic real-time three-dimensional echo-cardiography: Quantitation of cardiac volumes and

function using semi-automatic border detection and comparison with cardiac magnetic resonance imaging, *Journal of the American College of Cardiology* 43(11), 2083-2090 (2004).

10. J. Kuo, et al., Left ventricular wall motion analysis using real-time three-dimensional ultrasound, *Ultrasound in Medicine & Biology* 31(2), 203-211 (2005).

11. J. M. Tsutsui, et al., Noninvasive evaluation of left circumflex coronary aneurysm by real-time three-dimensional echocardiography, *European Journal of Echocardiography*, in press (2005).

12. T. O. Cheng, et al., Real-time 3-dimensional echocardiography in assessing atrial and ventricular septal defects: An echocardiographic-surgical correlative study, *American Heart Journal* 148 (6), 1091-1095 (2004).

13. G. Valocik, O. Kamp, C. A. Visser, Three-dimensional echocardiography in mitral valve disease, *European Journal of Echocardiography*, in press (2005).

14. M. X. Xie, et al., Comparison of Accuracy of Mitral Valve Area in Mitral Stenosis by Real-Time, Three-Dimensional Echocardiography Versus Two-Dimensional Echocardiography Versus Doppler Pressure Half-Time, *The American Journal of Cardiology* 95 (12), 1496-1499 (2005).

15. A. Macnab, et al., Three-dimensional echocardiography is superior to multiplane transoesophageal echo in the assessment of regurgitant mitral valve morphology, *European Journal of Echocardiography* 5 (3), 212-222 (2004).

16. K. J. M. Surry, et al., The development and evaluation of a three-dimensional ultrasound-guided breast biopsy apparatus, *Medical Image Analysis* 6(3), 301-312 (2002).

17. W. L. Smith, et al., Three-dimensional ultrasound-guided core needle breast biopsy, *Ultrasound in Medicine & Biology* 27(8), 1025-1034 (2001).

18. S. W. Smith, et al., Feasibility study: Real-time 3-D ultrasound imaging of the brain, *Ultrasound in Medicine & Biology* 30 (10), 1365-1371 (2004).



19. M. Kitaoka, Clinical application of three-dimensional contrast imaging on parathyroid percutaneous ethanol injection therapy (PEIT), *Ultrasound in Medicine & Biology* 29 (5) Supplement 1, S94 (2003).
20. S. C. Rose, T. R. Nelson, R. Deutsch, Display of 3-Dimensional Ultrasonographic Images for Interventional Procedures: Volume-Rendered Versus Multiplanar Display, *J Ultrasound Med* 23 (11), 1465-1473 (2004).
21. H. J. Won, et al., Value of Four-dimensional Ultrasonography in Ultrasonographically Guided Biopsy of Hepatic Masses, *J Ultrasound Med* 22 (2), 215-220 (2003).
22. R. Shekhar, V. Zagrotsky, V. Walimbe, 3D Stress echocardiography: development of novel visualization, registration and segmentation algorithms, *International Congress Series* 1268, 1072-1077 (2004).

## الفصل الثالث

**التصوير العيادي الطبي الهجين:  
مطابقة إحدائيات الصور المركبة وتشكيلة تجهيزات للتصوير  
بالإصدار البوزيتروني / التصوير المقطعي المحوسب والتصوير  
المقطعي المحوسب بإصدار الفوتون المفرد / التصوير  
المقطعي المحوسب**

دمج المعلومات الكيميائية الحيوية والتشكيلة لتحقيق تشخيص ومعالجة أفضل

إ. هيميش<sup>1</sup>، م. إغيرل<sup>1</sup>، ه. هاينس<sup>2</sup>، ك. فيدلر<sup>3</sup>، إ. كارلسن<sup>4</sup>

1 شركة منظومات فيليبس الطبية، بوبلينغن، ألمانيا،

2 شركة منظومات فيليبس الطبية، ميلبيتاس، كاليفورنيا، الولايات المتحدة،

3 شركة بحوث فيليبس، آخن، ألمانيا،

4 شركة بحوث فيليبس، هامبورغ، ألمانيا.

Y. Hämisch<sup>1</sup>, M. Egger<sup>1</sup>, H. Hines<sup>2</sup>, K. Fiedler<sup>3</sup>, I. Carlsen<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Philips Medical Systems, Boblingen, Germany;

<sup>2</sup>Philips Medical Systems, Milpitas, CA, USA;

<sup>3</sup>Philips Research, Aachen, Germany;

<sup>4</sup>Philips Research, Hamburg, Germany.

## ملخص

شهدت منظومات التصوير الهجينة انتشاراً واسعاً في حيز التصوير الطبي بسرعة وعمق أكبر مما شهدته تكنولوجيات التصوير الأخرى من قبل، ملبية متطلبات طبية وإدارية كثيرة للعاملين في العيادات والباحثين في هذا الحيز. وبرغم الجهود على دمج الصور فقط، إضافة إلى التعقيد التقني الكبير والتكاليف العالية للمنظومات المدمجة، فإن التحسينات في دقة التشخيص وسهولة التعامل مع المريض كانت مقنعة جداً لتبني تلك المنظومات. لقد حصل التطور السريع في التجهيزات الهجينة في السنوات العشر السابقة فقط، وما زال مستمراً، وما زالت التطورات التكنولوجية تحصل بوتيرة سنوية.

### 1. الحاجة إلى التصوير المدمج

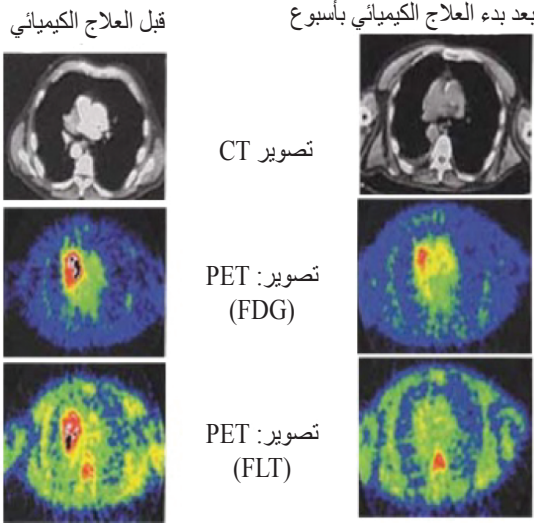
غدا التصوير المقطعي الشكل المفضل والواسع القبول للتصوير التشخيصي العيادي الطبي، منذ اختراع أول آلة تصوير مقطعي قائمة على الأشعة السينية من قبل هاونسفيلد وكورماك في عام<sup>(1)(2)</sup> 1973. وقد أصبحت ماسحات التصوير المقطعي المحوسب CT، وفيما بعد ماسحات التصوير المقطعي بالرنين المغناطيسي<sup>(3)</sup> (Magnetic Resonance Tomography (MRT)) مكوّنات أساسية من معظم أقسام التصوير الشعاعي في العالم.

وفي موازاة ذلك، تطور التصوير القائم على النظائر المشعة في الطب النووي أيضاً من التصوير الوميضي المسطح إلى طريقة مقطعية تسمى التصوير المقطعي بإصدار الفوتون المفرد (SPECT) الذي ترسّخ في أقسام الطب النووي في شتى أنحاء العالم<sup>(4)</sup>. وفي أواخر ثمانينيات القرن العشرين، بعد سنين طويلة من البحث<sup>(5)</sup>، دخلت طريقة تصوير أخرى قائمة على النظائر المشعة، هي طريقة التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني<sup>(6)</sup> (PET) حيز الممارسة الطبية، إلا أنها لم تُعتمد طيباً في العيادات على نطاق واسع حتى بداية تسعينات القرن العشرين بسبب تعقيدها وتكلفتها العالية وصعوبة التعامل مع قائفتها Tracer الناجمة عن النصف عمر القصير للنظائر المشعة للبوزيترونات<sup>(7)</sup>. إلا أنه تم تجاوز تلك الصعوبات في كثير من البلدان، ويُعتبر الـ PET اليوم الطريقة الرئيسية في التصوير المدمج، بسبب حساسيته ودقته التشخيصية الفائقتين<sup>(8)(9)</sup>.

وبغية فهم الحاجة إلى التصوير المركب من الضروري معرفة أن طرائق التصوير القائمة على النظائر المشعة، مثل الـ SPECT والـ PET، توفّر معلومات مختلفة جوهرياً عما توفّره طرائق التصوير التشكلي مثل الـ CT والـ MRT، وتكملها. وفي معظم الحالات،

يوفر الـ SPECT والـ PET فكرة عن العمليات الحيوية الكيميائية، مثل الاستقلاب أو تكاثر الخلايا، بميز مكاني سيئ إلى حد ما يساوي 3-10 ميليمتر، لكن بحساسية عالية، في حين أن الـ CT والـ MRT يعطيان صوراً ذات ميز عالٍ (بأجزاء الميليمتر) للبنى التشريحية والوظائف الفيزيولوجية، مثل جريان الدم. ويحصل في الـ SPECT والـ PET وسم (تعليم) جزيئات حيوية بنظائر مشعة ثم إظهار تراكمها وتوزعها في الخلايا والأعضاء بواسطة كاميرا أو جهاز تصوير مقطعي<sup>(10)</sup>. ويقوم الـ CT على تخميد الأشعة السينية التي تُطبَّق من الخارج على النسيج الحيوي<sup>(11)</sup>، ويقوم الـ MRT على قياس الخواص المغناطيسية للماء الموجود في الأنسجة<sup>(12)</sup>.

يُري الشكل 1-8 طبيعة المعلومات المختلفة لطريقتي التصوير CT و PET وتأثيرها في قرارات معالجة الأورام. ثمة في الشكل صور مقاطع عرضانية على محور صدر مريض مصاب بسرطان صغير الخلايا قبل بدء العلاج الكيميائي (العمود الأيسر) وبعد بدء العلاج بأسبوع (العمود الأيمن). ويمثل الصف العلوي مقاطع عرضانية من CT بالأشعة السينية، حيث لا يوجد فرق مرئي في مدى انتشار الورم بين اليسار واليمين. ويُري الصف الأوسط صورتي PET بالقائمة (العلامة) F-18-FDG، وهي أكثر العلامات استعمالاً في تشخيص الأورام ومراقبة معالجتها، ويظهر فيها زيادة استهلاك للجليكوز في الخلايا الخبيثة بسبب التراكيز العالية لحوامل الجليكوز على أغشية تلك الخلايا. ويتراكم العلامة F-18-FDG في الخلايا الخبيثة ولا يُستقلب كالجليكوز العادي. ويمكن أن نرى هنا اختلافاً بين الصورة اليسرى (قبل المعالجة) والصورة اليمنى (بعد أسبوع من بدء العلاج) يتمثل بالحجم المتقلص والكثافة الاستقلابية (المعبّر عنها بالألوان: الأسود والأحمر يدلان على استقلاب قوي، ويدل الأزرق على استقلاب ضعيف). ويمثل ذلك إشارة أولى إلى فعالية العلاج. حتى إن هذه الإشارة تكون أقوى في صور الـ PET مع القائمة F-18-FLT. وقد أعلن شيلدز وغريسون<sup>(13)</sup> (Shields & Griesson) عن استعمال القائمة F-18-FLT في البشر أول مرة لتصوير انتشار الورم ومضاعفة الدنا في عام 1998. وفي الصورة اليمنى، يبدو أن الورم قد اختفى نهائياً، لكن ما حصل في الواقع هو أن انتشاره (أي تضاعف الدنا) فقط هو الذي توقف بالعلاج. وعلى سبيل السيطرة، أبقيت أنشطة الانتشار الطبيعية مرئية في نقي عظم العمود الفقري في الصورتين اليمنى واليسرى. من الجلي أن إضافة المعلومات الفيزيولوجية الحيوية مفيدة في إدارة شؤون المريض، سواء من حيث النتائج والتخمين، أم من جهة تكاليف الرعاية الكلية.

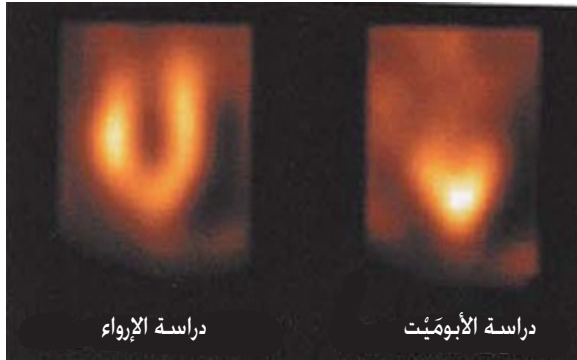


(FDG: Fluor-deoxyglykose (18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose  
 (FLT: Fluorothymidine (18F- fluoro-3'-deoxy-3'-L-fluorothymidine

الشكل 8-1: مقاطع عرضانية على محور صدر مريض مصاب بسرطان رئة صغير الخلايا مأخوذة قبل العلاج الكيميائي (العمود الأيسر) وبعد بدئه بأسبوع (العمود الأيمن). يمثل الصف العلوي تصويراً مقطوعياً محوسباً، ويمثل الأوسط تصويراً بوزيترونياً بالنظير المشع F-18FDG، ويمثل الصف الأسفل تصويراً بوزيترونياً بالنظير المشع F-18FLT. (اقتبست الصور بعد موافقة ك. كرون (K.Krohn)، جامعة واشنطن، سياتل).

وثمة حافز قوي آخر على الاستعمال المتزايد للتصوير المركب هو تطوير ما يسمى مواد التصوير الجزيئية التي تتصف بتحديدية متخصصة شديدة جداً، وبالانعدام التام تقريباً للمعلومات المحيطة التشريحية<sup>(14)(15)</sup>. ويُعتبر العلام F-18-FLT، المذكور آنفاً والمستعمل في الـ PET، من تلك الفئة. ويُرى الشكل 2-8 مثلاً لمادة تصوير جزيئية مستعملة في الـ SPECT الجزيئي، ويظهر فيه مقطعاً عرضانياً على المحور العمودي الطويل لقلب مريض مصاب باحتشاء عضلة قلبية حاد. وتظهر في الجانب الأيسر دراسة الإرواء باستعمال قائمة إرواء شائعة في الـ SPECT تسمى <sup>99m</sup>Tc، ويظهر على الجانب الأيمن نفس المقطع العرضاني محصلاً بعلام موت الخلايا المبرمج الجديد أنكسين-V (Annexon-V) (المسمى أبوميت (Apomate))، وهو بروتين بشري موسوم بـ <sup>99m</sup>Tc. وموت الخلايا المبرمج هو عملية موت مبرمج للخلية، وهو جزء من دورة حياة الخلية

الطبيعية (ومثالها خلايا الجلد)، ويظهر أيضاً في الخلايا أثناء احتشاء العضلة القلبية. وتُصدر الخلايا الميتة بالموت المبرمج الفوسفوليبيد فوسفاتيديل سيرين (Aphospholipid Phosphatidylserine) الذي يرتبط به الأوكسين- $V$ ، ولذا يتراكم. وهذا يمكّن من تحديد مدى وشدة الاحتشاء وفق الميّن في الشكل 2-8، والأهم من ذلك أنه يجيب عن السؤال الخاص باحتمال إعادة إحياء نسيج العضلة القلبية<sup>(16)</sup>. وبمقارنة صورتَي الشكل 2-8، نجد أن نقصان المعلومات التشريحية كبير، حين الانتقال من قائمة التدفق (اليسار) حيث ما زال من الممكن رسم البطين الأيسر على الأقل، إلى علام موت الخلايا المبرمج (اليمين) حيث جرى وضع علامة على الخلايا الميتة موتاً مبرمجاً فقط. ومن أجل اتخاذ أي قرار علاجي، على هذه المعلومات أن تكون مترابطة مع المعلومات التشريحية.

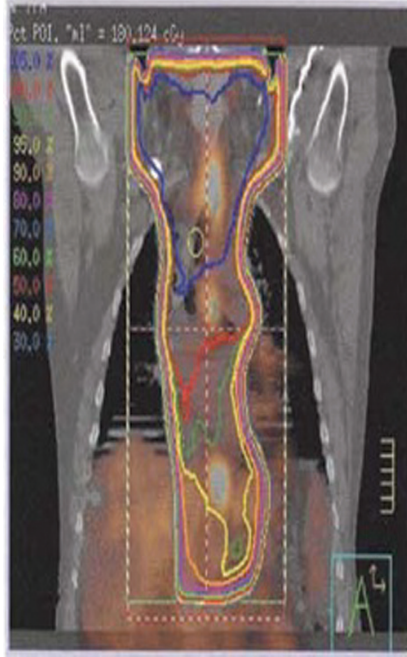


الشكل 2-8: مقطع عرضاني على المحور العمودي الطويل عبر قلب مريض مصاب باحتشاء عضلة قلبية حاد: دراسة الأرواء (اليسار) ودراسة موت الخلايا المبرمج (اليمين، باستعمال الأوكسين- $V$  الموسوم بـ  $Tc-99m$  (الأبوميت)). (الصورتان مقتبستان بعد موافقة مركز القلب الطبي، أويغن، أوريغون، الولايات المتحدة).

ولعل أقوى حوافز التصوير المركب حالياً هي تطبيقاته في تخطيط ومراقبة معالجة الأورام، وخاصة المعالجة الشعاعية<sup>(17-19)</sup>. وعلى وجه الخصوص، أصبحت مراقبة الـ PET مع العلام FDG والـ CT أداة ثمينة لتحسين دقة وكفاءة المعالجة الإشعاعية باستعمال معلومات استقلالية من الـ PET بالعلام FDG لتتقح خطة المعالجة في المعالجة الإشعاعية المضمنة الشدة<sup>(20-23)</sup> (Intensity Modulated Radiation Treatment (IMRT)). ويُري الشكل 3-8 مثلاً لهذا التطبيق.

بيّن المثال السابق الضرورة الطبية لتصوير المركب ومزاياه. وفي حالة دراسات

الدماغ، يمثل تحقيق ذلك المركب بالمراكبة البرمجية لصور من تجهيزات مختلفة على أساس أن الجمجمة تمثل إطاراً تشريحياً صلباً. وفيما يخص أجزاء الجسم الأخرى، فإن هذه الطريقة تنطوي على شيء من التحدي (وفقاً لما ذكر في المقطع 2 من هذا الفصل)، وذلك بسبب فوارق توضع المريض والعضو المصوّر وحشوة الوسادة... إلخ<sup>(9)</sup>.



الشكل 3-8: مثال لمعالجة شعاعية مضمنة الشدة لمريض مصاب بسرطانة حشرافية الخلايا. تقوم المعالجة على معلومات حُصّلت بمركب من الـ PET (السلم الحراري) والتصوير المقطعي المحوسب (السلم الرمادي). وتمثل الخطوط الملونة منحنيات كفاية للجرعة جرى تحديدها بمعلومات عن البؤر الخبيثة ودرجة خبثها من الـ PET. وأجريت تصحيحات وتنقيحات تشريحية (حماية الأعضاء والأوعية الهامة، مثلاً) بناءً على معلومات الـ CT. (اقتُبست الصورة بعد موافقة مركز ماري بيرد بركينز ومركز ليدي أوف ذي ليك للتصوير المقطعي بالإشعاع البوزيتروني، لوس أنجلز Mary Bird Perkins Cancer Center and The Lady of the Lake PET Imaging Center, Baton Rouge, LA).

وإضافة إلى مزايا التشخيص، ثمة حوافز ودوافع قوية أخرى لتطوير تجهيزات تصوير مركبة لحالات مثل الوضع المؤقت لأعضاء المريض (وضعية العضو، امتلاء الأمعاء) والوظائف الجسدية (مستويات سكر الدم، معدل نبض القلب، ومعدل الاستقلاب.. إلخ). وهناك أيضاً إدارة شؤون المريض (دراسة واحدة أم اثنتان، وقراءة صورة واحدة

أم اثنتين، وتقرير واحد أو أكثر) والمستشفى (توافر بيانات التصوير، وعدم توافق صيغ البيانات، والمطابقة اليدوية المستنزفة للوقت لصور الدراسات المختلفة، والتنسيق اللازم بين العاملين من أقسام مختلفة).

ومع ظهور أول تجهيزات للتصوير المركب أصبح من الواضح أن تلك العوامل "اللاتشخيصية" على وجه الخصوص، تمثل قوة محرّكة قوية جداً لاستعمال المنظومات المركبة. وقد أسهمت المزايا الإدارية لتلك التجهيزات كثيراً في القبول السريع جداً لها من قبل الوسط الطبي. وفيما يخص شركة منظومات فيليبس الطبية، تغيرت نسبة التجهيزات المركبة إلى التجهيزات المفردة في حيز الـ PET من أقل من 10% إلى أكثر من 95% من جميع التجهيزات التي بيعت خلال ثلاث سنوات<sup>24</sup>. وقد بدأت تلك التجهيزات بتغيير البنى في المستشفيات وبفرض التعاون فيما بين الأقسام والأشخاص الذين كانوا متفرقين فيما سبق<sup>(25)</sup>. لكن مع استعمال تلك التجهيزات وقبولها المتزايد أصبح من الواضح أيضاً أن بعض المسائل الأنف ذكرها ما زالت قائمة بسبب عدم توقيت الدراسات، وهذا ما يُعجل التطوير الجاري لطرائق متقدمة لمطابقة إحدائيات الصور معاً وفقاً للمذكور في المقطع التالي<sup>(26)</sup>.

## 2. تكنولوجيات مطابقة إحدائيات الصور بوصفها مطلباً مسبقاً للتصوير المتعدد الطرائق

### 1.2 دور مطابقة إحدائيات الصور في التصوير الطبي

عموماً، يمكن أن تكون الصور الطبية التي سوف تُدمج معاً للتشخيص أو المعالجة قد حُصّلت:

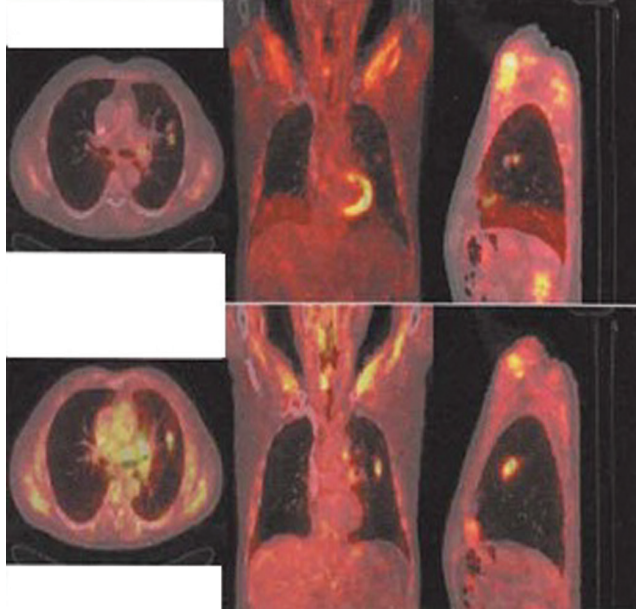
- بنفس طريقة التصوير أو بطرائق مختلفة، أي CT و PET و MRT، و US... إلخ.
- في نفس الوقت، أو في أوقات مختلفة.
- من نفس المريض، أو من مرضى مختلفين.

وما لم تكن الصور قد حُصّلت في نفس الوقت، فإن من المرجح أن تكون البنى التشريحية قد غيرت وضعياتها بين عمليات التحصيل بسبب حركة الأعضاء، أو نمو الورم أو انكماشه، أو التنفس، أو حركة القلب، أو امتلاء المثانة والمستقيم... إلخ. لذا فإن مطابقة إحدائيات هذه الصور معاً تتطلب ضبط هندستها بحيث تتحاذى البنى التشريحية المتماثلة



على نحو صحيح، وهذه هي عملية مطابقة إحداثيات الصور (Image Registration).

وليس محاذة الصور من أجل الفحص البصري المركب (الشكل 4-8) سوى واحدة من كثير من تطبيقات مطابقة إحداثيات الصور الطبية. وتُستعمل تقنيات المطابقة غالباً لتصحيح تأثير الحركة أثناء تحصيل وتركيب الصور الطبية، وحين تجزئتها وتصنيفها أيضاً.



الشكل 4-8: صورة PET مرمزة لونياً موضوعة على صورة CT بعد مطابقة جاسئة (الصف العلوي) ومطابقة مرنة (الصف السفلي). حُصِّلت الصور كل على حدة. لاحظ خطوط الجسم والرئة المختلفة في الصورتين العلويتين الناجمة عن اختلاف حالة التنفس لدى المريض. إن المطابقة المرنة تصحح أثر حركة التنفس، وهي لا تحاذي حيز الرئة فقط، بل تحاذي أيضاً بقعة ساخنة في صورة الـ PET مع آفة في صورة الـ CT تشير إلى ورم سرطاني خبيث (الصور مقتبسة بعد موافقة ك. هان (K. Hahn) لدى جامعة لودفيغ ماكسيميليان بميونخ، ألمانيا (K. Hahn, Ludwig Maximilians University, Munich).

وبغية تصحيح تلك الانحرافات، تُستعمل المطابقة المرنة (Elastic Registration). وخلافاً للمطابقة الجاسئة أو الترابطية، لم تصبح المطابقة المرنة تقنية معيارية معتمدة تُستعمل على نحو متكرر، وسبب ذلك أن تحقيقها أشد تعقيداً بكثير، وليس ثمة حتى الآن من حل لها مقبول عموماً في الممارسة العيادية الطبية.

والخطوة الأولى في مطابقة الإحداثيات هي التعويض عن الإزاحات والدورانات

بين الصور المدخلة التي تجري معالجتها. وهذا المطابقة الجاسئة (Rigid Registration)، أي التي تتعامل مع جسم الإنسان بوصفه جسماً صلباً، تُعوّض عن وضعيات المريض المختلفة. ويتطلب ذلك غالباً توسعتها إلى المطابقة الترابطية (Affine Registration)، وذلك بإخضاع الصورة أيضاً إلى تكبير أو تصغير وتدوير حول محاور الجسم لمحاذاة وضعيات التحصيل وأخذ العينات المختلفة. وقد غدا كلا نوعي المطابقة تقنيات معتمدة تتوافر على شكل عمليات مؤتممة أو نصف مؤتممة على الأقل وتُنَفَّذ بواسطة محطات عمل من جميع الطرازات الرئيسية في الحيز الطبي. إلا أن جسم الإنسان ليس جاسئاً، ولذا تبقى ثمة انحرافات ملحوظة بعد المطابقة الترابطية.

## 2.2 ما سبب صعوبة مطابقة الإحداثيات المرنة؟

من الممكن صياغة التحويلات الجاسئة والترابطية بسهولة بعبارات رياضية بسيطة، وهي لا تحتاج إلا إلى بضعة موسطات من أجل ملاءمتها للاستعمال في مطابقة الإحداثيات، وهي تحديداً في الأبعاد الثلاثة 3 إزاحات، و 3 دورانات، و 3 عوامل تكبير و 3 عوامل تصحيح انحراف، وفي الأبعاد الثنائية إزاحتان، ودوران واحد وعامل تكبير وعامل تصحيح انحراف واحد.

وتصبح الحالة مختلفة تماماً حين الانتقال إلى المطابقة المرنة لأنها تتضمن تحويلات غير خطية ذات صيغ رياضية ممكنة كثيرة، مثل كثيرات الحدود والتوابع الدورية، أو أحد الأنواع الكثيرة من التوابع الشريحية التي يُنمذج بعضها خواص مرونة النسيج المصور. إن اختيار الصيغة الملائمة حاسم لنجاح المطابقة المرنة، وهو يعتمد على المنطقة التشريحية، وعلى التطبيقات العيادية الطبية المطلوبة. على سبيل المثال، تختلف الأنماط العامة للحركة المنتظمة في منطقة الحنجرة الناجمة عن التنفس كثيراً عن أنماط الحركة غير المنتظمة في منطقة البطن بسبب الحركة التمعجية. وتختلف هذه الحركة تماماً عن أنماط الحركة المحلية في المنطقة القلبية التي تختلف كثيراً عن التشوه المحلي الناجم عن نمو ورم أو استئصاله. بكلمات أخرى، من غير المرجح أن يلائم خيار واحد كل شيء، فالأمر يعتمد على ما تبحث عنه وعلى الغرض منه. وعندما تُختار فئة التحويلات الرياضية المناسبة، يتبقى تحديد التحويل الذي يحاذي الصور محاذاة أمثلية. وهذا يتطلب عادة استمثال مئات أو ألوف من موسطات التحكم، وتلك عملية تتطلب حسابات هائلة جداً قد لا تؤدي إلى حل وحيد، ولذا قد تستدعي فرض قيود إضافية تعتمد على التطبيق بغية استكمال استمثال الحل في غضون مدة معقولة، وجعله يقرب من حل ذي مغزى طبي في العيادة.

في ضوء هذه التحديات، ليس من المستغرب ألا يكون حالياً ثمة حل مقبول عموماً للمطابقة المرنة يخدم جميع الأغراض الطبية.

### 3.2 تصنيف خوارزميات مطابقة الإحداثيات

يمكن اتباع طريقتين مختلفتين جوهرياً للمطابقة: مطابقة قائمة على السمات، ومطابقة قائمة على الحجم.

تستعمل المطابقة القائمة على السمات سمات، مثل المعالم التشريحية النقطية وسطوح الأعضاء وغيرهما مما يُستخرج تفاعلياً أو ألياً (أو شبه آلي) من الصور التي تجري مطابقتها. وتُحدّد التحويلات الهندسية التي تُحاذي على نحو أمثلي مواقع المعالم بين صور الدخل، ثم تُخضع الصورة إلى هذا التحويل. لكن المشكلة الرئيسية في هذه الطريقة هي تلك التي تشتمل على خطوة تجزئة لاستخلاص المعالم من بيانات الصورة الرئيسية، وعلى خطوة مطابقة الأشكال لتحديد المعالم الموافقة. وكلتا هاتهما مهمتان صعبتان، وما زالتا على وجه العموم مسألتين غير محلولتين، إلا إذا جرى الحل في إطار تحكم تفاعلي. والخطأ الذي يُرتكب أثناء التجزئة الأولية صعب التصحيح فيما بعد. إلا أن الميزة الكبرى لهذه الطريقة هي أنه بعد تحديد السمات، تُحل بقية مسألة المطابقة بسرعة نسبياً، لأنه تجب معالجة مجموعة جزئية صغيرة فقط من البيانات الأصلية، وهي تحديداً مجموعة السمات المجزأة.

أما المطابقة القائمة على الحجم فتتجاوز استخلاص السمات ومطابقتها وتعمل على المحاذاة المباشرة لقيم شدة نصوص الصورة. وهذا يتجنب التجزئة وخطوات مطابقة الأشكال المنطوية على الخطأ على حساب مدد حوسبة أطول، بسبب كميات البيانات الكبيرة المستعملة. إلا أن هذه الطريقة غالباً ما تكون أكثر قوة وأقل اختصاصاً بالتطبيق من المطابقة القائمة على السمات.

ثمة طرائق موثوقة عدة لكل من الفئتين تعمل بوصفها أساساً منهجياً عاماً لتصنيف خوارزميات المطابقة المكرسة التي تحتاج إلى متطلبات معينة من التطبيق المستهدف.

### 4.2 التحقق من خوارزميات مطابقة الإحداثيات والتوجهات المستقبلية

ويجب التحقق أيضاً من أن خوارزميات المطابقة قد فُصّلت لتطبيقات مستهدفة معينة، وتبعاً لمتطلبات تلك التطبيقات. فأني نقص يظهر فيها يؤدي إلى ضرورة إعادة تشكيلها،

ومن ثم إلى التحقق منها في دورة لتنقيح الخوارزمية تستمر حتى تلبية متطلبات التطبيق.

ويطلب التحقق من خوارزميات مطابقة الإحداثيات مرجعاً معيارياً معتمداً يمكن بواسطته تحديد نتيجة المطابقة. وفي حالة المطابقة الجاسئة والترابطية، ونظراً إلى السلوك الخطي للتحويل الترابطي وقلة عدد الوسائط المتضمنة في عملية المطابقة<sup>(27)(28)</sup>، يمكن تكوين ذلك المرجع من معالم خارجية تعمل علامات في جميع الصور التي سوف تجري مطابقتها. لكن هذه الطريقة تفضل في حالة المطابقة المرنة بسبب العدد الهائل من المعالم الخارجية اللازمة لفحص العدد الكبير من الوسائط المستعملة، وأهم من ذلك، بسبب السلوك اللاخطي ضمن الفضاء فيما بين تلك المعالم. ويمكن لصور نماذج، أو لصور مشوهة على نحو معقول، أن توافر مرجعاً للتحقق التقني بغية تقدير قوة وانسجام ودقة خوارزمية المطابقة وتحسين تشكيلتها. ومع ذلك تكون الخوارزمية الناتجة ناضجة بالمعنى التقني فقط، لكنها تمثل مرشحاً أفضل للتحقق طبي عيادي لاحق حيث يُقِيم أدائها بناء على بيانات طبية عيادية من قبل مختصين طبيين عياديين.

وسوف تتطور المطابقة المرنة باتجاهين رئيسيين. أولاً، سوف يتمخض التمييز بين المطابقة القائمة على السمات والمطابقة القائمة على الحجم عن طرائق إدماج التجزئة مع تكنولوجيا المطابقة. وسوف تساعد هذه الطرائق على مطابقة تقنيات شديدة التفاوت تعطي بنى صور غير كافية لكل من المطابقة القائمة على السمات والمطابقة القائمة على الحجم. ثانياً، سوف تضاف معلومات مخصصة بالتطبيق نفسه استباقياً وحصرياً إلى كل خطوة إجرائية رئيسية لتسريع البحث عن محاذاة أمثلية للصورة وإزالة اللبس منها. ويمكن لنماذج تشريحية وحركية أن تعطي البنية التشريحية المتوقعة، وتشوهات أشكالها وخصائص مرونتها لتوجيه البحث نحو النماذج الجسدية الوظيفية المثالية الشاملة التي تستطيع وصف آليات توليد التباين الداعمة لتجزئة وتحسين مطابقة السمات... إلخ.

إلا أن ثمة حداً جوهرياً للمطابقة القائمة على البرمجيات يظهر عندما لا تُبدي الصور أي بنى واضحة المعالم يمكن مطابقتها دون لبس. ويظهر ذلك الحد، مثلاً، حين مطابقة الصور الملتقطة بالتصوير الجزئي باستعمال مواد تباين خاصة جداً. فكلما كانت القائمة أشد خصوصية أبدى النسيج العام امتصاصاً لها أقل ترابطاً مع الشكل التشريحي. ولا تُمكن معالجة مشكلة ضياع السياق التشريحي تلك إلا بأساليب تحصيل خاصة تسهل المطابقة، أو بتجهيزات عتادية مركبة وفقاً لما هو مذكور في المقطع التالي.

### 3. تكنولوجيا تجهيزات التصوير المركب

#### 1.3 تطور التصوير المركب

يمكن تحفيز الابتكار في تكنولوجيا الرعاية الصحية بطريقتين جوهريتين: متطلبات طبية/ تشخيصية تحتاج إلى حل تقني جديد، أو أفكار جديدة لدى العلماء والمهندسين تفتح حيزاً تطبيقات جديدة وتمكّن من مستويات جديدة من الدقة التشخيصية والعلاجية. وفي حالة التصوير الوظيفي/ التشكلي المركب جرى العمل في كل من الاتجاهين. وفي ضوء مزايا التصوير المركب، قد يتعجب المرء من أن تلك التجهيزات المركبة التي من مثل تجهيزات الـ PET/CT أو الـ SPECT/CT لم تدخل الحيز الطبي قبل عام 2001/2000.

ويمكن للمرء أن يرتاب عدة أسباب كامنة وراء ذلك. وفي السياق الراهن، يجب تسليط الضوء على الجوانب التقنية. وباختصار، فإن التحدي يكمن في ضرورة جمع تصوير سريع عالي الميز (CT) مع تصوير بطيء منخفض الميز (PET، SPECT). ولتوضيح الفرق، يمكن لمدد تحصيل بيانات جسم كامل طوله 90 سنتيمتر أن تكون مؤشراً: في منتصف تسعينات القرن العشرين، استغرقت دراسة بالـ PET مدة 60-90 دقيقة، واستغرقت دراسة بالـ CT نحو 2-1 دقيقة. واليوم، يستغرق الـ PET نحو 15-12 دقيقة، ويستغرق الـ CT أقل من دقيقة واحدة. وتشير هذه الأرقام إلى أن تلك التكنولوجيات آخذة بالتقارب من حيث مدد التصوير، وهذا ما يجعلها أكثر ملاءمة «للتزاوج» ضمن جهاز واحد. وهذه العملية مستمرة مدفوعة بمزيد من الابتكار، خصوصاً في الـ PET<sup>(25)</sup>.

وتاريخياً، فإن أكثر القائفات استعمالاً في الـ PET، أي F-18-FDG، التي تتراكم في كثير من أعضاء وعضلات وبنى الجسم وتوافر خلفية تباين تشريحية مرئية كافية للقارئ غالباً، كانت تخفض الضغط على استعمال التجهيزات المركبة في الماضي. ولم يكن أيضاً يقرأ صور الـ PET سوى المختصين بالطب النووي الخبراء بقراءة الصور القائمة على النظائر المشعة.

لذا، ونظراً إلى أن قائفات الـ SPECT تعطي خلفية تشريحية أضعف وميزاً مكانياً أقل (مقارنة بالـ PET)، فإنه ليس من المفاجئ أن يكون أول جهاز مركب ينزل إلى السوق هو جهاز CT/SPECT<sup>(29)</sup>. ورغم أن هذا الجيل الأول من الأجهزة المركبة لاقى صعوبة في القبول الطبي في العيادة بسبب صعوبات تنفيذية (ميز منخفض وتصوير مقطعي محوسب غير تشخيصي)، فقد بدأت مزاياها الطبية العيادية بالظهور<sup>(30)</sup>.

ومع الاستعمال الطبي المتزايد للتصوير البوزيتروني وقبوله عيادياً طبيّاً وإدارياً في منظومة الرعاية الصحية، خاصة في الولايات المتحدة، ازداد عدد مرضى الـ PET الطبي العيادي زيادة كبيرة. لكن مسألتين رئيسيتين بدأنا بالطفو على السطح، مانعتين المزيد من عدد مرضى الـ PET، ومؤثرتين في دقة التشخيص وقبوله: (1) تصحيح التخماد في صور الـ PET الذي يُجرى بوسائل خارجية، ويزيد مدة الدراسة بما يصل إلى 50%، ويزيد من ضجيج الصورة. ولذا قرأ كثير من الدراسات عيادية الطبية باستعمال صور من دون تصحيح للتخماد. (2) بدأ الأطباء المختصون على نحو متزايد باتخاذ قراراتهم العيادية الطبية على أساس معلومات وفرها الـ PET، إلا أنهم وجدوا صعوبة في الربط بين المعلومات الوظيفية نتيجة للافتقار إلى المعلومات التشريحية.

وقد أدركت الحاجة إلى المعلومات التشريحية الإضافية في تشخيص الأورام<sup>(8)</sup>، إلا أن الخوارزميات الحاسوبية (المذكورة في المقطع 2) لم تعمل جيداً إلا في حالة الدماغ<sup>(31)</sup>. وقد كانت ثمة محاولات لتوسيع تطبيق تلك الخوارزميات إلى أجزاء أخرى من الجسم<sup>(9)</sup>، وذلك باستعمال وسائل خارجية أيضاً وتدخل من قبل المشغل أثناء المحاذاة اليدوية. ويبدو أن الحل الجلي لهذه المشكلة هو تحصيل بيانات وظيفية بالـ PET وأخرى تشريحية بالـ CT تبعاً بواسطة ماسح واحد من دون الحاجة إلى نقل المريض من ماسح إلى آخر.

وبدأ أول تطوير لجهاز مركب CT/PET لدى الشركة تاونسيند أند باير (Townsend & Beyer) في أواخر تسعينات القرن العشرين، وجرى أول استعمال له في جامعة بيتسبرغ. واستعملت في هذا الجهاز منظومة PET دوارة ذات حلقة جزئية مع منظومة CT حلزونية مفردة الشريحة، باتباع نهج منخفض التكلفة<sup>(32)</sup>. وكانت التجارب العيادية الطبية الأولى مقنعة<sup>(33)</sup> إلى درجة أنه جرى تصميم منظومة من الجيل الثاني مباشرة<sup>(34)</sup>. وحينئذ وضعت صناعة التجهيزات الطبية يدها على التطوير، وبدأت الشركات الكبرى (GE Healthcare, Siemens Medical Solutions, Philips Medical Systems) بتقديم منظومات مركبة للـ CT/PET. وكما ذكرنا آنفاً، حلت هذه المنظومات اليوم كلياً محل منظومات الـ PET المستقلة في السوق تقريباً، وتوسعت كثيراً في نفس الوقت<sup>(35)</sup>. وهذه هي قمة القبول العيادي الطبي السريع لتكنولوجيا جديدة، وهي تمثل الحاجة الطبية والإدارية القوية لهذه التجهيزات، وسوف تبقى كذلك.

وأنعش النجاح والقبول السريعان للتصوير المركب من الـ PET والـ CT الاهتمام أيضاً بالـ CT/SPECT، وقد نزلت عدة منظومات من هذا النوع إلى السوق فعلاً. وسوف نصف تكنولوجيا تلك المنظومات بتفصيل أكبر في المقاطع التالية.

### 2.3 التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني/ التصوير المقطعي المحوسب

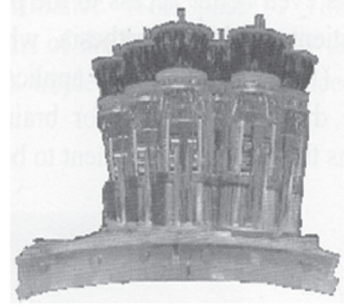
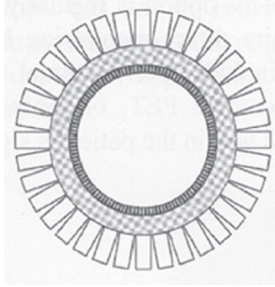
#### 1.2.3 مقدمة إلى تكنولوجيا التصوير بالإشعاع البوزيتروني

نظراً إلى أنه قد جرى وصف تكنولوجيا الـ CT بالتفصيل في الفصل الرابع من هذا الكتاب، فإننا سوف نركز الاهتمام هنا في وصف عناصر منظومة التصوير بالإشعاع البوزيتروني وفي سماتها الأساسية.

تمثل البلورة الومضية (Scintillating Crystal) أول عنصر من سلسلة الكشف في منظومة الـ PET. ويُقرأ الضوء الذي تُنتجه بواسطة مجموعة من التجهيزات الحساسة للضوء. ومع أن من المرجح أن تُستعمل الثنائيات الضوئية في التصاميم المستقبلية، إلا أن جميع ماسحات الـ PET الصناعية تستعمل اليوم أنابيب تضخيم الصورة (Photo Multiplier) بأشكال ومقاسات متنوعة. ونظراً إلى أن ميز الطاقة الجيد هو مفتاح لتحصيل البيانات العالي الجودة في الـ PET الثلاثي الأبعاد، ابتكرت مؤخراً تصاميم كشف جديدة ذات استجابة مكانية شديدة التجانس بغية الحفاظ على ميز طاقة البلورة الأصيل على أفضل وجه خلال مرحلة تجميع الضوء، مع توفير وتأثر عدداً عالية<sup>(36)</sup>. وقد أدخلت شركة فيليبس تكنولوجيا لوحات بكسلار (Pixelar™) في منظومتها (Allegro™) للتصوير PET في عام 2001: عناصر بلورات سليكات الغادولينيوم (Gadolinium Silicate (GSO)) صغيرة تُربط مع الموجه الضوئي (Lightguide) مستمر (الشكل 5-8). ويتحكم هذا الموجه الضوئي في انتشار الضوء، وهو يُبدي خواص متماثلة بقطع النظر عن موضعه على محيط أو محور الكاشف الأسطواني. وتُحشر مضاعفات ضوء دائرية بكثافة في مصفوفة سداسية خلف الموجه الضوئي. وعندما تكشف قنوات القدح امتصاص فوتونين في نفس الوقت، تُخصص مجموعة من سبعة مضاعفات ضوء لقراءة موضع وطاقة كل من الفوتونين. ولا تؤثر الحواف والزوايا والحدود بين المجموعات على تجانس جمع الضوء.

وتُعتبر معالجة الإشارة، وعملية التصحيح وإعادة تركيب الصورة على نفس الدرجة من الأهمية في السعي إلى الحصول على أفضل صورة ممكنة. وتزيد العناصر

الإلكترونية الصغيرة والسريعة من عرض حزام المعالجة الترددي، وتوافر تحصيل بيانات ذات وتيرة عد عالية. وتُحصّل صور بوزيترونية غنية بالإحصائيات لتصحيح التخماد المقاس الخاص ببيانات الإشعاع. فقد ابتكرت شركة Karp & Muehlechner طريقة نقل قائمة على سيزيوم وحيد الفوتون ( $^{137}\text{Cs}$ ) في عام 1995 جعلت من تصحيح التخماد عملاً عيادياً طيباً عادياً<sup>(37)</sup>. وتُستعمل اليوم في مساحات الـ CT/PET صور CT لتكون صوراً بوزيترونية سريعة التحصيل جداً وعديمة الضجيج عملياً من أجل تصحيح التخماد<sup>(38)</sup>.



الشكل 8-5: في اليسار: مقطع عرضاني لكاشف لوحة بكسلار يتألف من بلورات سليكات الغادولينيوم مربوطة مع موجه ضوئي مستمر ضوئياً (الرمادي) وتُقرأ بواسطة مصفوفة مرصوفة بكثافة من مضاعفات الضوء. اليمين: ثمان وعشرون وحدة من تلك الوحدات مجموعة معاً لتكوين كاشف أسطواني. ويضمن الربط الضوئي الاستمرارية عبر الحدود الميكانيكية (الصورتان من شركة منظومات فيليبس الطبية).

وقد استفادت إعادة تركيب صور الـ PET من عدد من التحسينات في السنوات الأخيرة. فقد استُعملت توابع أساس موسعة متناظرة كروياً لتحل محل الفوكسلات (عناصر الحجم) في وصف الصورة<sup>(39)</sup>، وألغى أول تنفيذ صناعي في عام 1999 لخوارزمية إعادة تركيب صورة تكرارية ثلاثية الأبعاد قائمة على الأرجحية العظمى عدداً من التقريبات، وحسّن جودة الصورة تحسناً كبيراً<sup>(40)</sup>. ومؤخراً، حصل مزيد من تحسين خوارزميات إعادة تركيب الصورة لتعكس هندسة التحصيل على نحو أدق، وتأخذ في الحسبان أخذ العينات غير المنتظم بالخطوط التي بين أزواج الكاشفات (إعادة تركيب خط الاستجابة)<sup>(41)</sup>.

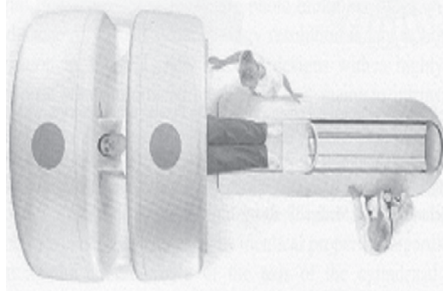
### 2.2.3 تطوير منظومة هجينة CT/PET

مثالياً، يمكن للمنظومة الهجينة CT/PET أن تستعمل كاشفاً واحداً قادراً على عد فوتونات إفرادية طاقتها 511 كيلو إلكترون فولط، وإدماج دفقات فوتونات كثيفة عند



طاقات الأشعة السينية. لكن وفقاً لما ورد في الفقرات السابقة، تعتمد كاشفات الـ PET وكاشفات الـ CT على تكنولوجيات مختلفة: جميع تصاميم الـ CT/PET تضم اليوم ماسحين مختلفين تحت غطاء واحد مع سرير مريض عادي، وتسمح بالـ CT والـ PET بالتعاقب من دون نقل المريض أو تغيير وضعيته على السرير.

وإحدى السمات البارزة في تطوير فيليبس لمنظومة الـ CT/PET هي تركيز التصميم على المريض. فثمة فجوة مقاسها يساوي نحو 30 سنتيمتر تفصل جزء الـ CT عن جزء الـ PET في الآلة (الشكل 6-8) تجعل المريض يشعر بالانفتاح والضوء والراحة مقارنة بالنفق الطويل المغلق. فالتواصل والاحتكاك المباشر مع العاملين أو الأهل مطمئن، وخاصة إذا كان المريض طفلاً أو يخاف من الأماكن المغلقة. ولراحة المريض تأثير مباشر في جودة الصورة، فهي تقلل حركته الناجمة عن القلق، وبذلك يزداد امتصاص عضلاته لقائمة الـ FDG. وبيّنت التجربة أيضاً أن المرضى الذين يعانون من الخوف من الأماكن المغلقة يتحملون عملية التصوير جيداً على الماسح المفتوح القنطرة ويفضلون إجرائها عليه.

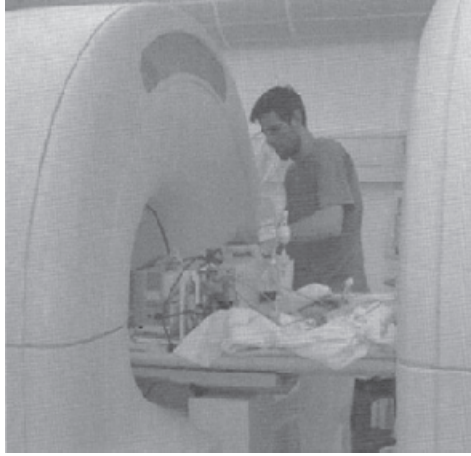


الشكل 8-6: صُمِّمت القنطرة المفتوحة في منظومة التصوير البوزيتروني/ التصوير المقطعي المحوسب Gemini™ لتعظيم راحة المريض.

ويذهب تصميم Gemini™ المفتوح القنطرة خطوة إلى الأمام أيضاً: يمكن إرجاع جزء الـ PET إلى الوراء لزيادة الفجوة لتصبح نحو متر واحد، وهذا يتيح وصولاً أفضل إلى المريض. وتُستعمل هذه الوضعية بانتظام لتصوير المرضى المخدرين الذين يحتاجون إلى مراقبة مباشرة من قبل طبيب التخدير (الشكل 7-8). ومن التطبيقات الأخرى العمل التدخلي في الـ CT، والتوضيع المباشر للدماغ والقلب في الـ PET، أو فحص الدماغ بالـ PET الذي يتطلب تجهيزات توضع أمام نظر المريض.

ويميضي استعمال صور الـ CT إلى أبعد من تفسيرها بوصفها دراسة أشعة عادية. فمطابقة الإصابات والتحديد الموثوق لمواضع الشذوذات الوظيفية، المقدمين من قبل الـ

PET، والمدعومين بالتمثيل التشريحي الدقيق الذي يوفره الـ CT، يمثلان المزية الكبرى للمنظومة الهجينة.



الشكل 7-8: مريض مخدر يجري تصويره بمنظومة Gemini™ CT/PET: القنطرة مفتوحة للسماح بدخول طبيب التخدير وتجهيزاته (الصورة مقتبسة بعد موافقة أ. كاستراب، مشفى هرليف، كوبنهاجن (I. Kastrup, Herlev Hospital, Copenhagen)).

ويميضي استعمال صور الـ CT إلى أبعد من تفسيرها بوصفها دراسة أشعة عادية. فمطابقة الإصابات والتحديد الموثوق لمواقع الشذوذات الوظيفية، المقدمين من قبل الـ PET، والمدعومين بالتمثيل التشريحي الدقيق الذي يوفره الـ CT، يمثلان المزية الكبرى للمنظومة الهجينة. ويمثل تصحيح تخميد الـ PET مزية مباشرة أخرى أيضاً: فثمة حاجة إلى مخطط لمعاملات التخميد عند 511 كيلو إلكترون فولط لتصحيح التخميد (امتصاص، تناثر) الناجم عن فناء الفوتونات في الجسم. وتُستعمل صور بوزيترونية قائمة على نظائر مشعة في الـ PET المستقل، وهي تتطلب مدد تحصيل تصل حتى عدة دقائق لتحقيق دراسة للجسم بكامله. لكن بعد ضرب قيم الـ CT بمعاملات التخامد الخطية عند 511 كيلو إلكترون فولط، تعطي صورة الـ CT مخططات تخميد PET عديمة الضجيج عملياً خلال جزء من تلك المدة.

وثمة اختلافات بين تقنيات التحصيل في كل من منظومتي الـ PET والـ CT المستقلتين، ويجب حل تلك الاختلافات إما بتوفيق منهجيات التحصيل، أو بتطوير تقنيات جديدة.

وفي حين أن أجهزة الـ CT/PET وطرائق معالجة البيانات مستمرة في التحسُّن، وأن عدد المرضى الذين يجري تصويرهم بها، والمساوي 25 مريضاً في اليوم، أصبح عادياً، وأن مقدار بيانات الصور المولَّدة لكل مريض في تزايد، فقد أصبح استعمال وأداء أدوات دراسة الصور مادتان هامتان في سير العمل في مراكز التصوير. فالطبيب الذي يقرأ الصور يحتاج إلى البحث ضمن كميات كبيرة من الصور، والتنقل بين المشاهد المختلفة، أكانت مدموجة معاً أم لا، واستخراج معلومات كمية، وتوزيع وخرن الصور والتقارير بطريقة إلكترونية، على منظومات معلومات المستشفى الواسعة. لذا اختار معظم المصنعين إدماج وسائل المراجعة وإعداد التقارير مع منصات قراءة الصور الشعاعية على غرار ما فعلت شركة فيليبس في محطاتها الموسعة (Extended Brilliance Workspace™). إن هذه المنظومة الحديثة القابلة للتوسيع تلبي متطلبات أكثر أقسام التصوير الشعاعي انشغالاً، وتوافر قاعدة ملائمة لتنفيذ تطبيقات مستقبلية متقدمة للـ CT/PET.

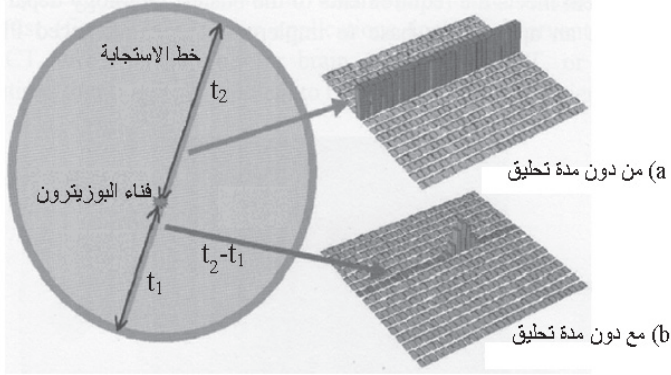
### 3.2.3 تكنولوجيات المستقبل: الـ PET القائم على مدة التحليق

أحد الأهداف الرئيسية لتصميم مساحات الـ PET هو تعظيم وتيرة العد المكافئ للضجيج ((Noise Equivalent Count Rate (NEC)، ويُترجم ذلك إلى تقليص في مدد المسح وزيادة في نسبة الإشارة إلى الضجيج في الصورة النهائية. وفي تصاميم مساحات الـ PET الثلاثية الأبعاد الحالية، تتحدد وتيرة العد المكافئ للضجيج بشكل رئيسي بموسطات الكاشف، ومنها هندسة الوماضات وقوة الإيقاف (تحسين الحساسية) وميز الطاقة (كبت التناثر) وميز تواقف التصادف (تقليل الأحداث العشوائية).

ثمة طريقة واعدة وفعالة جداً لزيادة وتيرة العد المكافئ للضجيج زيادة كبيرة هي تضمين معلومات مدة التحليق ((Time-of-Flight (TOF) في عملية إعادة تركيب الصورة. وفقاً للمبين في الشكل 8-8، يتألف حدث الـ PET من خط استجابة بين كمّتي غاما متلاقيتين. ونظراً إلى أن الحدث الواحد يشير إلى فناء بوزيترون فقط في مكان ما على ذلك الخط، يُسقط ذلك الخط إلى الوراء على مصفوفة الصورة (انظر الشكل 8-8a). بافتراض ميز تواقف تصادف كاف  $dt$  لكاشف الـ PET، من الممكن تضيق الموضع على طول خط الاستجابة بقياس المدة بين قياسي كمّتي غاما الاثنتين (انظر الشكل 8-8b). ويعطى عدم التيقن في الموقع بـ  $dx=dt.c/2$ . ومن أجل نموذج تصوير أسطواني قطره يساوي  $D$ ، يمكن تقريب الربح في وتيرة العد المكافئ للضجيج بـ  $D/dx$ <sup>42</sup>.

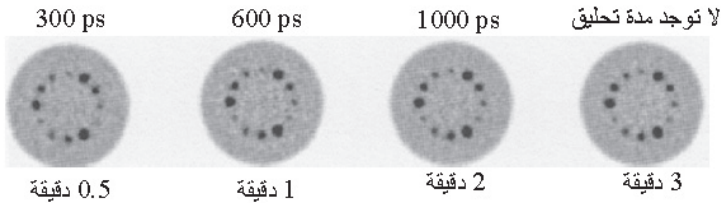
وفياً يخصص مساحات الـ PET التي تصور أجساماً كاملة لمرضى عاديين (أقطارهم أكبر من 20 سنتيمتراً)، يجب تحقيق ميز تواقف تصادف يقل عن 1 نانو ثانية، وذلك لتحقيق تحسين كبير في مدة المسح وجودة الصورة. وهذا يفرض متطلبات إضافية على كل

من خواص المواد الوميضية (الخرج الضوئي، مدة الصعود، مدة التخامد) وسلسلة كشف الضوء (أنابيب المضاعفات الضوئية، الإلكترونيات التماثلية، الرقمنة) في المنظومة<sup>(43)</sup>.

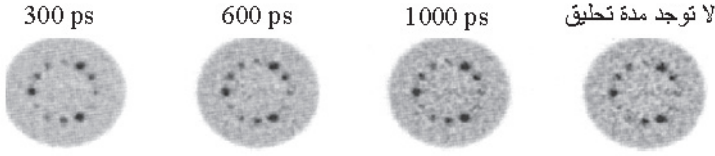


الشكل 8-8: توضيح خط الاستجابة في ماسح ال-PET. (a) من دون تضمين معلومات مدة التحليق، و (b) مع تضمين معلومات مدة التحليق.

ومع أن التنفيذات الأولى لمدة التحليق<sup>(44)</sup> توافقت مع متطلبات التوقيت، فإن المواد الوميضية المستعملة، مثل فلوريد الباريوم  $BaF_2$  و فلوريد السيزيوم CsF، لم توافر الميز الطاقوي والمكاني اللازمين لمساحات ال-PET الثلاثي الأبعاد. إلا أن التقدم الأخير في تطوير مواد وميضية لاعضوية، مثل  $LYSO (Lu_{1.8}Y_{0.2}SiO_5(Ce))$  و  $LaBr_3$ ، فتح إمكانية ضم قوة إيقاف كبيرة إلى أوقات حدوث بدقة أجزاء من النانو ثانية وميز طاقي جيد. وباستعمال هندسة المواد الوميضية الشائعة، يمكن تحقيق ميز توقيت تصادف يقل عن 600 بيكو ثانية عند ميز طاقي يساوي نحو 12% بال-LYSO. أما فيما يخص كريستالات ال- $LaBr_3$ ، التي تتصف بقوة إيقاف أقل قليلاً، فقد قيست قيم تقل عن 300 بيكو ثانية عند ميز طاقي يساوي<sup>(44)</sup> 4.5%.



الشكل 8-9: فائدة معلومات مدة التحليق في تقليص مدة المسح عند جودة صورة ثابتة. تقوم الصور على محاكاة استعمال نموذج تصوير أسطواني قطره يساوي 27 سنتيمتر مع نسبة امتصاص تساوي 1:4 ضمن الكرات الساخنة<sup>(46)</sup>.



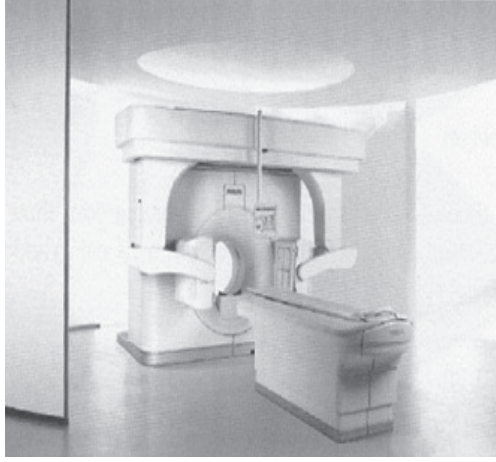
الشكل 8-10: فائدة معلومات مدة التحليق في تحسن جودة الصورة عند مدة مسح ثابتة (0.5 دقيقة). تقوم الصور على محاكاة استعمال نموذج تصوير أسطواني قطره يساوي 27 سنتيمتر مع نسبة امتصاص تساوي 1:4 ضمن الكرات الساخنة<sup>(46)</sup>.

ويمثل تأثير معلومات مدة التحليق في جودة صورة الـ PET موضوع أنشطة بحثية جارية<sup>(45)</sup>. ولتوضيح الانخفاض الممكن في مدة المسح، يُرى الشكل 9-8 محاكاة لنموذج تصوير أسطواني قطره يساوي 27 سنتيمتر في مسح PET ثلاثي الأبعاد. وتبعاً لميز توقيت التصادف، يمكن تحقيق تقليص في مدة المسح يصل إلى ست مرات من دون تغيير استعادة التباين وضجيج الصورة. وعلى غرار ذلك، فإن جودة الصورة المرئية تتحسن كثيراً بوجود ميز توقيت أفضل حين استعمال عدد ثابت من الأحداث (انظر الشكل 10-8؛ ويحتوي المرجع 46 على تحليل كمي). وكما هو متوقع، ينخفض ضجيج الصورة بالتناسب مع  $\sqrt{dx/D}$  حين تضمين معلومات مدة التحليق في عملية تركيب الصورة.

وبناء على التقدم الحالي في تطوير مواد الـ PET الومضية، يمثل الـ PET مع مدة التحليق طريقة واعدة لمزيد من تقليص مدة المسح وتحسين جودة الصورة في مساحات الـ PET المستقبلية.

### CT/SPECT 3.3

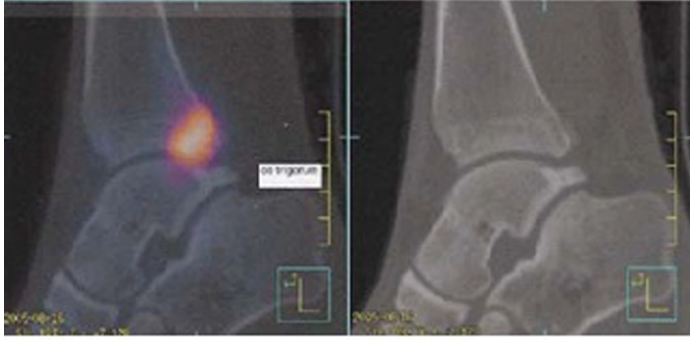
وفقاً لما ذكر آنفاً، تضم منظومة الـ CT/SPECT معلومات تشريحية مفصلة من الـ CT إلى إمكانات التصوير الجزيئي والاستقلابي في الـ SPECT. وتمكّن الخلفية التشريحية التي يوفرها الـ CT الطبيب من الوصول إلى عدد كبير من القائفات الخاصة جداً بالـ SPECT التي تستطيع تصوير عمليات فيزيولوجية.



الشكل 8-11: مثال لمنظومة متطورة للـ CT/SPECT (Philips Precedence™). تحمل قنطرة التصوير المقطعي المحوسب (في الخلف) ذراعين مرينين مع كاشفات الـ SPECT التي تتحرك قريباً حول المريض أثناء التصوير. وفيما يخص الـ CT، يُقدّم المريض على السرير عبر فتحة القنطرة من دون تغيير وضعيته. (الصورة من Philips Medical Systems).

ويوفر التصوير المشترك (CT/SPECT) ميزة تحسين الكفاءة لكل من المريض والطبيب المفسر للصورة. فخلال نفس جلسة الرعاية، يمكن تحصيل كل بيانات تصوير المريض من دون تحريكه من سرير المنظومة. وتتوافر صور الطريقتين آنياً. وتسمح الصور الوظيفية والتشريحية المنسقة معاً بتشخيص وعرض أكثر دقة من خلال توفير تحديد أدق لموضع الإصابة. يُضاف إلى ذلك أن وجود معلومات الـ CT التشريحية يمكن أن يساعد الطبيب على وضع بيانات الـ SPECT الوظيفية في سياقها وكسب ثقة إضافية ضرورية لفعالية المعالجات اللاحقة.

على سبيل المثال، يتصف تصوير العظام بالـ SPECT بأنه معيار حساس جداً، إلا أنه لا يحدد موضع المرض في العظام بدقة. وتُري الصور المدموجة للـ SPECT والـ CT في الشكل 12-8 أن موضع الإصابة ليس في خلف عظم الكاحل وفقاً لما اشتبه به من قبل.

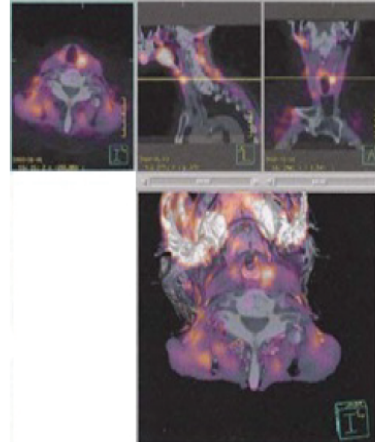


الشكل 8-12: صورتان لكاحل مريض لديه إصابة عظمية اشتبهُ بوجودها في عظم ما وراء الكاحل من خلال بيانات صورة الـ SPECT. لكن الصورة المركبة مع صورة الـ CT (اليسار) تُري موضعها الدقيق في العظم. إن الإصابة ليست مرئية في صورة الـ CT وحدها (اليمن).

وفي طب القلب، يُعتبر الـ SPECT المعيار المعتمد لتصوير إرواء العضلة القلبية<sup>(47)</sup>. ويمكن لإضافة مكون الـ CT إليه أن يحسّن المعلومات العيادية الطبية من خلال تحسين جودة صورة الـ SPECT، أو بتوفير بيانات مكملّة. فتشوهات التخميد المصطنعة، وهي مصدر هام للتشخيص الإيجابي الخاطئ في التصوير القلبي بالـ SPECT، تنجم عن وجود نسيج كثيف بين القلب والكاشف حين انتقال الكاميرا من ميل أمامي أيمن إلى ميل خلفي أيسر.

ورم الغدة شبه الدرقية  
خلفية  
يمكن لتحديد الموضع قبل الجراحة أن  
يقلص مدتها بمقدار 50%

تصوير مسبق بالـ CT/SPECT  
ضم البيانات الوظيفية إلى التشريحية بغية  
تحديد موضع أدق من أي شيء سبق.



الشكل 8-13: تُري صور الـ CT/SPECT هذه موضع الغدة شبه الدرقية على يسار المريء. ويمكن للجراح أن يستعمل هذه المعلومات في التخطيط لسير العملية، وهذا ما يمكن أن يقلص مدة البقاء في غرفة العمليات وأذية المريض. (اقتبست الصور من س. شارف (S. Scharf)، مشفى لينوكس هيل، نيويورك (S. Scharf, Lenox Hill Hospital, New York).

وفي الـ CT /SPECT يُجرى تصحيح للتخميد قائم على الأشعة السينية لإزالة هذا النوع من التشوهات المصطنعة الشائعة لدى النساء ذوات الأثداء الكبيرة أو لدى المرضى ذوي الحجاب الحاجز العالي. يُضاف إلى ذلك أن الـ CT يمكن أن يوفر بيانات مكملية إلى معلومات الإرواء على شكل صور كالسيوم قلبية. وهذه الصور، مع تاريخ المريض وصور إرواء العضلة القلبية يمكن أن تكون أداة قوية لتشخيص درجة الخطورة<sup>(48)</sup>.

ويمكن لضم بيانات الإرواء الناتجة من الـ SPECT إلى تصوير الأوعية التاجية بالـ CT أن يوفر لطبيب القلب بيانات لتوجيه المعالجة. فبيانات الـ SPECT تُستعمل لتقييم شدة شدوذات الإرواء، وتحدد بيانات تصوير الأوعية التاجية بالـ CT الوعاء المحتوي على الإصابة وشدة تلك الإصابة. ويمكن لهذه البيانات أن توافر إدارة أفضل لشؤون المريض بتحديد إن كان سوف يُعالج بالعقاقير، أم أنه يحتاج إلى شبكة سنتت أو إلى جراحة لوضع مجرى جانبي للشريان التاجي (مجازة تاجية). يُضاف إلى ذلك أن هذه البيانات يمكن أن تكون مفيدة في تخطيط إجراء القسطرة العلاجية.

وفي طب الأورام، يُعتبر الـ CT /SPECT وسيلة مثالية للمساعدة على تخطيط معالجة المريض. ففي التخطيط السابق للجراحة، يمكن استعمال الـ SPECT لرؤية الورم، واستعمال الـ CT لتحديد موضعه بدقة. ووفقاً لما هو مبين في الشكل 8-13، يمكن تحديد الدريقة (الغدة المجاورة للغدة الدرقية) بدقة، ويمكن استعمال الـ CT لتخطيط الجراحة. وفي المستقبل، يمكن أن تتحسن جودة الـ SPECT من خلال إعادة تركيب للصورة أكثر دقة باستعمال بيانات الـ CT في عملية إعادة تركيب الصورة. وأحد أهداف ذلك هو جعل صور الـ SPECT كمية. وبغية فعل ذلك، يجب أن تتضمن عملية إعادة التركيب تصحيحات للتناثر والتخميد وتأثيرات ميز مشع الحزمة المتوازية وتأثيرات الحجم المجتزأ. ويمكن للـ CT أن يوفر مخططات تخميد وتناثر عالية الجودة إضافة إلى حجوم بنى لتصحيحات الحجم المجتزأ. ويمكن للـ SPECT الكمي أن يكون مفيداً بوصفه مؤشراً تحذيرياً في تقدير استجابة المريض إلى العلاج وفي متابعة تطور المرض. ومع اتساع انتشار منظومات الـ CT /SPECT، يمكن أن تُعزَّز من التحقق من عقاقير التصوير الشعاعي الجزيئية، ومن قبولها. ونظراً إلى أن مواد التصوير الجزيئية أكثر خصوصية وذات امتصاص عال من قبل الإصابة، وامتصاص أقل من قبل النسيج غير المستهدف، فإن من المحتمل أن تحصل على مزايا هامة من صور الـ CT التشرحية المنسقة. وأحد أمثلة ذلك موجود في الطور الثاني من التجارب لدى هيئة الغذاء والدواء الأمريكية، وهو المركب<sup>(49)</sup>



SPECT بالـ  $^{99m}\text{Tc}$ -ethylene-dicystine-glucose الذي قد يجعل تصوير الأورام بالـ PET مع القائفة FDG. مشابهاً للـ

### المراجع

1. G. N. Hounsfield, Computerized transverse axial scanning (tomography). Part I: Description of system, Part II: Clinical applications, *British Journal of Radiology* 46, 1016-1022 (1973).
2. A. M. Cormack, Reconstruction of densities from their projections, with applications in radiological physics, *Physics in Medicine and Biology* 18, 195-207 (1973).
3. P. C. Lauterbur, NMR zeugmatographic imaging in medicine, *J Med Syst* 6 (6), 591-597 (1982).
4. S. Webb, *From the Watching of Shadows*, (Adam Hilger, Bristol and New York 1990).
5. M. Reivic, D. Kuhl, A. Wolf, J. Greenberg, M. Phelp, T. Ido, V. Casella, J. Fowler, E. Hoffmann, A. Alavi, P. Som, and L. Sokoloff, The [ $^{18}\text{F}$ -FDG] fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man, *Circular Research* 44, 127-137 (1979).
6. G. L. Brownel, J. A. Correi, and R. G. Zamenho, Positron Instrumentation, in *Recent Advances in Nuclear Medicine*, J. H. Lawrence, T. F. Budinger (eds.), Grune & Stratton, New York, 1-49 (1978).
7. L. G. Straus, P. S. Cont, The application of PET in clinical oncology, *J Nucl Med* 32, 623-648 (1991).
8. W. B. Eubank, D. A. Mankof, U. P. Schmied, et al., Imaging of oncologic patients: benefit of combined CT and FDG PET in the diagnosis of malignancy, *AJR* 171, 1101-1110 (1998).
9. R. L. Wahl, L. E. Quint, R. D. Cieslak, et al., Anatometabolic tumor imaging: fusion of FDG PET with CT or MRT, *J Nucl Med* 34, 1190 (1993).
10. M. N. Wernic, J. N. Aarsvold, *Emission Tomography: The fundamentals of PET and SPECT*, Academic Press, ISBN-01274444823 (2004).
11. W. R. Webb, W. Brant, N. Major, *Fundamentals of Body CT*, Elsevier/Saunders, ISBN-1416000305 (2005).
12. E. M. Haacke, R. Brown, M. R. Thompson, R. Venkatesan, *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design*, Wiley-Liss, ISBN-0471351288 (1999).
13. A. F. Shields, J. R. Grierson, B. M. Dohmen et al., Imaging

proliferation in vivo with [F-18-FLT] and positron emission tomography, *Nature Medicine* 4, 1334-1336 (1998).

14. R. Weissleder, Molecular Imaging: Exploring the next frontier, *Radiology* 212, 609-614 (1999).

15. F. Jaffer, R. Weissleder, Molecular Imaging in the Clinical Arena, *JAMA* 293 (7), 855-862 (2005).

16. F. G. Blankenberg, et al., Imaging of Apoptosis (Programmed Cell Death) with 99m-TC Annexin V, *J Nuc Med* 40, 184-191 (1999).

17. I. F. Ciernik, E. Dizendorf, B. G. Baumert, et al., Radiation Treatment Planning with an Integrated Positron Emission and Computer Tomography (PET/CT): a feasibility study, *Int J Radial Oncol Bioi Phys* 57, 853-863 (2003).

18. J. D. Bradley, C. A. Perez, F. Dehdashti, B. A. Siegel, Implementing biologic target volumes in radiation treatment planning for non-small cell lung cancer, *J Nucl Med* 45 (suppl), 96S-101S (2004).

19. A. L. Grosu, M. Piert, W. A. Weber, et al., Positron Emission Tomography for Radiation Treatment Planning, *Strahlenther Onkol* 181 (8), 482-499 (2005).

20. A. C. Paulino, M. Koshy, R. Howell, D. Schuster, L. W. Davis, Comparison of CT- and FDG-PET -defined gross tumor volume in intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61(5), 1385-92 (2005).

21. C. L. Holloway, D. Robinson, B. Murray, et al., Results of a phase I study to dose escalate using intensity modulated radiotherapy guided by combined PET/CT imaging with induction chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer, *Radiother Oncol* 73(3), 285-287 (2004).

22. J. Esthappan, S. Mutic, R. S. Malyapa, et al., Treatment planning guidelines regarding the use of CT/PET-guided IMRT for cervical carcinoma with positive paraaortic lymph nodes, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58 (4), 1289-97 (2004).

23. J. T. Yap, J. P. Karney, N. C. Hall, D. W. Townsend, Image guided cancer therapy using PET/CT, *Cancer J* 10 (4), 221-233 (2004).

24. Philips Medical Systems, BL Nuclear medicine, Internal Market Data 2001-2004

25. D. W. Townsend, J. P. Karney, J. T. Yap, N. C. Hall, PET/CT today and tomorrow, *J Nucl Med* 45, 45-145 (2004).

26. P. J. Slomka, Software approach to merging molecular with anatomic information, *J Nucl Med* 45 (suppl.), 36S-45S (2004).

27. J. V. Hajnal, D. L. G. Hill, D. J. Hawkes (eds.), *Medical Image*

*Registration*, (CRC Press, Boca Raton 2001).

28. J. Modersitzky, *Numerical Methods for Image Registration*, (Oxford University Press, 2004).

29. B. H. Hasegawa, H. R. Tang, A. J. Da Silva, K. Iwata, M. C. Wu, K. H. Wong, Implementation and applications of a combined CT/SPECT system, *Conference Record of the 1999 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, Seattle, WA* (1999).

30. O. Israel, Z. Keidar, G. Iosilevsky et al., The fusion of anatomic and physiologic imaging in the management of patients with cancer, *Semin Nucl Med* 31 (3), 191-205 (2001).

31. R. P. Woods, S. R. Cherry, J. C. Mazziotta, Paoid automated algorithm for aligning and reslicing PET images, *J Comput Assist Tomogr* 16, 620-633 (1992).

32. T. Beyer, D. W. Townsend, T. Brun, P. E. Kinahan, et al., A Combined PET/CT Scanner for Clinical Oncology, *J Nucl Med* 41, 1369-1379 (2000).

33. M. Charon, T. Beyer, N. M. Bohnen, et al., Image analysis in patients with cancer studied with a combined PET and CT scanner, *Clin Nucl Med* 25, 905-910 (2000).

34. D. W. Townsend, T. Beyer, A combined PET/CT scanner: The path to true image fusion, *Brit J Radiol* 75 (supplement), 24-30 (2002).

35. T. Beyer, Kombinierte Positronen-Emissionen-Tomographie/ Computertomographie (PET/CT) für die klinische Onkologie: Technische Grundlagen und Akquisitions-protokolle, *Der Nuklearmediziner* 27, 236-245 (2004).

36. S. Surti, J. S. Karp, R. Freifelder, F. Liu, Optimizing the performance of a PET detector using discrete GSO crystals on a continuous lightguide, *IEEE Trans Nucl Sci* 47 (3), 1030-1036 (2000).

37. J. S. Karp, G. Muellehner, H. Qu, X. H. Yan, Singles transmission in volume imaging PET with a  $^{137}\text{Cs}$  source, *Phys Med Biol* 40, 929-944 (1995).

38. P. E. Kinahan, D. W. Townsend, T. Beyer, D. Sashin, Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner, *Med Phys* 25, 2046-2053 (1998).

39. R. M. Lewitt RM Alternatives to voxels for image representation in iterative reconstruction algorithms, *Phys Med Biol* 37, 705-716 (1992).

40. M. E. Daube-Witherspoon, S. Matej, J. S. Karp, R. M. Lewitt, Application of the row action maximum likelihood algorithm with spherical basis functions to clinical PET imaging, *IEEE Trans Nucl Sci* 48 (1), 24-30 (2001).

41. D. Kadrmas, LOR-OSEM: statistical PET reconstruction from raw line-of-response histograms, *Phys Med Biol* 49, 4731-4744 (2004).
42. S. Surti, et al., Investigation of lanthanum scintillators for 3-D PET, *IEEE Trans Nucl Sci* 50 (3), 348-354 (2003).
43. A. Thon, et al., Exact modeling of analog pulses for PET detector modules, *IEEE NSS-MIC Conference Record* (2003).
44. T. F. Budinger, Time-of-flight positron emission tomography: Status relative to conventional PET, *J Nucl Med* 24, 73-78 (1983).
45. A. Kuhn, et al., Design of a lanthanum bromide detector for TOF PET, *IEEE Trans Nucl Sci* 51 (5), 2550-2557 (2004).
46. S. Surti, et al., Image quality improvement in TOP-capable fully 3D PET scanners, presented at the *annual meeting of the Society of Nuclear Medicine, Toronto, Canada* (2005).
47. R. Hachamovitch, D. S. Berman, The use of nuclear cardiology in clinical decision making, *Semin Nucl Med* 35 (1), 62-72 (2005).
48. P. Raggi, D. S. Berman, Computed tomography coronary calcium screening and myocardial perfusion imaging, *J Nucl Cardiol* 12 (1), 96-103 (2005).
49. D. J. Yang, C. G. Kim, N. R. Schechter, A. Azhdarinia, et al., Imaging with <sup>99m</sup>Tc CDG targeted at the multifunctional glucose transport system: feasibility study with rodents, *Radiology* 226 (2), 465-473 (2003).



### الجزء III

إدماج التصوير التشخيصي والمعالجة



# الفصل التاسع

## تكنولوجيا جديدة للمعالجة الموجهة بالصورة

### توجهات وابتكارات

جيفري يانوف<sup>1</sup>، مايكل كون<sup>2</sup>

<sup>1</sup>شركة منظومات فيليبس الطبية، كليفلاند، أوهايو، الولايات المتحدة

<sup>2</sup>شركة منظومات فيليبس الطبية، هامبورغ، ألمانيا

Jeffrey Yanof<sup>1</sup>, Michael Kuhn<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Philips Medical Systems, Cleveland, OH, USA;

<sup>2</sup>Philips Medical Systems, Hamburg, Germany

### ملخص

يُستعمل التصوير في المعالجة الموجهة بالصورة لتخطيط وتنفيذ ومتابعة المعالجة. ومن أغراضه الشائعة تخطيط المعالجة المشخصة، واستهداف الإصابات بدقة، وتحسين كفاءة العلاج، وتقليل مدد الإجراءات، وجعل التأثيرات الجانبية أصغر، والمتابعة الفورية. ويشتمل كثير من تكنولوجيات المعالجة الموجهة بالصورة على مراحل إجرائية ما قبل وأثناء وما بعد. وتشتمل العمليات أثناء المعالجة على الاستهداف والمراقبة والتحكم<sup>(1)</sup>. وسوف نراجع هنا التوجهات والابتكارات في حيز الاستئصال عبر الجلد الموجه بالتصوير المتعدد الأنماط، والاستئصال بالقسطرة للمناطق التي تسبب اضطراب



نبض القلب، والمعالجة بالموجات فوق الصوتية الموجهة بالرنين المغناطيسي، والمعالجة الشعاعية المتقدمة. إن لهذه التكنولوجيات دورها في مراكز المعالجة في المستقبل، وسوف تُقاس فعاليتها في النهاية بدلالة نتائج المرضى الناجحة.

## 1. أهداف المعالجة الموجهة بالصورة

كان الترايكوردر (Tricoder)، الذي استعمله الدكتور بونس مككوي (McCoy'Bones) في مسلسل<sup>(2)(3)</sup> الخيال العلمي رحلة النجوم (Star Trek)، جهازاً محمولاً باليد تام التكامل للاستشعار والإشفاء. وبتحويم ذلك الجهاز بالقرب من المنطقة المصابة، يمكنه استشعار العلل وإشفائها (في عصر الفضاء) في غضون ثوان.

إن إمكانات ترايكوردر المثالية تمثل تحديات طبية وتقنية جسيمة اليوم، خاصة عندما تنطوي على نتائج إشفايئة للأمراض المزمنة الرئيسية، مثل السرطان وأمراض القلب والسكري. ومع ذلك، فقد تحققت جوانب من الترايكوردر في آخر ما توصل إليه من التكنولوجيا وتطوراتها.

لكن بدلاً من إمكانات الاستشعار والإشفاء في الترايكوردر، فإن كثيراً من التكنولوجيات المتقدمة المستعملة في المعالجة الموجهة بالصورة (Image-Guided Therapy (IGT)) تسعى إلى تسهيل الأهداف التالية (بعضها يمكن أن يكون بمعنى تخيل من الخصائص المتأصلة في الترايكوردر):

صوّر، واكشف بدقة، وحدد موضع النسيج المستهدف بالعلاج،

ضع بسرعة خطة خاصة بالمريض لمعالجة النسيج المستهدف (خلال أقل من دقيقتين، مثلاً) مع تقليص الخطورة على البنى المجاورة وتقليل التأثيرات الجانبية إلى حدها الأدنى، نفذ الخطة بسرعة وسهولة بالاستهداف الدقيق للإصابة أثناء العملية وبأقل مجازفة وتأثيرات جانبية وإشعاعية أيونية في النسيج السليم،

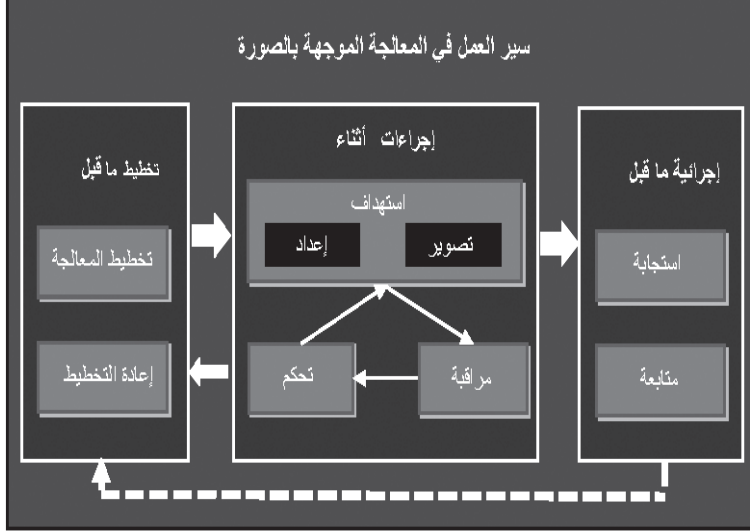
راقب مباشرة فعالية المعالجة في الزمن الحقيقي، واستعمل هذه المعلومات لضبط خطة الاستهداف والعلاج،

قيّم بدقة استجابة المريض للعلاج بعد العملية،

إذا لم تكن المعالجة كاملة، أو إذا لم تعد الخطة الأصلية للمعالجة المجزأة صالحة، فحدّثها بإعادة التصوير في بعض الحالات.

## 2. مراحل الإجراءات العيادية في المعالجة الموجهة بالصورة

ثمة مناقشة للنماذج الأولية والمفاهيم والاستقصاءات الهادفة إلى تحقيق أهداف ال IGT في المقاطع والفصول التالية. وكل منها يشتمل على مراحل ما قبل وأثناء وما بعد (الشكل 1-9)، وتشتمل المرحلة أثناء عادة على إجراءات استهداف وتحكم ومراقبة.



الشكل 1-9: سير عمل «الرؤية والمعالجة» في كثير من إجراءات المعالجة الموجهة بالصورة.

لكن هذه المراحل والإجراءات ليست ذات حدود واضحة المعالم دائماً. فهي يمكن أن تتراكب، ويمكن أن تكون تكرارية. فعلى سبيل المثال، يمكن إظهار المعلومات المحصّلة أثناء العملية على صور خطة ما قبل وتحديثها بها. والمثال الآخر هو أنه يمكن استعمال تخطيط واستهداف آيين حين إعادة توضع التجهيزات وتبئرها اعتماداً على المعلومات الارتجاعية من التصوير.

## 3. التوجهات والتطورات في المعالجة الموجهة بالصورة

### 1.3 عدم تعدد متناقض باستمرار

مكّنت التطورات المتسارعة في التصوير الطبي من تحقيق أهداف ال IGT المذكورة آنفاً بتعدد مطرد التناقض. فالجراحة التنظيرية عبر ثقوب في البطن تحل غالباً محل عمليات الجراحة المفتوحة. وتحل عمليات التزويد بالدواء الخارجي عبر مسامات الجلد محل

التزويد عبر ثقب في الجلد. والعمليات القليلة البضع، والعديمة البضع، تحتاج كلها بطبيعتها إلى تصوير مقطعي أو إسقاطي أو قطاعي بغية زيادة رؤية حقل المداخلة وتحديد مكان المعالجة.

وتحتاج العمليات التي تُجرى خارج الجسم، أي غير المتعدية، مثل المعالجة الشعاعية والمعالجة وتفتت الحصى بالموجات فوق الصوتية، إلى التصوير بغرض التخطيط لها ومراقبة المعالجة أثناء العملية في بعض الحالات. وتُستعمل محاكاة المعالجة الشعاعية الحاسوبية اليوم مع مساحات التصوير المقطعي المحوسب (CT) الكبيرة الفتحة المتعددة الكاشفات. ويمكن تحديد الإحداثيات الثلاثية الأبعاد للأورام الصلبة أثناء التصوير بواسطة صور شعاعية مركبة رقمياً، مباشرة بعد تحصيل بيانات الـ CT المتعدد الأطوار. وترسل تلك الإحداثيات إلى ليزرات مدججة مع مساح الـ CT لوسم الجلد من أجل التوضيح اللاحق على مسرع جسيمات خطي (LINAC). وثمة طرائق قيد الاستقصاء لتقليص عدم الدقة في المعالجة الشعاعية الناجم عن الحركة التنفسية وحركة العضو المصور نفسه (انظر الفصل 13). ويمكن استعمال مساح الـ CT مزامن مع الحركة التنفسية في مرحلة تخطيط المعالجة. ويجري أيضاً استقصاء خوارزميات محسنة لتجزئة الجسم لقائمة على النماذج بغية تحقيق مزيد من الأتمتة في عمليات التخطيط والمساعدة على التقدير الدقيق لجرعات البنى المستهدفة والحساسة.

وفي المعالجة بالموجات فوق الصوتية، أي الموجات فوق الصوتية المركزة العالية الشدة (HIFU) (الفصل 12) الموجهة بالرنين المغناطيسي، يوفر مساح الرنين المغناطيسي مخططاً ثلاثي الأبعاد وقياسات حرارية بغية مراقبة درجة الحرارة والتحكم فيها. وقد وافقت إدارة الغذاء والدواء الأميركية مؤخراً على معالجة تليّف الرحم بالموجات فوق الصوتية المركزة العالية الشدة الموجهة بالرنين المغناطيسي. ويجري أيضاً استقصاء الاستعمال التشخيصي في الاستهداف والمراقبة في المعالجة بالـ HIFU مع بيانات مسح مقطعي محوسب ثلاثية الأبعاد (الفصل 10).

### 2.3 التنظير الداخلي يحل غالباً محل الجراحة المفتوحة

من غير الممكن حالياً إدارة كثير من عمليات الـ IGT من خارج الجسم. لذا يجري استقصاء استعمال الـ HIFU المستمرة والنبضية في عمليات الاستئصال الكبدية، وتزويد الكبد بالدواء محلياً. إلا أن هذه التقنيات قد لا تكون قابلة للتطبيق عندما لا تكون طاقة

الترددات الصوتية العالية قادرة على اختراق نسيج الهدف أو عندما تكون ثمة حاجة إلى التعامل مع النسيج مباشرة.

لقد استعملت الجراحة التنظيرية أول مرة في سبعينات القرن العشرين، وكانت ثمة حاجة إلى قدر كبير من التدريب لأطباء النساء والتوليد عليها. وبعد أن اعتُمدت لاستئصال المرارة في ثمانينيات القرن العشرين، وُسِّع استعمالها إلى الزائدة والطحال والقولون والمعدة والكليتين والكبد في تسعينات القرن العشرين. وظهرت المساعدات الروبوتية للتعامل مع التنظير الداخلي عن بُعد في نفس الوقت، إلا أن اعتمادها كان بطيئاً، ربما بسبب تكلفتها العالية وفائدتها الهامشية للجراحين المهرة.

واليوم يُعتبر الفحص بالتنظير الداخلي للقولون، مع استئصال الزوائد اللحمية (السلائل) أثناء الفحص، واحداً من أكثر الأمثلة الناجحة لنهج متكامل غير متعد للمسح والتشخيص المجتمعين مع المعالجة غير المتعدية.

ويجري حالياً استقصاء التصوير المتعدد الأنماط لتحسين إجراءات التنظير الداخلي البطني. يوضع مُحس كهرومغناطيسي صغير في رأس مسبر تنظير فوق صوتي (الفصل 10)، وتُضم بياناته إلى بيانات CT ثلاثية الأبعاد. فدمج صور في الزمن الحقيقي، مثل صور الموجات فوق الصوتية وصور الأوعية الدموية والرنين المغناطيسي والـ CT، إلى مجموعات بيانات سابقة ثلاثية الأبعاد هو مفهوم بازغ في التوجيه بالصور المتعددة الأنماط (انظر ما يلي، والفصل 10).

وثمة ابتكار حديث آخر في حيز التنظير الداخلي هو إدماج التصوير والمعالجة غير المتعدية باستعمال كبسولات تنظير بحجم كبسولة الدواء كانت قد ظهرت في عام 2001. وتساوي مقاسات النماذج الحالية 1 سم × 2 سم، ويمكنها التقاط صور فيديو ذات 0.4 ميغا بكسل للصورة بمعدل 30 صورة في الثانية، ترسلها لاسلكياً. ويمكن لتلك الكبسولات أن تُزوّد بتوجيه للكاميرا عن بُعد، وأن تأخذ عينات صور للنسيج، وأن تنقل الدواء على غرار نموذج بروتوس لنقل بيانات القياسات في غواصة أزيوموف 3 "ميكرا" في مسلسل *Fantastic Voyage*<sup>(4)</sup>.

### 3.3 إجراءات جديدة لمخبر القسطرة القلبية

أدى استعمال التصوير التآلقي أثناء المداخلة، لتعقب التدخل البضعي الأصغري، إلى نمو تخصص طب الأشعة التدخلي، وإلى الزيادة الأسية في إجراءات القسطرة التي

حلت مع شبكات سنتت المتطورة المعقدة تدريجياً محل الجراحة المفتوحة في القلب والبطن والدماغ وغيرها من الحيزّات الهامة الأخرى. لقد تطور مختبر القسطرة إلى نهج متكامل حقاً للتصوير التشخيصي والمعالجة.

واليوم تُستعمل إجراءات معقدة في مختبر الفيزيولوجيا الكهربائية (انظر الفصل 11) لقطع النقل العصبي المسبب لعدم انتظام نبض القلب بالاستئصال العالي الدقة بالقسطرة مع مراقبة إشارات كهرباء القلب. يحمل رأس القسطرة وشائع كهرومغناطيسية صغيرة من أجل التحديد الدقيق لموضع الإصابة. ويجري استقصاء بيانات CT ذي حزمة مخروطية للمساعدة على تخطيط المعالجة الفيزيولوجية الكهربائية الثلاثية الأبعاد، وللتنسيق خلال العملية بتصوير الأوعية في الزمن الحقيقي. وتخضع إجراءات الفيزيولوجيا الكهربائية الموجهة بالرنين المغناطيسي أيضاً للاستقصاء.

### 4.3 التوجيه المتعدد الأنماط والتصوير الجزيئي

على غرار دمج صور في الزمن الحقيقي مع مجموعات بيانات سابقة، ثمة توجه متزايد عموماً نحو التنسيق ضمن وفيما بين الطرائق المختلفة لكل من التصوير التشخيصي والعلاجي. ومن الأمثلة الهامة للتصوير التشخيصي إدماج الـ PET والـ SPECT اللذين يتشاركان الآن في سرير واحد مع الـ CT. وأكثر من ذلك أنه جرى تكميل الـ CT والـ MRI التشرّيين بالـ MRI الوظيفي (أنشطة الدماغ، والاستقلاب في صور الرنين المغناطيسي الطيفية، تصوير الانتشار). وتمكّن هذه الصور الهجينة ومثيلاتها من مطابقة الصور الشكلية الثلاثية الأبعاد مع الصور الوظيفية للعمليات الجزيئية والخصائص الحركية الدوائية المتغيرة لمواد التباين الجديدة. ومن أمثلة ذلك تصوير الاستقلاب وموت الخلايا المبرمج والتهابها، وتوالد الأوعية الدموية، ومضادات توالد الأوعية، والعمليات المناعية. وفي تخصص التصوير الجزيئي الجديد، تُستعمل طرائق التصوير هذه (والتصوير بالضوء المرئي والموجات فوق الصوتية أيضاً) مع مواد التباين الجزيئية<sup>(5)</sup> التي توجه إلى بروتينات ومستقبلات متخصصة بالمرض، وبذلك تتوافر إشارات لصور أفضل منه.

إن مطابقة ودمج مجموعات بيانات طرائق التصوير المتعددة من أجل تخطيط المعالجة والجراحة الشعاعية متوافرة حالياً. وفي حيزّ الأورام، يمكن استعمال التصوير المتعدد الأنماط من التحديد الدقيق للأورام المختلفة المنشأ بغرض استئصالها بالتوجيه بالصورة عبر الجلد (المقطع 5.3)، أو إظهار الإرواء أثناء التزويد بالدواء بالـ HIFU،

أو الاستهداف الأكثر دقة للأورام بال-IGT الشعاعية (الفصل 13)، أو المعالجة بحزمة الجزيئات. ويجمع كثير من الطرائق الجديدة الأدوية الموجهة مع مواد تباين بحيث يمكن استعمال تقنية تصوير ثلاثية الأبعاد في الزمن الحقيقي لمراقبة توزُّع وتموضع حوامل العلاج أثناء تفريغ حمولتها. ويجري أيضاً استقصاء طرائق التصوير الجزيئي المتعدد الأنماط لاستعمالها في مراقبة الاستجابة للمعالجة الشعاعية (الفصل 14).

### 5.3 طب الأورام التدخلي والاستئصال عبر ثقب الجلد

أُعلن إجراء أول خزعة موجهة بال-CT في عام 1976 من قبل الدكتور جون هاغا<sup>(6)</sup> (John Haaga). ومنذئذ غدا المختصون بالأشعة ماهرين نسبياً في استعمال إبر مع توجيه بال-CT أو ال-<sup>125</sup>USI لإجراء الخزعة عبر ثقب في الجلد وتصريف السوائل. إلا أن بعض العمليات القائمة على الإبر، التي تتضمن زوايا مزدوجة، أو أهدافاً عميقة أو قريبة من بنى حساسة أو من الحجاب الحاجز، يمكن أن تمثل تحديات إضافية. فهي قد تتطلب مزيداً من استعمال التصوير في الزمن الحقيقي، وتقنيات يمكن أن تكرر النتيجة حين إيقاف للتنفس.

واقترح الانتقال من الإبر إلى الأقطاب الكهربائية ذات الترددات الراديوية لاستئصال الأورام الكبدية عبر ثقب الجلد أول مرة في عام<sup>(7)(8)</sup> 1990. ومنذئذ، توسع استعمال تلك التقنية بسرعة إلى المعالجة في حيزات أخرى كالكلية والرئة وأورام العظام، وتطورت إلى حقل طبي جديد هو طب الأورام التدخلي.

أما التطبيق الرئيسي للاستئصال بالموجات الراديوية فهو معالجة أورام الكبد الصلبة، خاصة عندما تكون غير قابلة للقطع. وحالياً، قد يكون من الصعب معالجة أورام أكبر من 3 سنتيمتر من دون المجازفة بعودة هامشية لها، وذلك بسبب صعوبة وضع عدة أقطاب كهربائية تغطي الورم بكامله. ومن الاستقصاءات التي تُجرى لابتكارات جديدة لمواجهة ذلك مثل تخطيط ومحاكاة المعالجة بالتسديد والإطلاق حاسوبياً باستخدام أقطاب كهربائية افتراضية، والاستهداف بروبات مدججة مع منظومة CT، واستعمال الأقطاب الكهربائية الموجهة كهرومغناطيسياً، ومطابقة صور الموجات فوق الصوتية والمقطعية المحوسبة (الفصل 10). ويمثل التزويد بالدواء المفعل بالحرارة أثناء الاستئصال بالترددات الراديوية طريقة جديدة أخرى قيد الاستقصاء لدرء العودة الهامشية للأورام.

ويهدف أحد أمثلة الطب المشخصن، في حقبة ما بعد الجينوم، إلى استعمال التحليل البروتيومي والجينومي لعينات خزعات النسيج لتقييم فعالية الدواء واستقصاء جينات الورم. وهذا يتطلب خزعة من الورم المغاير للنسيج من نفس الموقع تماماً، قبل وبعد العلاج. ويمكن لتجهيزات، مثل الروبوت المدمج مع منظومة CT، مع تخطيط قائم على التصوير المتعدد الأنماط وفقاً للمذكور في الفصل 10، أن تسهل تكرار أخذ عينات الخزعات المتتالي بنفس المواصفات. وأخيراً، يمكن للتصوير الجزئي أن يقلص الحاجة إلى الخزعة في الطب المشخصن.

### 6.3 التصوير في الزمن الحقيقي والملاحقة الحاسوبية

في منتصف تسعينات القرن العشرين، جرى تطوير طرائق جراحة موجهة بالصورة لغرفة العمليات باستعمال منظومات ملاحقة ضوئية (خط نظر) (الفصل 10). فبعد تنسيق أداة الجراحة ومنطقة العمل وإحداثيات فضاء التصوير، تمكّن الكاميرا البصرية من تعقب أداة الجراحة بواسطة بيانات CT أو MRI مجهزة قبل بدء العملية.

ثمة متطلب جوهري مسبق لتحقيق دقة كافية في تلك الطرائق هو التصحيح الجيد للشوهات الهندسية المتأصلة في الـ MRI (تبعاً لمنهجية تحصيل البيانات والمنطقة التشريحية) وإلى حد ما في بيانات الـ CT. أما الملاحقة بواسطة بيانات الـ CT أو الـ MRI، بشكلها الحاسوبي، فلم تُظهر تغيرات شكلية في النسيج خلال العملية. ولذا فإن استعمال تقنيات الجراحة الموجهة بالصورة في مناطق، مثل الرئة والبطن، يمكن أن يواجه صعوبات بسبب الحركة التنفسية وانزياح وتشوه العضو. إلا أنه يمكن التخفيف من وطأة ذلك باستعمال التصوير في الزمن الحقيقي مع توجيه الأدوات حاسوبياً بواسطة بيانات تصوير محصلة قبل العملية (الفصل 10).

ونظراً لمخاطر جرعة الأشعة السينية على كل من المريض والمختص أثناء التصوير بالأشعة، ثمة اهتمام متزايد بطرائق تصوير تألقي بديلة، مثل التصوير الثلاثي الأبعاد بالموجات فوق الصوتية والرنين المغناطيسي. وفي هذا السياق، مهدت التطورات الأخيرة في تحديد مواضع وشائع الرنين المغناطيسي المكروية في الزمن الحقيقي الطريق أمام إدماج القسطرة أو أداة تحديد الموقع مع تحصيل بيانات الرنين المغناطيسي.

ويجري أيضاً استقصاء طرائق إظهار للـ CT التآلقي الثلاثي الأبعاد واستراتيجيات لتخفيف وطأة جرعته (الفصل 10). إذ يجري استقصاء استعمال روبوتات مدججة مع

منظومة الـ CT لتوجيه أدوات التدخل من بعد أثناء الـ CT التآلقي الثلاثي الأبعاد في الزمن الحقيقي.

#### 4. الخلاصة

في الفصول التالية ثمة مراجعة لتكنولوجيات جديدة لعمليات موجهة بالصورة تُجرى عبر مسامات الجلد وثقوب في الجلد وبالتنظير الداخلي. وفي المستقبل، سوف تمكّن منهجية المعالجة الجديدة من تخطيط وتوجيه ومراقبة فعالية المعالجة والتحكم فيها باستعمال التصوير المتعدد الأنماط ضمن منصة متكاملة خالية من الفواصل بين مكوناتها من تقنيات التصوير. ويمكن الوصول إلى أدوات التصوير وتجهيزات المعالجة فيها بسهولة قبل العملية وأثناءها بغية تبسيط سير العمل ضمن كل مرحلة، وفيما بين المراحل، بغية تحقيق الأغراض العلاجية.

وغالباً ما تكون ثمة مقايضات بين الطرائق المختلفة وما يقترن بها من أدوات وبدائل تعتمد على التطبيق وموقعه. على سبيل المثال، يمكن للتصوير في الزمن الحقيقي أن يزيد من دقة استهداف موضع الإصابة وأن يقلص من مدة العملية. إلا أن استعمال الأشعة المؤينة يمكن أن يتطلب استراتيجيات لتقليل جرعات الأشعة السينية لكل من الطبيب والمريض. ويمكن للتنسيق بين أدوات المداخلة وملاحقتها في الزمن الحقيقي ضمن إطار مجموعة بيانات ثابتة ثلاثية الأبعاد، أن يوفر معلومات فورية ارتجاعية لإبحار في فضاء واقع افتراضي، لكنه قد لا يكون دائماً بديلاً كافياً عن التصوير التآلقي المتكرر والتجهيزات الجراحية في العمل التداخلي.

وفي بعض تطبيقات التوجيه بالصورة، تخضع المنهجيات العيادية والطرائق التقنية إلى استقصاءات عيادية متنوعة. ويمكن أن تكون ثمة طرائق متعددة لتحقيق نفس الأهداف العلاجية، ويمكن أن توجد بينها مقايضات معقدة. ويمكن للمنهجيات العيادية والتطبيقات التكنولوجية أن تختلف من هيئة إلى أخرى، وحتى ضمن الهيئة نفسها، وهي تعتمد دائماً على حالة كل مريض. على سبيل المثال، توجد الآن سبعة أنواع من الطاقات الكيميائية والحرارية المستعملة للقضاء على الأورام، منها الاستئصال بالترددات الراديوية والليزر والتبريد... إلخ. وتُستعمل تلك الطرائق غالباً مقترنة بعلاجات أخرى، وهي موضوع العديد من الدراسات الدولية<sup>(9)</sup>.

ولكي تُقبل الأدوات وطرائق التصوير والإجراءات الجديدة أو تُحتضن من قبل المجتمع الطبي العيادي، يجب أن تنطوي على مزايا هامة من دون أن تترتب عليها نفقات



إضافية، أو إطالة لمدة العملية، أو أن تكون ثمة حاجة إلى قدر كبير للتدرب عليها. وفيما يخص بعض الإجراءات، يمكن لها أن تحصل أولاً في المناطق التي هي أقل صعوبة، مثل تلك السهلة الاستهداف والمراقبة. وعلى فرق عمل متعددة التخصصات، مثل الباحثين والجراحين وأطباء الأورام ومختصي الأشعة التداخلية وأطباء القلب، أن تعمل متضافرة بغية فهم المتطلبات المقترنة بالتجهيزات الجديدة وإعادة النظر فيها.

إن ترايكوردر رحلة النجوم ليس بعيداً عنا بسنوات ضوئية. بل في نهاية المطاف، وهنا على الأرض، سوف تقاس قيمة المعالجة الموجهة بالصورة دائماً بدلالة النتائج التي هي أفضل للمريض.

### المراجع

1. S. N. Goldberg, et al., Image Guided Tumor Ablation: Standardization of Terminology and Reporting Criteria, *Radiology Online* 10, 1148 (2005).
2. M. Okuda, D. Okuda, D. Mirek, *Encyclopedia of Star Trek*, Star Trek, (Updated edition December 1997).
3. I. Bitter, The Star Trek Tricorder for Diagnosis and Treatment, Graphics and Virtual Informatics Lab Workshop, U. Maryland College Park (2003); <http://www.cs.umd.edu/gvil/seminar/2003.shtml>
4. I. Asimov, *Fantastic Voyage*, (Houghton, Mifflin, 1966).
5. S. Johnston, M. W. Lee, M. F. Hawthorne, Development of cell-surface protein targeted CT and MR contrast agents, *Applied Radiology Online* 32 (6) (June 2003).
6. J. Haaga, R. Afidi, et al., Precise Biospy Localization By Computed Tomography, *Radiology* 118, 603-607 (March 1976).
7. J. P. McGahan, P. D. Browning, J. M. Brock, H. Teslik, Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery, *Invest Radiol* 25, 267-270 (1990).
8. S. Rossi, F. Fornari, C. Pathies, L. Buscarini, Thermal lesions induced by 480 KHz localized current field in guinea pig and pig liver, *Tumori* 76, 54-57 (1990).
9. G. D. Dodd, M. C. Soulen, R. A. Kane, T. Livraghi, W. Lees, Y. Yamashita, A. R. Gillams, O. I. Karahan, H. Rhim, Minimally Invasive Treatment of Malignant Hepatic Tumors: At the Threshold of a Major Breakthrough, *Radiographics* 20, 9-27 (2000).

## الفصل العاشر

### المعالجة الموجهة بالصورة: تصوير مقطعي محوسب IGT وتكنولوجيات تصوير هجينة جديدة

تجهيزات لجناح التصوير الشعاعي التدخلي IR وغرفة العمليات

جيفري يانوف<sup>1</sup>، كريستوفر باور<sup>1</sup>، ستيفن رينيش<sup>2</sup>، يوشين كروكر<sup>3</sup>، يورغ  
سابنسكي<sup>2</sup>

<sup>1</sup>شركة منظومات فيليبس الطبية، كليفلاند، أوهايو، الولايات المتحدة

<sup>2</sup>شركة منظومات فيليبس الطبية، هامبورغ، ألمانيا

<sup>3</sup>شركة بحوث فيليبس، بريانكليف، نيويورك، الولايات المتحدة

Jeffrey Yanof<sup>1</sup>, Christopher Bauer<sup>1</sup>, Steffen Renisch<sup>2</sup>, Jochen  
Krücker<sup>3</sup>, Jörg Sabczynski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Philips Medical Systems, Cleveland, OH, USA;

<sup>2</sup>Philips Medical Systems, Hamburg, Germany

<sup>3</sup>Philips Research, Briarcliff Manor, NY, USA.

### ملخص

نقدم في هذا الفصل وصفا لنماذج أولية للمعالجة الموجهة بالصورة IGT،  
بواسطة تقنيات تصوير متعددة متكاملة، لكل من مختبر التصوير الشعاعي التدخلي  
IR وغرفة العمليات OR المستقبليين، إضافة إلى إجراءات موجهة بالتصوير

المقطعي المحوسب CT وتجهيزات التصوير الهجين. ونقدم الاستئصال بالترددات الراديوية RFA بوصفه مثلاً تطبيقياً يمكن اعتماد نماذجه الأولية في إجراءات أخرى. وبغية استقصاء التخطيط القبلي<sup>(1)</sup>، يمكن نموذج أولي برمجي منه من محاكاة توزيع الأقطاب الكهربائية. وخلال العملية، يحاكي روبوت مدمج مع منظومة تصوير مقطعي محوسب ليزره مع المسارات المخططة لها. وتُضبط إحداثيات أدوات المداخلة وتجهيزات التصوير الصغيرة مع إحداثيات منظومات التصوير ومجموعات البيانات الثلاثية الأبعاد على شكل أيد روبوتية، أو يجري تعقبها بواسطة منظومات كهرومغناطيسية أو بصرية. وتُراقب استجابة النسيج بمنظومة جديدة للتصوير الثلاثي الأبعاد في الزمن الحقيقي. فالهدف النهائي هو تبسيط المعالجة وتحقيق الراحة للمريض.

## 1. تقديم

ثمة وصف، في هذا الفصل، لنماذج أولية وتجهيزات لعمليات داخلية عبر ثقب في الجلد، وتنظيرية وخارجية، في مراحل العملية المسبقة واللاحقة، وذلك بالدرجة الرئيسية للـ CT ومنظومات الأشعة السينية ذات الذراع C وتجهيزات التصوير الأخرى. وتمكن منظومات التصوير تلك من إدماج أنواع عديدة من التجهيزات والوصول إليها، ومنها تجهيزات ملاحقة من مثل الروبوتات وتجهيزات ملاحقة الأدوات وغيرها من تجهيزات الـ PET والـ SPECT والـ USI وغيرها.

إن التطبيق الرئيسي للـ IGT في حقل طب الأورام التدخلي هو معالجة الأورام الصلبة بالاستئصال بالترددات الراديوية عبر ثقب في الجلد. لذا استعرض كثير من أدوات الاستقصاء في هذا الفصل من خلال الاستئصال بالترددات الراديوية عبر ثقب الجلد. إلا أنه يمكن تكييفها لحيّزات بحثية أخرى من مثل التزويد بالدواء وبحوث العدوى الجينية التعديلية (Transfection) والزرع الحيوي وغيرها. وثمة أيضاً كثير من التقنيات المستعملة لمعالجة الأورام محلياً مباشرة بالتبريد والنظائر المشعة<sup>(2)</sup> والموجات المكروية، إلا أنه ليس معروفاً حالياً أيها ينطوي على مزايا أفضل من الأخرى.

وتشتمل أهداف الاستئصال بالترددات الراديوية على أغراض الـ IGT العامة التي نوقشت في الفصل 9، وعلى أهداف خاصة، مثل التوزيع الدقيق للأقطاب

الكهربائية لتغطية كامل منطقة المعالجة من دون تسخين بنى حساسة مثل القلب.



الشكل 10-1: مفاهيم استقصائية وتجهيزات لانسياب العمل في الاستئصال بالترددات الراديوية. أعلى اليسار: لوحة تخطيط المعالجة لتحديد الأقطاب الكهربائية الافتراضية. أعلى اليمين: ترسل الخطة إلى روبوت مدمج مع منظومة CT ومنظومة ملاحقة كهرمغناطيسية تُستعمل للاستهداف (أسفل اليمين) مع تصوير في الزمن الحقيقي. أسفل اليسار: إشارات درجة الحرارة<sup>(3)</sup> وقائفات جزيئية<sup>(4)</sup> يمكن أن تُستعمل لمراقبة موضع النسيج المستهدف في إحداثيات مشتركة ثلاثية الأبعاد.

## 2. التخطيط المسبق للعمليات

في كثير من الإجراءات الموجهة بالصورة، مثل الخزع بالإبرة، يمكن لشبكات التوضيع التي تُستعمل مرة واحدة والزوايا التقديرية أن تكون كافية للتخطيط. إلا أن ثمة تطبيقات IGT يمكن فيها للتخطيط الحاسوبي للمعالجة أن يكون مفيداً. ومن أمثلة ذلك حالات تشتمل على أورام كبيرة (أكبر من 3 سنتيمتر)، وأورام بالقرب من الأعضاء الحساسة، وأورام متعددة، ومعالجات متعددة.

ويُجرى تخطيط المعالجة الفوري على حاسوب الماسح بعد تصوير المريض مباشرة. وتُمكن مطابقة مجموعات بيانات الصورة العاد تركيبها آلياً مع حقل المداخل على أن يبقى المريض ساكناً مع استعمال وسائل لضبط حركته التنفسية<sup>(6)</sup>. لكن إذا تطلب التخطيط أكثر من عدة دقائق، فإنه يمكن نقل بيانات الصورة إلى حاسوب آخر

على غرار ما يحصل في تخطيط المعالجة الشعاعية. وحينئذ قد تكون ثمة حاجة إلى خطوات مطابقة إضافية وتوضيح للمريض من أجل تنفيذ الخطة.

## 1.2 تخطيط المعالجة بالاستئصال بالترددات الراديوية باستعمال بيانات التصوير المقطعي المحوسب

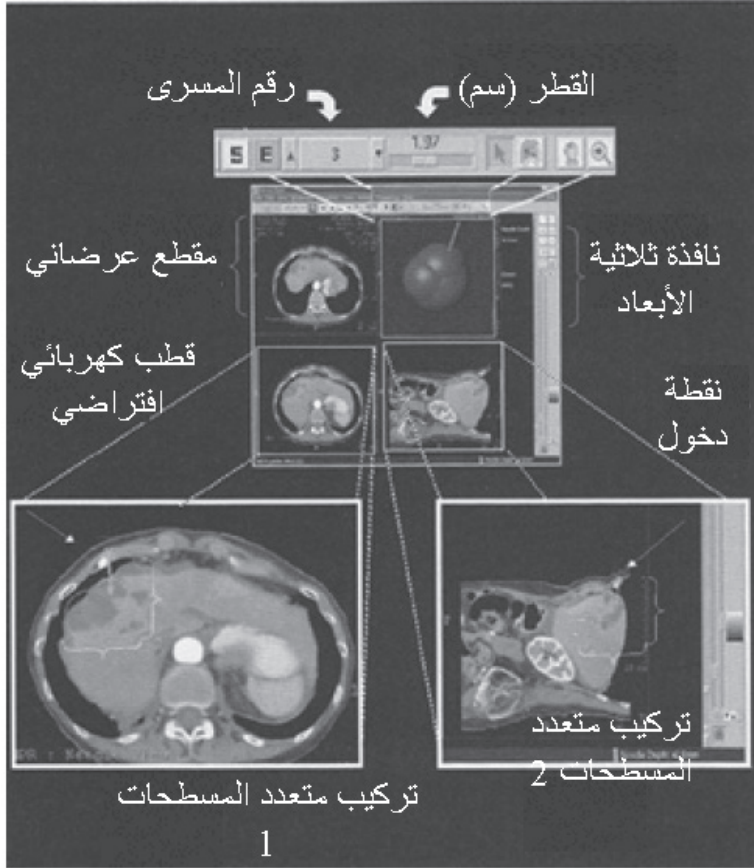
يُرى الشكل 10-2 نموذجاً أولياً لتخطيط الاستئصال الفوري بالترددات الراديوية عبر شاشة تفاعلية، جرى تطويره بالتعاون مع الدكتور الطبيب برادفورد وود (Bradford Wood)، من مركز العيادي لدى معهد الصحة القومي. بعد تصوير المريض، تُحمّل بيانات الـ CT الثلاثية الأبعاد وتوضع أقطاب كهربائية افتراضية (Virtual Electrodes) تفاعلياً على صور CT ثنائية المقاطع بصيغة متعددة المسطحات. ويحتوي كل قطب كهربائي على نقطة دخول بيانية عبر الجلد، وهدف، ومنطقة استئصال كروية الشكل. ويستطيع الطبيب أن يضبط أنياً المشاهد المتعددة المستويات ومواضع الأقطاب الكهربائية الافتراضية، وتُحدّث خطة الاستئصال الثلاثية الأبعاد آلياً. وتمثل مجموعة الأقطاب الكهربائية الافتراضية خطة استئصال ثلاثية الأبعاد قائمة على الكرات المترابطة. وتُحسب منحنيات تساوي درجة الحرارة الكفافية (Isothermal Contours) وتُظهر على شكل دوائر مترابطة ناتجة من تقاطعات كرة المشاهد المتعددة المسطحات (منحنيات التساوي الخارجية فقط). ويُظهر أيضاً تمثيلاً سطحياً مظللاً للخطة على شكل مشهد ثلاثي الأبعاد.

وبغية مراجعة وتنقيح خطة المعالجة، يمكن للطبيب أن يدخل من خلال الأقطاب الكهربائية الافتراضية ويرى منحنيات درجة الحرارة 50°C المقترنة بالمجموعة. ويمكن تحريك الصور المحورية من نافذة منفصلة للتيقن من أن المنحنيات الكفافية تغطي الورم المصور مع هامش معين. وتُخزن أيضاً مجموعة الأقطاب الكهربائية الافتراضية في قاعدة بيانات خاصة بالمريض لاستعمالها مرجعاً لعمليات التصوير اللاحقة.

وتُحسب المسافة المخططة من نقطة الدخول عبر الجلد حتى رأس القطب الكهربائي وتُظهر آلياً. ويمكن أيضاً قياس المسافة من الورم المصور حتى أوعية الدم المجاورة الماصة للحرارة.

واستعملت الهندسة الكروية لنمذجة القطب الكهربائي طراز Rita XLi، إلا أنه

يمكن تمثيل أشكال معالجة أخرى على شكل نواة رز ببيضوية قرصية للموجات فوق الصوتية المركزة العالية الشدة (HIFU) (انظر المقطع 4.4)، ومناطق لها شكل كرة الثلج (الاستئصال بالتبريد).



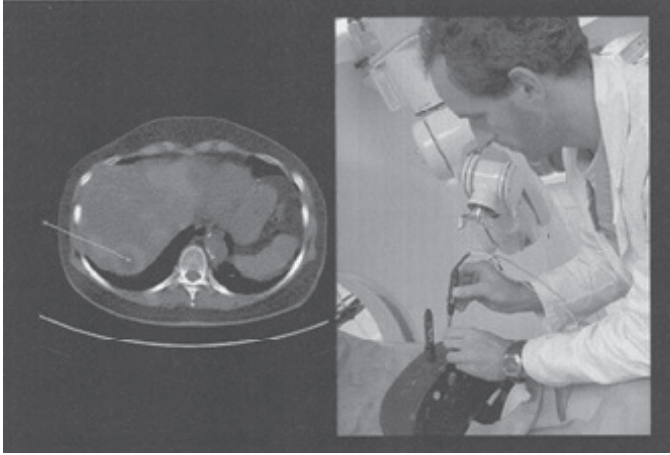
الشكل 10-2: شاشة فورية لما قبل تخطيط الاستئصال بالترددات الراديوية تستعمل بيانات CT لتحديد مسارات ومواضع الأقطاب الكهربائية الافتراضية مع منحنيات كفاية متراكبة لدرجة الحرارة موافقة للورم، ونقطة دخول عبر الجلد<sup>(5)</sup>.

ويوفر هذا النموذج الأولي أيضاً إطار عمل لاستقصاء مفاهيم جديدة لتخطيط الاستئصال بالترددات الراديوية، منها: (1) استئصال موضع القطب الكهربائي اعتماداً على نتائج التجزئة، (2) معالجات استئصالية موجهة بصورة متعددة التقنيات وفقاً لما هو مناقش في المقطع التالي، (3) محاكاة وإظهار خطوط حرارة كفاية متعددة تشير إلى

تأثيرات المعالجة وتدفق الدم، 4) وسائل تُستعمل خلال العملية لدمج مراقبة المعالجة مع الخطة من أجل إعادة التخطيط.

## 2.2 التخطيط متعدد أنماط التصوير

يمكن لمطابقة إحدائيات صور ضمن النمط الواحد أو بين الأنماط المتعددة أن يوفر معلومات متضافرة لكل من التشخيص والمعالجة<sup>(7)</sup> (انظر الفصل 9). ويجري حالياً استقصاء التخطيط المسبق اعتماداً على مجموعات بيانات صور متعددة الأنماط من أجل الاستئصال بالترددات الراديوية وأخذ الخزعات. ويمكن توسيع نموذج تخطيط المعالجة عبر الشاشة التفاعلية المبين في الشكل 10-2 من أجل استعمال مجموعات بيانات متعددة الأنماط. ويُرى الشكل 10-3<sup>(8)</sup> شاشة تخطيط مسبق قائمة على بيانات CT/PET من الماسح Philips Gemini سبقت مطابقتها إحدائياتها. وعند توزيع الأقطاب الكهربائية الافتراضية تفاعلياً، تُظهر مجموعة البيانات الثنائية التقنية وتُحدّث بمشاهد محورية مدمجة ومشاهد مركبة متعددة المستويات.



الشكل 10-3: اليسار: مجموعة بيانات PET/CT بالقائمة  $F^{18}DG$  استعملت مع واجهة مستعمل بيانية لتخطيط موجه بصور CT لمسارات الروبوت. اليمين: د. وود يستعمل توجيهها ليزرياً لتوزيع قطب كهربائي ثلاثي طراز Radionics ضمن النموذج البطني CIRS Model 57 للاستئصال بالترددات الراديوية (CIRS Norfolk, VA).

ويُمكن إدماج منظومات ملاحقة روبوتية أو عادية مع شاشة التخطيط

ومنظومة CT/PET من توفير مساعدة أثناء العملية وفقاً لما هو وارد في المقطع التالي.

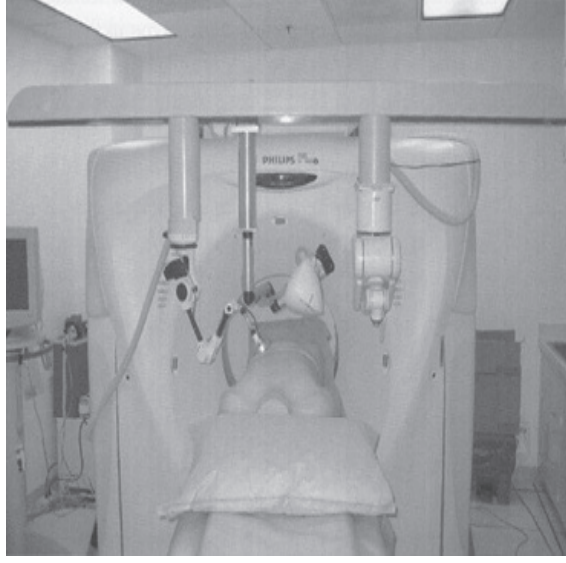
### 3. خلال مرحلة العملية

تُنفَّذ خطة المعالجة أثناء العملية (الشكل 1-10) بمساعدة تجهيزات الاستهداف (أي الإبحار) والمراقبة. والإبحار غير الآلي هو عملية بحث تفاعلية ثلاثية الأبعاد لتضييد جهاز المادي في مواقعه (الإبرة أو القطب الكهربائي)، وفي بعض الحالات وضعه على مسار مخطط سلفاً، وذلك بتعقب أداة افتراضية ممثلة لها ضمن مجموعة واحدة أو أكثر من البيانات المقطعية الثابتة المُطابِقة. ويمكن لمنظومة تحديد الموضع غير الآلية أن تقوم على مجموعة من مولد ومحس كهرومغناطيسي (المقطع 2.1.3)، ووسط الشكل 4-10)، أو على كاميرا ضوئية مع ثنائيات مشعة للضوء LED (المقطع 3.1.3)، أو على ذراع متفصلة تستشعر الموضع (المقطع 3.4، ويسار الشكل 4-10). ولكل من هذه الأنماط ميزاتها ومقايضاتها كما هو موضح فيما يلي. أما الإبحار النشط فيستعمل روبوتا للمحاذاة والاستهداف الآليين ضمن أو خارج فتحة منظومة ال-CT، اعتماداً على تعليمات تأتي من شاشة تخطيط (مبينة في الشكل 10-2) أو من جهاز بعيد (المقطع 1.1.3).

وعلى غرار ما يحصل في مرحلة ما قبل التخطيط، يمكن استعمال بيانات تصوير متعدد الأنماط في هذه المرحلة. وللمساعدة على تعقب حركة العضو والهدف، مثلاً، يمكن لأحد الأنماط أن يكون منظومة تصوير تعمل في الزمن الحقيقي، ويمكن لخط آخر أن يكون مرتكزاً على بيانات محصلة حديثاً من أنماط متعددة (ذات تباين أفضل مثلاً). ولدمج معلومات من الأنماط المختلفة، يمكن استعمال إحدى مجموعات البيانات لتخطيط تحصيل مجموعات البيانات من نمط آخر.

وأثناء العملية، يمكن أن تكون ثمة انحرافات عن الخطة الأصلية، ويمكن أن تكون ثمة حالات تحتاج إلى تحديث. ويمكن أن يعود ذلك إلى اختلافات في وضعيات القطب الكهربائي، أو انزياح العضو، أو تغير وضعية المريض. ومن الحالات التي تتطلب إعادة تخطيط أيضاً تلك التي تحصل عندما تشير إجراءات المراقبة إلى مناطق لم تُعالج على نحو كامل.





**الشكل 10-4:** ثلاث أدوات إبحار مدمجة مع منظومة الـ CT طراز Brilliance 16 في المركز العيادي للمعهد الصحي القومي. اليسار: ذراع غير آلية لاستشعار الموضع تتعقب مجموعة الـ HIFU. الوسط: مولد كهرومغناطيسي لتعقب رأس الاستئصال. اليمين: روبوت سداسي المحاور مع مفاعل ليزري طرفي. ويُطابق إطار قنطرة الـ CT، القابل للسحب والمتعدد الوضعيات، تجهيزات التشخيص والمعالجة مع منظومة إحداثيات منظومة التصوير ويسهل تحريكها.

### 1.1.3 الروبوت مدمجة مع منظومة التصوير القطعي المحوسب

خلافًا للإبحار غير الآلية، لا يتضمن الإبحار الآلي عمليات بحث يدوية ثلاثية الأبعاد للتوضيح على مسارات مسبقة التخطيط (10-9). فالروبوت يمكن أن يحاذي يده أو مفعله الطرفي، مثل ليزر التوجيه، آلياً. ويستطيع الروبوت ذو المفعلات الطرفية الجديدة أن يساعد على غرز الإبرة عبر الجلد والتحكم فيها داخل فتحة الـ CT، بواسطة تغذية ارتجاعية لقوة تحريكه أثناء التصوير التآلي (11). وقد كان سواق إبرة الدخول إلى الكلى عبر الجلد (Percutaneous Kidney Access)، المزود بمركز حركة دوارني وذراع يدوية داعمة، من بين النماذج الأولية المصممة خصيصاً من أجل غرز الإبرة التي سوف تُختبر عيادياً (12).

ويقوم د. وود باستقصاء منظومة روبوتية مدمجة مع منظومة الـ CT. فقد ثبتت روبوتا سداسي المحاور طراز Kawasaki FS-2 (يمين الشكل 3-10) على نحو جاسئ عند قاعدته على قنطرة منظومة التصوير (Philips Brilliance 16)، وجرت مطابقة إحداثياته مسبقاً مع إحداثيات منظومة التصوير الثلاثية الأبعاد أثناء التركيب.

وحددت أيضاً إحداثيات المفعّلات الطرفية سلفاً، ومعها زوايا الليزر. ونظراً إلى أن المريض يبقى على سرير التصوير أثناء العملية، وإلى أن برمجيات الروبوت تتعقب حركة السرير ضمن أو خارج فتحة منظومة التصوير، فإن إحداثيات الروبوت والمريض ومجموعة بيانات التخطيط تُطابق رياضياتياً عند انتهاء كل عملية تصوير من دون الحاجة إلى خطوات مطابقة أثناء العملية.

وبعد استعمال شاشة التخطيط المسبق الممينة في الشكل 2-10 لتوضيح القطب الكهربائي الافتراضي، ترسل الإحداثيات الثلاثية الأبعاد الخاصة بكل قطب كهربائي، وخاصة المتعلقة بالهدف ونقاط الدخول من الجلد، من حاسوب الـ CT إلى المتحكّم في الروبوت C70 عبر الخط التسلسلي RS232. فيحرك المتحكّم حينئذ الروبوت على نحوٍ شبه تلقائي وآلي ليحاذي ليزره الذي من الفئة II مع مسار القطب الكهربائي المخطط للمساعدة على توضيح القطب. ويحرك حامل المريض في منظومة التصوير آلياً حقل المداخلة إلى حيز عمل يستطيع الروبوت الوصول إليه. وفيما يخص مفعّل الليزر الطرفي، فقد زُوّد الروبوت والمتحكّم بآليات أمان مكررة للحفاظ على مسافة صغرى تساوي 15 سنتيمتر بينه وبين المريض بغية تحقيق عمل عديم التماس. وثمة خاصية أمان أخرى هي أن الطبيب يجب أن يضغط باستمرار زراً لجعل الروبوت يتحرك بين مكان تبيته ومواضع محاذاة الهدف.

ثم يحاذي الطبيب قطب الاستئصال بالترددات الراديوية المادي بواسطة الحزمة الليزرية دافعاً إياه إلى الأمام، ويُجري مسوحات CT حتى العمق المقاس مسبقاً، من أجل التحقق من الجاهزية. ولمقارنة موضعي القطب المحدد والفعلي، تُحمّل مجموعة بيانات صورة التحقق في برمجيات التخطيط المسبق. ويمكن انتقاء كل قطب كهربائي افتراضي مخزن سابقاً ومقارنة موضعه ومحاذاته مع القطب المصوّر النظير له، وهذا يحدث خطة الاستئصال حينئذ. ثم تُمكن إعادة توضيح القطب المادي أو الأقطاب الافتراضية المتبقية في الخطة بغية تقليص احتمال بقاء نسيج لم تكتمل معالجته.

ويمكن أيضاً تعليق تجهيزات تصوير ومعالجة خارجية صغيرة (محمولة باليد) على يد الروبوت الذي يطابق إحداثياتها آلياً مع إحداثيات منظومة التصوير الثلاثية الأبعاد (انظر يسار الشكل 4-10 ويسار ويمين الشكل 11-10)، إما داخل أو خارج فتحة الـ CT.

### 2.1.3 الملاحقة الكهرومغناطيسية

يمكن إلحاق محسّات تعقب بتجهيزات التدخل والجراحة والتصوير بغية توفير معلومات ثلاثية الأبعاد في الزمن الحقيقي عن مواضع تلك التجهيزات. ويمكن استعمال معلومات الموقع لإظهار مواضع التجهيزات الفعلية على صور حُصّلت سابقاً أو تُحصّل حالياً بعد أن تكون التحويلات بين إحداثيات فضاء الملاحقة وإحداثيات الصورة قد أُجريت. ويمكن تحديد تحويلات المطابقة تلك يدوياً أو آلياً.

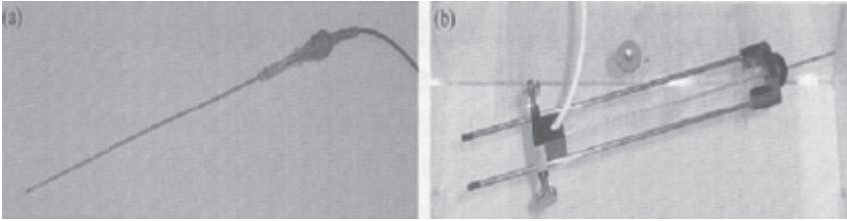
وفي حالة المنظومات التي لا تعتمد على خط النظر<sup>(13)</sup>، ومنها منظومة الملاحقة الكهرومغناطيسية، يمكن لتجهيزة الملاحقة أن تكون في أي مكان ضمن حيز عمل المنظومة من دون أي متطلبات للرؤية، وهذا يفتح إمكانية استعمال تجهيزات ملاحقة ضمن جسم المريض أثناء إجراءات المداخلة والتعدي الأصغري.

إلا أن دقة منظومة الملاحقة الكهرومغناطيسية يمكن أن تتأثر بالحقول الكهرومغناطيسية الثانوية الدخيلة كتلك التي تولدها تيارات إِدِّي، مثلاً، في الصفائح المعدنية الناقلة. إلا أن حجم المحس الصغير، إضافة إلى المقدرة على الملاحقة من دون وجود خط نظر، يمكن أن يعوضاً عن بعض تلك المحدوديات.

وحين تعقب منظار بطن<sup>(14)</sup>، وعلى سبيل المثال، يجب تثبيت محس ملاحقة بصري بالقرب من المقبض. وحينئذ، يتضخم أي خطأ صغير في توجيه المنظار الملاحق ليصبح خطأ موضعياً أكبر عند رأس المنظار. وحين استعمال الملاحقة الكهرومغناطيسية، يمكن وضع المحس قريباً جداً من الرأس، وهذا ما يوفر معلومات مكانية دقيقة عن الجزء المقصود من المنظار من دون الحاجة إلى استقراء للموضع.

ويجري حالياً استقصاء جدوى استعمال الملاحقة الكهرومغناطيسية لتوجيه عملية الخزع والاستئصال بالترددات الراديوية، إلى جانب صور CT محصّلة سابقاً، وذلك بالتعاون مع د. وود. وتُستعمل في هذه الدراسة إبر مع وشائع محسات كهرومغناطيسية صغيرة مدمجة معها (الشكل 5-10). ويوضع مولد الحقل الكهرومغناطيسي (من الشركة Northern Digital Imaging, Waterloo, CA) على ماسح الـ CT (طراز Philips Brilliance 16) باستعمال ذراع متمفصلة، وتُضبط وضعيته يدوياً ويُثبت فوق المريض بالقرب من نقطة الدخول عبر الجلد (الشكل 6-10). ويجري تحصيل صورة الـ CT قبل العملية بعد وضع ست علامات مرجعية على الجلد في نطاق عمل منظومة الملاحقة. وتُنقل بيانات الصورة آلياً إلى محطة

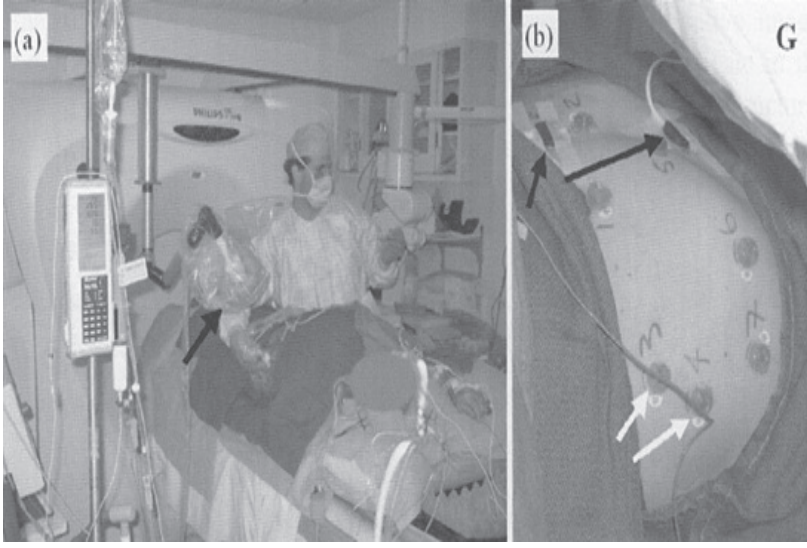
العمل التي تُنفَّذ برمجيات الملاحقة المصممة لهذا الغرض. وبغية مطابقة إحدائيات منظومة الملاحقة الكهرومغناطيسية مع إحدائيات الصورة، تُحدّد العلامات المرجعية يدوياً في صورة ما قبل العملية، ويُجرى تماس لها لفترة قصيرة مع الإبرة الملاحقة. وبعد تحقيق المطابقة، تظهر صورة افتراضية للإبرة منسوبة إلى صور ال-CT المركبة المتعددة المستويات الثلاثية الأبعاد في موضع الإبرة. وبعد تحديد موضع الهدف باستعمال نقرة فأرة واحدة على الصورة المحصلة سابقاً، تُري شاشة هدف أخرى موضع الهدف منسوباً إلى رأس الإبرة، موفرة بذلك معلومات مرئية عن المسافة بين رأس الإبرة والهدف، وعن الانحراف الزاوي بين اتجاه الإبرة الحالي واتجاهها المطلوب (الشكل 7-10). وتُستعمل محسّات ملاحقة أخرى مثبتة على الجلد لمراقبة الحركة التنفسية وحركة المريض.



الشكل (10-5): (a) مسبر أخذ عينات رقيق مع غمده. (b) أداة توجيه إبرة ملاحقة للاستئصال بالترددات الراديوية (Traxtal Inc). من أجل إجراء الخزع، يُخرج المسبر الرفيع الملاحق من غمده وتوضع محله إبرة الخزع الفعلية. وفي حالة الاستئصال بالترددات الراديوية، يمكن غرز إبرة الاستئصال مع ما يصل حتى ثلاثة مخاريط عبر ثقب محورية ضمن تجهيزة التوجيه.

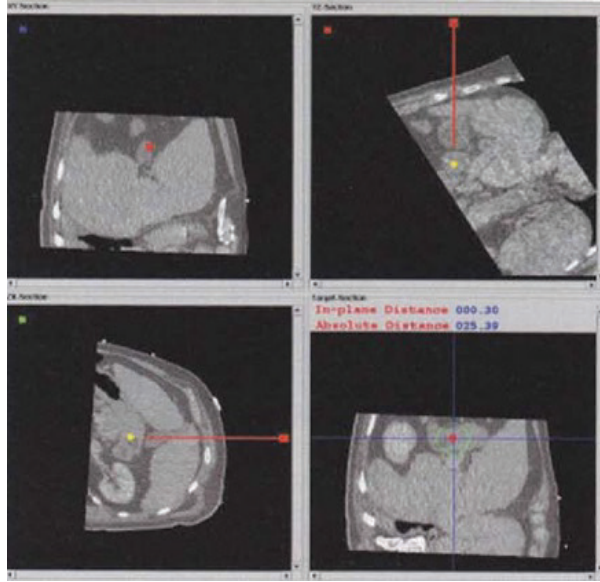
### 3.1.3 الملاحقة البصرية في غرفة العمليات

صحيحٌ أن منظومات الإبحار الكهرومغناطيسية تستطيع تعقب التجهيزات داخل الجسم، إلا أن الملاحقة البصرية تنطوي على مزايا تفوقها في غرفة العمليات الكاملة التجهيز. فدقة الملاحقة الكهرومغناطيسية في غرف العمليات يمكن أن تكون عرضة للتداخل مع التجهيزات المعدنية مثل صواني الأدوات الجراحية وعربات التخدير وغيرها. ويمكن أيضاً لحيز المنظومات البصرية الأطول أن يكون مفيداً في غرفة العمليات.



الشكل 10-6: (a) يُثبَّت مولد الحقل الكهرومغناطيسي (السهم الأسود) على ماسح التصوير المقطعي المحوسب باستعمال ذراع متمفصلة، وذلك بالقرب من نقطة غرز الإبرة أثناء المداخلة. (b) جزء مكبَّر من المنطقة المعقمة يري المولد الكهرومغناطيسي G، وعلامات الجلد المرجعية المستعملة لمطابقة الإحداثيات (السهم الأبيض)، وست علامات مرجعية لعمق الحقل تُستعمل لدراسات التعويض عن الحركة (السهم السوداء).

وتمكَّن منظومة قياس الموضع البصرية التي ظهرت في أوائل تسعينات القرن العشرين (الشكل 8-10)، والتي تسمى أيضاً بمنظومة التوجيه الجراحي بالصورة الثلاثية الأبعاد، من تعقب أدوات جراحية معينة في الزمن الحقيقي وإظهارها متطابقة الإحداثيات ضمن مجموعة بيانات CT أو MR محصلة مسبقاً. فهذه الأدوات تُزوَّد بثنائيات مشعة للأشعة تحت الحمراء تُمكن رؤيتها بكاميرات منظومة قياس الموضع البصرية، ومن ثم يمكن تثليث موضعها في الفضاء الثلاثي الأبعاد. وعلى غرار ما يحصل في منظومات الملاحظة الأخرى، تُجرى المطابقة بحساب تحويلات الإحداثيات من منظومة إحداثيات الصورة المحصلة قبل العملية إلى منظومة إحداثيات منظومة قياس الموضع أثناء العملية. وأثناء العملية الجراحية، تقيس منظومة تحديد الموضع باستمرار موضع واتجاه الأدوات الجراحية (ملاحقة)، ويظهر موضع الأدوات مرئياً على الصورة المحصلة قبل العملية، على شكل «واقع افتراضي». وهذا يمكِّن الجراح من التجوال ضمن تلك الصورة بدقة من دون تماس بصري مباشر مع البنى موضوع الاهتمام، ويساعده على أداء مهام يدوية معقدة.



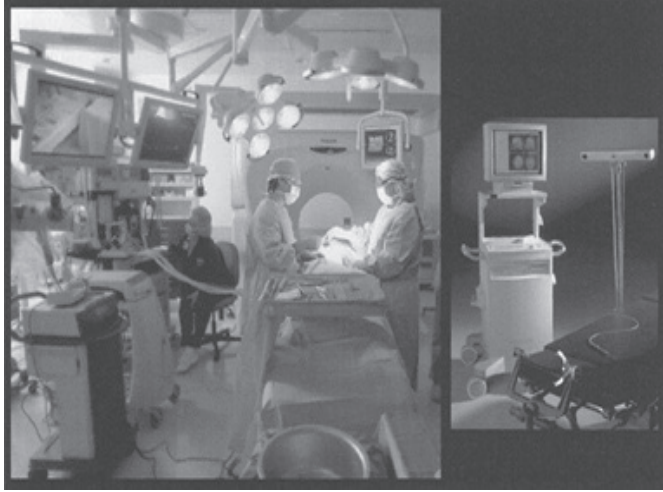
الشكل (10-7): تُظهِر الإبرة الملاحقة منسوبة إلى صور CT محصلة قبل العملية، وذلك باستعمال ثلاثة مسطحات متعامدة عند رأسها. وتشير النقطة الصفراء إلى موضع هدف اختير يدوياً. وتوافر شاشة الهدف في أسفل اليمين معلومات مرئية وعددية عن المسافة الحالية من الهدف وعن تحاذي الإبرة معه.

وبعد دخول منظومات الإبحار البصرية حيز الاستعمال العيادي بوقت قصير، طُرحت أسئلة عن دقتها مقارنة بأدوات ذات أداء مثبت من مثل أطر التوجيه بالصور الثلاثية الأبعاد. فإحدى القضايا الأساسية في القبول العيادي لمنظومات الإبحار الجراحية تتمثل بخطأ تحديد الموضع الكلي، وهو الخطأ الذي يحصل بين موضع الهدف في الصورة المحصلة قبل العملية والموضع الفعلي في جسم المريض أثناء العملية. وقد بيّنت المحاكاة<sup>(15)</sup> أن خطأ تحديد الموضع يعتمد كثيراً على المنهجية العيادية المتبعة (خاصة فيما يتعلق بطريقة مطابقة الأحداثيات)، وعلى موضع واتجاه أداة الجراحة، وعلى ميز الصور المستعملة. وعادة، تقارن دقة منظومات الإبحار بدقة منظومات أطر التوجيه الجراحي بالصورة الثلاثية الأبعاد(16).

#### 4. المراقبة والتحكم

أثناء الإجراءات الموجهة بالصورة في جناح التصوير الشعاعي التداخلي أو في غرفة العمليات، يراقب الطبيب ويقيس ويشاهد مفعول المعالجة. ويستعمل المعلومات التي يحصل عليها لإدخال تعديلات في المعالجة بغية تقليص احتمال المعالجة غير

المكتملة للنسيج. ويُتوقع أن تنمو تقنيات المراقبة الموجهة بالصورة بسرعة بوصفها حيز بحث نشط. وسوف تشتمل المراقبة أثناء العملية في المستقبل على مواد تباين مستهدفة وأنواع كثيرة أخرى من مواد التصوير الجزيئي في الزمن الحقيقي، مثل مضادات الأجسام اللاجنسية التناسخ الموسومة بالقائعات، أو الليبوزومات مع أحمال علاجية.



**الشكل 8-10:** تصوير CT أثناء العملية (بالماسح Philips Brilliance 16) في مستشفى Celebration Health بفلوريدا بالتعاون مع د. غاري أونيك (Gary Onik) وجوزيف ريدان (Joseph Redan). اليمين: المنظومة Philips EasyGuide، وهي من أولى منظومات الإبحار الجراحية، وتتألف من حاسوب وشاشة ومنظومة قياس موضع بصرية وأدوات جراحية خاصة.

وتتضمن بعض أوائل تجهيزات القياس والمراقبة في تطبيقات الاستئصال بالترددات الراديوية، على سبيل المثال، تغذية ارتجاعية عن درجة الحرارة أو ممانعة التيار، ورؤية فورية لتحسّن تباين الـ CT، وصوراً ثلاثية الأبعاد بالموجات فوق الصوتية في الزمن الحقيقي متطابقة للإحداثيات مع ماسح الـ CT.

#### 1.4 مراقبة درجة الحرارة

من الواضح أن قياس درجة حرارة الجسم الداخلية على درجة من الأهمية أثناء الاستئصال الحراري. ويمكن تحقيق القياس بواسطة مزدوجات حرارية مضمّنة في رأس شوكة القطب الكهربائي (XLi, Rita Medical, Fremont, CA)، وتُستعمل القيم المقاسة في مولد الترددات الراديوية (Rita Medical) لضبط الاستطاعة المقدمة إلى القطب الكهربائي.

ويمكن إظهار قيم درجة الحرارة المقاسة على صور التخطيط الأصلية، وتمكين مقارنتها بمقيم محاكاة ومنحنيات الحرارة الكفافية الناتجة. وقد ترسخت مراقبة درجة الحرارة للرنين المغناطيسي، وهي قيد استقصاء الجدوى للـ CT. ويمكن للطبيب استعمال بيانات الصورة لضبط وضعية الأقطاب الكهربائية، مثلاً، حيث تكون ثمة حاجة إلى مزيد من التسخين للورم بالقرب من الأوعية الدموية الكبيرة. ونظراً إلى أن ضبط وضعية القطب الكهربائي هو نوع من الاستهداف، وإلى أن الاستهداف يتطلب بعض التخطيط، فإن مراحل المعالجة الموجهة بالصورة يمكن أن تتراب.

#### 2.4 التصوير التآلي المقطعي المحوسب الثلاثي الأبعاد

يمكن للـ CT التآلي الثلاثي الأبعاد أن يُحسّن التغذية الارتجاعية أثناء الإجراءات الموجهة بالصورة. وتمكن زيادة عدد صفوف الكاشفات التصوير التآلي من توسيع الإظهار الثنائي الأبعاد إلى الإظهار الثلاثي الأبعاد عند وتيرة أطر أكبر. وتُجرى حالياً محاكاة استقصائية لطرائق الإظهار الثلاثة الأبعاد التي كانت مقتصرة سابقاً على المراجعة على محطة العمل فيما بعد، وذلك لاستعمالها في التصوير التآلي الثلاثي الأبعاد<sup>(17)</sup>. ويُري الشكل 9-10 استعمال الـ CT التآلي الثلاثي الأبعاد في الاستئصال بالترددات الراديوية، حيث تظهر سلسلة صور لمقطع عرضاني محوري (Axial)، ومقطع طولاني تاجي (Coronal)، ومقطع طولاني سهمي (Sagittal)، وذلك لنموذج بطني، مع محاكاة للحركة التنفسية. وضمن النموذج كيساً ممتلئاً بالدم لمحاكاة ورم قطره يساوي 5 سنتيمتر.

ويمكن أيضاً استعمال الـ CT التآلي الثلاثي الأبعاد لتصوير الإرواء المؤتمت<sup>(16)</sup> للورم، وذلك بغية مراقبة مفاعيل المعالجة، مثل موت النسيج التخثري. ومن تطبيقات الـ CT التآلي الثلاثي الأبعاد غرز إبرة جلدية منحنية في مسار مضاعف الزاوية باتجاه هدف مقاسه 5 ميليمتر، ودفع قسطرة عبر شجرة وعائية.

ويمكن استعمال طرائق لتخفيف وطأة جرعة الأشعة السينية في التصوير التآلي، منها التصوير المتقطع، والتيار الضعيف في أنبوب الأشعة السينية، والشبكات المانعة للتناثر، وحوامل الإبرة.

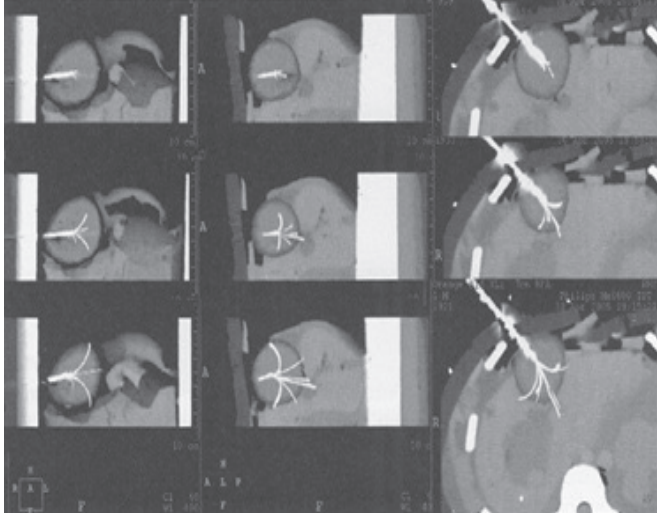
#### 3.4 تصوير بالموجات فوق الصوتية في الزمن الحقيقي مع مجموعة بيانات تصوير

مقطعي محوسب

إحدى تقنيات التصوير المتعدد البازغة هي مطابقة إحداثيات التصوير في الزمن

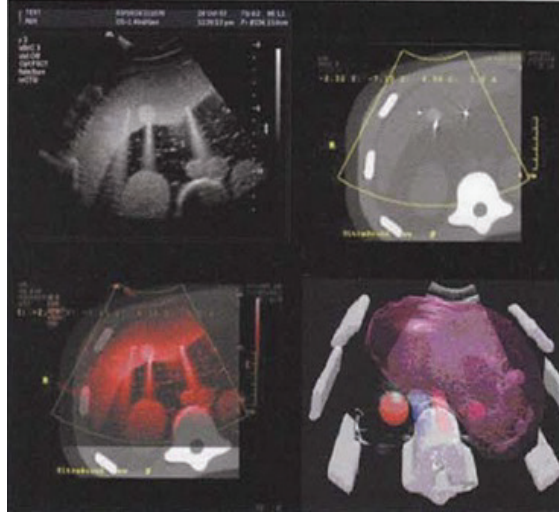


الحقيقي (المساقط، المقاطع، القطاعات) مع الإحداثيات في مجموعة بيانات صورة سابقة ثلاثية الأبعاد. ويمكن تحقيق ذلك بواسطة منظومة ملاحقة ثلاثية الأبعاد (كهرومغناطيسية، أو بصرية، أو بذراع استشعار الموضع).



الشكل 10-9: محاكاة CT تألقي ثلاثي الأبعاد (ثلاثة أطر مختارة). يظهر في اليسار مقطع طولاني تاجي، وفي الوسط مقطع طولاني سهمي، وفي اليمين مقطع عرضاني محوري. وقد استعمل إسقاط الشدة العظمى الثلاثي الأبعاد لرؤية شوكات القطب الكهربائي في نموذج البطن مع كيس من دم تمثل الورم.

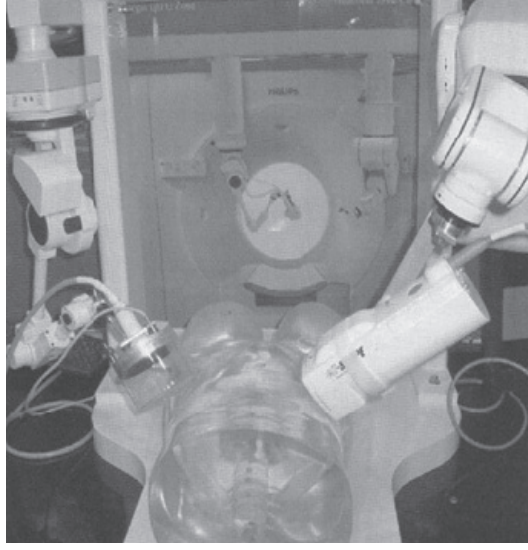
لذا يجري تعقب موضع واتجاه محوال الموجات فوق الصوتية في إحداثيات الـ CT الثلاثي الأبعاد ويُستعملان للاختيار الآلي لمسطحات التصوير المتعددة، وهي مسطحات مشتركة ومتطابقة الإحداثيات مع صور الموجات فوق الصوتية. وتستفيد عملية مطابقة إحداثيات الـ USI والـ CT ودمجهما من المميز الزمني لصور الـ 30 (USI إطاراً في الثانية)، والمميز المكاني لصور الـ (CT 21 خطأ مزدوجاً في السنتيمتر). ويمكن لهذه التقنية، التي جرت توسعتها إلى الموجات فوق الصوتية الثلاثية الأبعاد، أن تكون مفيدة جداً في عملية الاستهداف عندما تحجب ظلال العظام أو الغاز الناجم عن الحرق رؤية حقل المداخل. ويمكن أيضاً لمواد التباين في الموجات فوق الصوتية، الموجودة أيضاً في التصوير المقطعي المحوسب، أن تكون ذات دور هام في المستقبل (الشكل 10-10).



الشكل 10-10: ملاحقة محوال أمواج فوق صوتية ضمن بيانات CT محوسب ثلاثي الأبعاد. تُرى هذه الشاشة المشتركة مطابقة لإحداثيات بثلاث علامات<sup>(18)</sup>. (عمل أُجري برعاية من SIR Foundation). الصورة في أسفل اليمين هي صورة أمواج فوق صوتية في الزمن الحقيقي متطابقة للإحداثيات مع صورة مقطعية محوسبة مجزأة<sup>(19)</sup>.

#### 4.4 موجات فوق الصوتية المركزة العالية الشدة HIFU موجهة بتصوير مقطعي محوسب وموجات تشخيص فوق صوتية

يمكن توسيع المعالجة الموجهة بالصورة المحصلة أثناء العملية لتشتمل على ثلاث تقنيات تصوير (CT، USI، تصوير شعاعي نووي)، وكل من هذه التقنيات، إضافة إلى تجهيزات المعالجة، يمكن أن تكون ذات منظومة إحداثيات مشتركة (الشكل 10-11). وقد صُنِع مسبر ثلاثي المحاور للتوجيه بصورة (20) الـ HIFU (Focus Surgery, Indianapolis, IN). فقد صُمِّم محوال موجات فوق صوتية تشخيصية محورياً في محوال موجات فوق صوتية علاجية ترددها يساوي 1 ميغا هرتز. وتبَّت كتلة الموجات فوق الصوتية المزدوجة بوصفها مفعلاً طرئاً على ذراع متمفصلة تتحسَّس الموضع ويمكن قفلها. وتُطابِق الذراع إحداثيات مسبر الموجات فوق الصوتية التشخيصية مع إحداثيات ماسح الـ CT الثلاثي الأبعاد بغية إعادة صياغة الصور التي تشترك في المسطح مع صور الموجات فوق الصوتية الثلاثية في الزمن الحقيقي.



**الشكل 10-11:** معالجة موجهة بصورة ثلاثية التقنيات: يمكن تثبيت تجهيزات تصوير ومعالجة للاستهداف والمراقبة على شكل أيدٍ لتجهيزات ملاحقة تُطابق إحدائياتها مع منظومة إحدائيات التصوير المقطعي الثلاثي الأبعاد. تُثبَّت كاميرا أشعة غاما صغيرة على الذراع الروبوتية (اليمين)، ويُثبَّت محوّل فوق صوتي مزدوج (علاجي وتشخيصي) على ذراع تحسس الموضع (اليمين). وتُمكن ملاحقة ومحاذاة وقفل كليهما فوق موضع النسيج الهدف (معرض RSNA'04 infoRad Exhibit). التقط الصورة أ. فيسفاناثان (A. Viswanathan)، الباحث لدى المعهد الصحي القومي).

#### 5.4 التصوير بالأشعة السينية في غرفة العمليات

يمكن أن ينطوي استعمال بيانات الصور الساكنة المحصلة قبل العملية على محدوديات. فقد اكتُشفت في الجراحة العصبية ظاهرة تغيّر الدماغ. فبعد فتح غشاء الدماغ الخارجي الصلب من أجل استئصال ورم، يتغير شكل الدماغ ولا تعكس صورته المحصلة قبل العملية شكله أثناء العملية. ويصبح ذلك أشد وضوحاً بعد استئصال الورم. وبغية تجاوز مشكلات تغيّر شكل النسيج تلك، ومشكلات حركة المريض، يُستعمل التصوير أثناء العملية. وفي الواقع، فإن معظم أنماط التصوير التي تُستعمل لأغراض التشخيص، يمكن أن تُستعمل في غرفة العمليات أيضاً. وقد دخل التصوير بالأشعة السينية والموجات فوق الصوتية حيز الاستعمال أثناء العملية منذ مدة. أما استعمال التصوير المقطعي المحوسب CT (الشكل 8-10) والتصوير بالرنين المغناطيسي، أثناء العملية فهو إما قائم أو في قيد الاستقصاء.

ويمكّن التصوير أثناء العملية أيضاً من مزيد من أتمتة الإجراءات. وفي حين

أن منظومات الإبحار غير المدمجة تتطلب عمليات مطابقة إحدائيات يدوية، فإن التصوير أثناء العملية مع تجهيزات ملاحقة مدمجة يمكن أن تتجاوز مرحلة مطابقة الإحدائيات. وإذا كانت خواص التصوير الهندسية لمنظومة التصوير معروفة أثناء التصوير، وكان موضعها بالنسبة إلى المريض محدداً، وذلك مثلاً بواسطة منظومة قياس للموضع، أمكن حساب تحويل الإحدائيات آلياً.

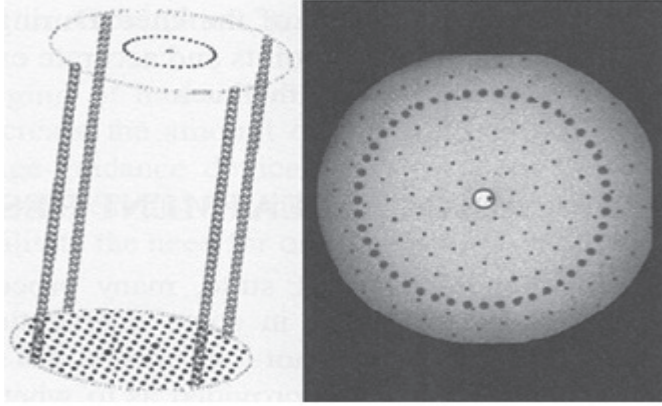
وبغية تحديد الخواص الهندسية لمنظومة التصوير، تجب معايرتها، إما حين تركيبها، أو قبل العملية. ولهذا الغرض، يُصوّر نموذج معايرة ذو خواص أو علامات هندسية معروفة. ويجب أن يكون نموذج المعايرة مرئياً من قبل منظومة قياس الموضع أيضاً للتمكين من مطابقة إحدائيات صورة المعايرة مع منظومة الإحدائيات الخارجية.

ويُستعمل التصوير بمنظومة الأشعة السينية ذات الذراع C أثناء العملية في كثير من حالات التصوير الشعاعي والتخصصات الجراحية التدخلية على نحو منتظم. وتختلف التطبيقات من جراحة العظام حتى استئصال الأورام والعمليات القلبية. وتوافر منظومات الإبحار التي تستعمل صور الأشعة السينية المحصلة أثناء العملية عدة مزايا مقارنة بالطرائق العادية. فنظراً إلى أن الإبحار تعتمد على قياسات الموضع لتوليد مخطط توضع التجهيزات والأدوات على الصورة، يمكن تخفيض جرعة الإشعاع لكل من المريض والعاملين إلى حد كبير مقارنة بالتصوير في الزمن الحقيقي.

#### 1.5.4 الإبحار للأدوات بالتصوير التألقي بالذراع C

من أجل الإبحار باستعمال صور الأشعة السينية أثناء العملية، يمكن استعمال الذراع C الجراحية. وعلى غرار ملاحقة مسبر الموجات فوقال صوتية أو كاميرا غاما صغيرة في إحدائيات صور ال-CT، يمكن تزويد الذراع C بمنظومة قياس موضع بغية تعقب موضعه وإحدائياته<sup>(21)(22)</sup>. ومن أجل تحميل مواضع الأدوات على صور الأشعة السينية، يجب أن تكون خواص منظومة الأشعة السينية التصويرية معروفة. وتشتمل الخواص التصويرية للذراع C الجراحية على جزء توليد وكشف الأشعة السينية الذي تُمكن نمذجته بنموذج كاميرا نقطية، مع مكثف صورة. ويمكن وصف تشويه الصورة الناجم عن مكثف الصورة بتشويه وسادة الدبابيس الناجم عن الشكل المحني لنافذة دخول الأشعة السينية، وبانزياح الصورة، وتشويه الصورة، والتشويه ذي الشكل S الناجم عن الحقل المغناطيسي الخارجي<sup>(23)(24)</sup>. ويمكن تصحيح هذه التشوهات بدقة كافية بطريقة كثير الحدود من الدرجة الثالثة<sup>(21)</sup>.

قبل العملية الأولى، يُثبت نموذج المعايرة (انظر الشكل 10-12) على مكثف الصورة، وهذا ما يمكن من تحصيل بيانات من أجل تصحيح تشويه مكثف الصورة وتحديد موضع نقطة محرق أنبوب الأشعة السينية. ثم يُبعد النموذج قبل بدء العملية. ويتأثر تشويه مكثف الصورة بالحقول المغناطيسية الخارجية، مثل الحقل المغناطيسي الأرضي. لذا تعتمد موسطات النموذج التي تصف هندسة الذراع C التصويرية على الموضع والاتجاه. وهذا ما يتطلب تكرار خطوة المعايرة من أجل وضعيات معروفة للذراع C.



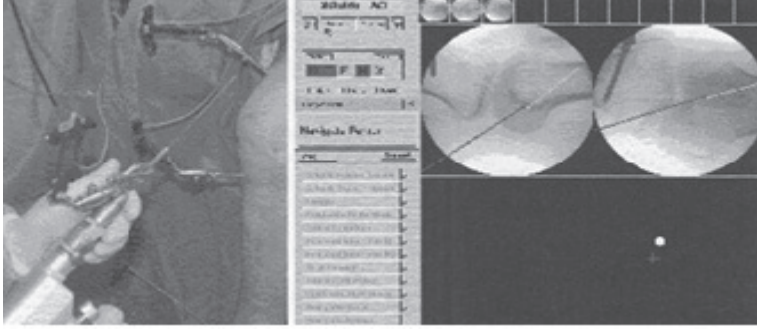
الشكل 10-12: نموذج معايرة (في اليسار) لتصحيح تشويه مكثف الصورة وموضع نقطة بؤرة أنبوب الأشعة السينية. وتظهر صورة الأشعة السينية لنموذج المعايرة في اليمين. (من المرجع 22).

وقد استُعملت منظومة الإبحار الجراحية المذكورة آنفاً في جراحة عظمية لاستبدال رباط الركبة المتصلب الأمامي<sup>(21)</sup>. إن تمزق الرباط المتصلب الأمامي شائع في الرياضة، وطريقة العلاج المتبعة هي الوتر الذاتي المنشأ، وهو عادة الثلث المجاور لمنصف وتر ما فوق الرضفة. وهذه مهمة صعبة من الناحية الحيوية الميكانيكية. فالتوضيح الصحيح للرقعة، وخاصة تناحي نقاط الحشر القصبية والفخذية، ضروري لنجاح العملية واستقرار الركبة. وأثناء تنظير المفصل العادي، يتصف تخطيط نقاط الحشر والتنفيذ الدقيق للخطة بالصعوبة بسبب الرؤية المحدود للركبة.

##### 5. الاستجابة للمعالجة بعد العملية

يتطلب كثير من العمليات تصويراً بعد العملية لمتابعة العلاج، سواء أُجريت في غرفة العمليات أو في جناح التصوير الشعاعي. ومثالياً، في بعض معالجات

الأورام التداخلية، يمكن ألا تكون ثمة حاجة إلى تصوير بعد العملية إذا جُمعت معلومات كافية ومقنعة أثناء العملية من حيث كون المعالجة المحلية كاملة أم لا. لكن هذه الحالة المثالية لم تتحقق بعد، وقد تتحقق مع تقدم التصوير الجزيئي.



الشكل 10-13: اليسار: تصوير أثناء ثقب القناة الفخذية. لاحظ أن عظم الفخذ والقصبة ودليل الثقب مزودة بمتعلقات منظومة قياس الموضع. اليمين: صورة على الشاشة أثناء حفر ثقب في عظم الفخذ. يُري الخط الأحمر دليل الثقب في كل من صورتي الذراع C الجانبية و a-p. والخطان الأخضر والأزرق هما القناتان القصبية والفخذية المخططتان. وفي أسفل اليمين، توافر أداة تحديد الموضع معلومات هندسية إضافية. (من المرجع 22).

وبعد جلسة المعالجة بالاستئصال بالترددات الراديوية، يُستعمل التصوير لتحديد إن كان جزء من الورم لم يُعالج ويستدعي مزيداً من المعالجة. وفي حالة الاستئصال بالترددات الراديوية، يحصل عادة ذلك عادة بتصوير مقطعي محوسب خلال 1-7 أيام من المعالجة.

ولفحص حصول عودة هامشية للورم، يمكن تعقب حجمه على مدى فترات أطول، وذلك بإجراء مسوحات CT متتالية اعتماداً على معيار معين لقياس الحجم، مثل معيار تقييم استجابة الأورام الصلبة RECIST أو معايير منظمة الصحة العالمية. وفي الآونة الأخيرة، استُعمل التصوير الهجين CT/PET أو CT/SPECT أو الـ MRI في الزمن الحقيقي لتعقب استجابة الورم للمعالجة بسبب دقتها العالية مقارنة بالـ CT. ويمكن لهذا أن يُساعد على التمييز بين الأورام غير المتماثلة وأن يشير إلى الحاجة إلى إعادة المعالجة بناء على معلومات وظيفية أو جزيئية.

## 6. الخلاصة

راجعنا تكنولوجيات جديدة للمعالجة الموجهة بالصورة لاستعمالها في جناح التصوير الشعاعي التدخلي أو غرفة العمليات المستقبليين. ومن تلك التكنولوجيات طرائق جديدة للتصوير المتعدد الأنماط، وتخطيط المعالجة عبر شاشة تفاعلية، وتحديد الموضوع بالصورة الهجينة المتعددة الأنماط مع أدوات إبحار آلية ويدوية، والمراقبة بالتصوير الثلاثي الأبعاد في الزمن الحقيقي، والمتابعة فيما بعد العملية.

ينطوي بعض التجهيزات، مثل منظومات الإبحار البصرية والكهرومغناطيسية وذات الذراع المتمفصلة على مزايا ومقايضات. ففي بعض الحالات، ثمة حاجة إلى مزيد من الاستقصاء من أجل مزيد من الأتمتة والتحقق والإقرار، وبغية تحديد الطرائق والأدوات التي هي أفضل لتطبيق معين. وثمة حالياً بعض النماذج الأولية والمشاريع في طور الاستكشاف الأولي، وثمة أخرى في قيد الاستعمال العيادي الفعلي.

وفي نهاية المطاف، سوف تصبح أعمال تخطيط المعالجة وتحديد الموضوع والمراقبة في الزمن الحقيقي اعتماداً على تقنيات التصوير المتعددة المدمجة بلا فواصل بينها وتامة الأتمتة، وسهلة الاستعمال والوصول إليها أثناء العملية. وسوف يصبح إدماج كثير من التجهيزات ومنظومات التصوير واستعمالها معاً ممكناً مع اشتراكها في منظومة إحصائية وبيانات صورة واحدة.

وسوف يؤدي المزيد من دمج التصوير الجزيئي والمعالجة الموجهة بالصورة إلى زيادة إمكانيات الإظهار قبل وخلال العملية. وسوف يؤدي إدماج تجهيزات التوجيه بالصورة مع إمكانيات الإظهار الإضافية تلك إلى مزايا هامة للمريض، وسوف تسهل في النهاية، في بعض الحالات الأقل، الحاجة إلى جلسة عناية واحدة فقط موجهة بالصورة.

## المراجع

1. S. N. Goldberg, et al., Image Guided Tumor Ablation: Standardization of Terminology and Reporting Criteria, *Radiology Online* 10, 1148 (2005).
2. J. M. Hevezi, M. Blough, D. Hoffmeyer and J. H. Yanof, Brachytherapy using CT PinPoint, *Medica Mundi* 46 (3), 22-27 (2002).

3. B. J. Wood, D. Uecker; J. H. Yanof, P. Klahr, C. Bauer, Integration of Pre-Procedural Treatment Planning and Intra-Procedural Temperature Visualization for CT-guided, Robot-assisted RF Ablation (RFA) of Liver Tumors, *RSNA*, 755 (2003).
4. B. J. Wood, J. H. Yanof, C. Bauer, A. M. Gharib, V. Frenkel, K. C. Li, Molecular Imaging System for Treatment Planning and Robot-assisted Intervention: Utilization of New Nuclear Medicine (NM) Tracers as the Ultimate MS-CT Contrast Agent, *RSNA*, 830 (2004).
5. S. Renisch, J. Yanof, C. Bauer, L. Achint, P. Klahr, B. Wood, CT-integrated treatment planning for robot-assisted thermal ablation and laser guided sphere packing, *Proc Computer Assisted Radiology and Surgery*, 1361 (2004).
6. E. A. Kelley, J. H. Yanof, J. P. Lipuma, CT-Integrated Breath Monitor for Intervention: Evaluation of Pre- and Intra-Operative Breath-Hold Congruency, *Society Interventional Radiology, Supplement to JVIR* 13, s104 (2002).
7. W. F. Bennett, J. H. Yanof, Image Fusion of Octreotide SPECT and CT, *RSNA*, 478 (1994).
8. B. Wood, J. Yanof, M. McAuliffe, S. Renisch, J. Hvizda, K. Cleary, PET-CT treatment Planning Interface for Robot-assisted Biopsy and Tumor Ablation, Abstract, *RSNA*, 789 (2003).
9. J. H. Haaga, J. H. Yanof, D. Nakamoto, L. Kelley, D. Kwartowitz, U. Shreter, Computer-radiologist Interface with Tactile Feedback for Robot-assisted CT -guided Interventional Procedures, *RSNA*, 726 (2002).
10. B. Wood, F. Banovac, M. Friedman, Z. Varro, K. Cleary, J. Yanof, et al., CT-Integrated Programmable Robot for Image-Guided Procedures: Comparison of Free-Hand and Robot-Assisted Techniques, *Society Interventional Radiology, Supplement to JVIR* 14, s62 (2003).
11. J. Yanof, C. Bauer, B. Wood, Tactile feedback and display system to assist CT guided robotic percutaneous procedure, *Proc Computer Assisted Radiology and Surgery*, 521-526 (2004).
12. S. Solomon, B. Patriciu A, Bohlman, M. E. Kavoussi, L. Stoianovici, Robotically Driven Interventions: A Method of Using CT Fluoroscopy without Radiation Exposure to the Physician, *Radiology* 225, 277-282 (2002).



13. B. J. Wood, H. Zhang, A. Durrani, N. Glossop, S. Ranjan, D. Lindisch, E. Levy, F. Banovac, J. Borgert, S. Krueger, J. Kruecker, A. Viswanathan K. Cleary, Navigation with Electromagnetic Tracking for Interventional Radiology Procedures: A Feasibility Study, *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 16, 493-505 (2005).
14. J. Krücker, A. Viswanathan, J. Borgert, N. Glossop, Y. Yang, B. J. Wood, An electro-magnetically tracked laparoscopic ultrasound for multi-modality minimally invasive surgery, *Proc Computer Assisted Radiology and Surgery*, 746-751 (2005).
15. M. Fuchs, H.-A. Wischmann, A. Neumann, J. Weese, W. Zylka, J. Sabczynski, M. H. Kuhn, Th. M. Buzug, G. Schmitz, P. M. C. Gieles, Accuracy analysis for image-guided neurosurgery using fiducial skin markers, 3D CT imaging, and an optical localizer system, *Proc Computer Assisted Radiology and Surgery*, 770-775 (1996).
16. W. Zylka, J. Sabczynski, G. Schmitz, A Gaussian approach for the calculation of the accuracy of stereotactic frame systems, *Med Phys* 26 (3), 381-391 (1999).
17. J. H. Yanof, K. Read, T. R. Fleiter, A. Viswanathan, J. Locklin, B. Wood, Volume Visualization Methods Using Multidetector CT Volume Fluoroscopy during Image-guided Interventions, accepted *RSNA* (2005).
18. Wood, J. Hvizda, J. Kruecker, Z. Neeman, J. H. Yanof, Registration and Fusion of Multi-Slice CT (MS-CT) AND Real-Time 3-D Ultrasound (3D-US) for RF Ablation (RFA) of Liver Tumors, *RSNA*, 789 (2004).
19. J. Berg, J. Kruecker, H. Schulz, K. MEETZ, and J. Sabczynski, A hybrid method for registration of interventional CT and ultrasound images, *Proc computer Assisted Radiology and Surgery*, 492-497 (2004).
20. B. J. Wood, R. Seip, N. Sanghvi, J. H. Yanof, P. Klahr, K. C. Li, Dual-modality Navigation and Display System for Targeting High-intensity Focused Ultrasound (HIFU) Therapy for Drug Delivery or Thermal Ablation: Utilization of Multislice-CT (MS-CT) and Real-Time Ultrasound (US), *RSNA*, 830 (2004).
21. J. Sabczynski, E. Hille, S. Dries, W. Zylka, L. Tafler, P. Haaker, T. Istel, Computer assisted arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction, *Proc Computer Assisted Radiology and Surgery*, 263-268 (2002).

22. J. Sabczynski, S. P. M. Dries, W. Zylka, E. Hille, Image-guided reconstruction of the anterior cruciate Ligament, *Int J Medical Robotics and Computer Assisted Surgery* 1 (1), 125-132 (2004).

23. M. Grass, R. Koppe, E. Klotz, R. Proksa, M. H. Kuhn, H. Aerts, J. op de Beek, R. Kemkers, Three-dimensional reconstruction of high contrast objects using C-arm image intensifier projection data, *Comput Med Imaging Graph* 23( 6), 311-321 ( 1999).

24. R. Koppe, E. Klotz, J. op de Beek, H. Aerts, 3D vessel reconstruction based on rotational angiography, *Proc Computer Assisted Radiology and Surgery*, 101-107 (1995).



## الفصل العاشر عشر

### التطورات في المداخلات القلبية

#### تحسين الصورة وتركيبها، والتوجيه والملاحقة بها

جورن بورغرت<sup>1</sup>، راؤول فلورين<sup>2</sup>، ساشا كروغر<sup>1</sup>، شريف مكرم عبيد<sup>2</sup>، باراك موفاساغي<sup>3</sup>، هولغر تيمينغر<sup>1</sup>، فولكر راشيه<sup>4</sup>

<sup>1</sup>شركة منظومات فيليبس الطبية، هامبورغ، ألمانيا

<sup>2</sup>شركة منظومات فيليبس الطبية، باريس، فرنسا

<sup>3</sup>شركة بحوث فيليبس، برياركليف، نيويورك، الولايات المتحدة

<sup>4</sup>مستشفى أولم الطبي، أولم، ألمانيا

Jörn Borgert<sup>1</sup>, Raoul FlorenT<sup>2</sup>, Sascha Krueger<sup>1</sup>, Sherif Makram-Ebeid<sup>2</sup>, Babak Movassaghi<sup>3</sup>, Holger Timinger<sup>1</sup>, Volker Rasche<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Philips Medical Systems, Hamburg, Germany

<sup>2</sup>Philips Medical Systems, Paris, France

<sup>3</sup>Philips Research, Briarcliff Manor, NY, USA

<sup>4</sup>University Hospital Ulm, Ulm, Germany

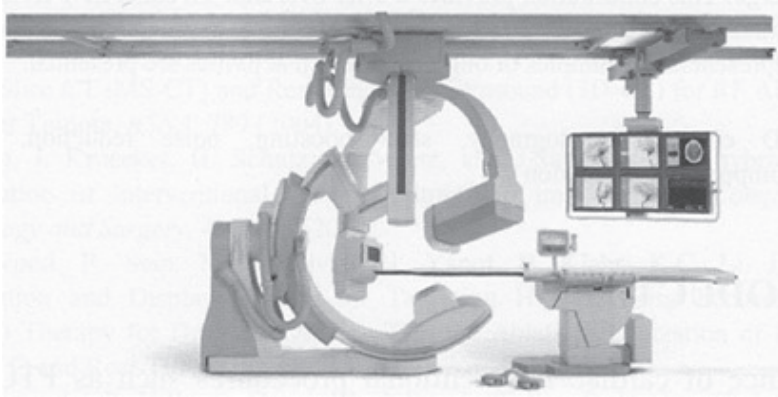
#### ملخص

لقد تطورت تكنولوجيا التصوير بالأشعة السينية خلال العقود السابقة في مختبر القسطرة تطوراً جذرياً. فالوظائف الجديدة، مثل التصوير المنخفض الجرعة، وتكنولوجيا

التصوير الثلاثي الأبعاد والإبحار المحسن الهادف إلى مزيد من التحسين في الإجراءات التدخلية القائمة، إضافة إلى الإجراءات التمكينية المستقبلية، أصبحت جميعاً وشيكة في آخر تجهيزات الأشعة السينية. ويقدم هذا الفصل نظرة إجمالية مختصرة إلى بعض التكنولوجيات الجديدة التي دخلت الممارسة العيادية حديثاً، إضافة إلى بعض الأمثلة عن أنشطة البحث القائمة في هذا الحيز.

## 1. تقديم

لقد كان التوجيه في الإجراءات القلبية التدخلية، مثل التصوير الجوف للأوعية التاجية عبر ثقب الجلد (Percutaneous Transluminal Coronary Angiography) (PTCA) وإدخال شبكة ستنت (Stent) إلى الشريان، حيز استعمال التصوير التآلقي بالأشعة السينية خلال العقود السابقة. وقد حسن ظهور التكنولوجيات الجديدة كثيراً من أداء تجهيزات التصوير بالأشعة السينية. فعلى سبيل المثال، أدى التوافر التجاري الأخير لمنظومات التصوير بالأشعة السينية ذات الكاشفات المسطحة إلى تحسين جذري في جودة الصورة، مع مزيد من تخفيض جرعة الإشعاع. وتوافر هندسات منظومات الأشعة السينية الأخيرة عادة لمختبرات القسطرة القلبية درجات حرية متعددة تمكّن من تحصيل مساقط أشعة سينية من زوايا متعددة من دون تحريك المريض، مع الحفاظ على وصول كاف إليه (الشكل 1-11).



الشكل 1-11: منظومة أشعة سينية حديثة ثنائية المستويات لتصوير الأوعية القلبية.

من ناحية أخرى، وبعد نحو 50 سنة من تحصيل ماسون سونز (Mason Sones)

(1985-1919) أول صورة للشريان التاجي، لم يتغير المبدأ الأساسي لتصوير الأوعية انتقائياً مع ظهور منظومات الأشعة السينية الحديثة. ونظراً إلى طبيعة المساقط الثنائية الأبعاد لتصوير الأوعية العادي، فإن بعض المحدوديات، مثل تراكب البنى الوعائية وقصر الأوعية، أصبحت بديهية. ولا يمكن بدقة استخلاص قياسات كمية لخواص الأوعية، من مثل الطول ومساحة المقطع العرضي والاتجاه، من مساقط ثنائية الأبعاد، ودائماً ثمة مخاطر من رؤية الإصابة موضوع الاهتمام مما هي أو متراكبة مع بنى أخرى. يضاف إلى ذلك أن إجراءات معقدة جديدة، من مثل المعالجة التدخلية المتعددة الأوعية للمرض، وعمليات إغلاق عيوب الحاجز الأذيني<sup>(1)</sup>، وإصلاح واستبدال صمامات القلب بالقسطرة<sup>(2)</sup>، وحقن مادة حيوية في جدار العضلة القلبية<sup>(3)</sup>، هي جميعاً عمليات وشيكة التطبيق.

وتركز تطورات تقنية أخيرة لتحسين التوجيه التدخلية الاهتمام في مزيد من تقليص جرعة الأشعة السينية، وتوفير معلومات ثلاثية الأبعاد، وإدماج تكنولوجيات إبحار متقدمة.

وسوف نهتم في هذا الفصل ببعض التطورات الأخيرة ذات الصلة بتخفيض جرعة الأشعة من خلال معالجة الصورة، وإعادة تركيب الصورة الثلاثية الأبعاد من بيانات الإسقاط، وتحسين رؤية شبكة ستنت، والإبحار المصحح للحركة.

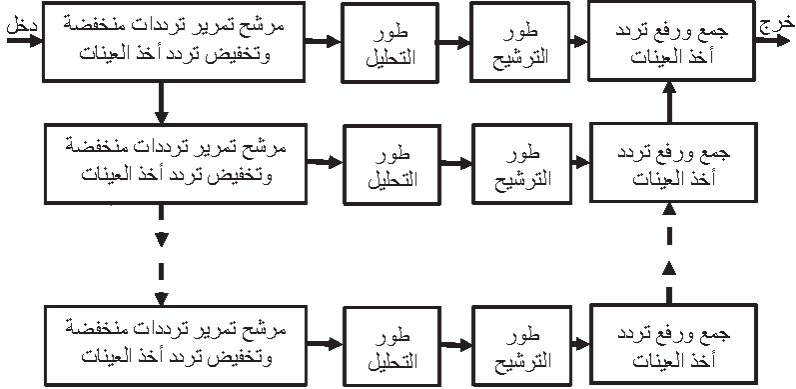
## 2. تقليص ضجيج الصورة

ما زالت الإجراءات الوعائية القلبية التدخلية تشتمل على قدر كبير من جرعة الأشعة السينية لكل من المريض والعاملين في التصوير، حيث تمثل تراكبات تلك الجرعة قلقاً كبيراً. ومن المرجح أن يؤدي تزايد حجم العمل وتعقيداته إلى مزيد من مخاطر مستويات جرعة الأشعة السينية، وهذا ما يجعل تقليص الجرعة موضوعاً هاماً في حيز المداخلات الموجهة بالأشعة السينية.

لقد أُنبعت سبل مختلفة إلى تخفيض جرعة الأشعة السينية، منها استعمال أنابيب أشعة سينية عالية الاستطاعة مع ترشيح قوي لحزمة الأشعة السينية. ومع أن تلك التقنيات يمكن أن تقلص جرعة الأشعة السينية، إلا أن التخفيض الأعظمي الممكن يبقى محدوداً بضجيج الصورة.

ومؤخراً، ظهرت مرشحات مخصصة لهذا الغرض يمكنها تخفيض ضجيج صورة

الأشعة السينية إلى حد بعيد مع الحفاظ على خصائص الصورة الهامة، الحواف مثلاً. أما مرشح تحسين الصور القلبية المقترح فقد طُوِّر في البداية للتصوير العادي بالموجات فوق الصوتية<sup>(4)(5)</sup>، ثم عُدِّل فيها بعد للاستعمال خصيصاً للتصوير بالأشعة السينية. ووفقاً للمبين في الشكل 2-11، يُستعمل في المرشح التحليل الهرمي اللابلاسي المتعدد الميز (Multi-resolution Laplacian Pyramid Decomposition) الذي عرّفه بورت وأديلسون (Burt and Adelson) في مقالتهما<sup>(6)</sup> في عام 1983.

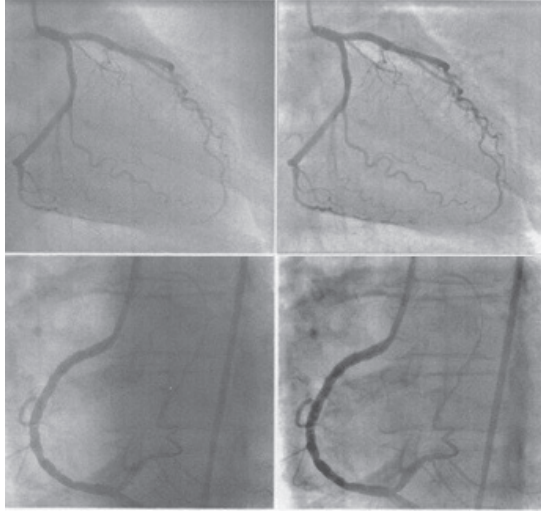


الشكل 11-2: مخطط صندوق يري ترشيح ضجيج الأشعة السينية.

تُحلَّل كل شريحة صورة في هذا المرشح إلى متتالية من النطاقات الجزئية التي تمثل مستويات مختلفة من الميز، من الخشن إلى الناعم. وضمن كل نطاق جزئي، تجزأ البكسلات إلى مناطق ذات تباين شديد (الحواف والمتون)، ومناطق ضعيفة النسيج. ويُطبَّق ترشيح شديد اللاتناحي على المناطق ذات التباين العالي باستعمال نوى تنعيم متكيفة يجري تطويلها عند الحواف والمتون، ويمكن أن توافر اختياريًا بعض التحسين بالاتجاه العمودي على المتون والحواف. وهذه الطريقة لا تحصل غشاوة عند الحواف والمتون، بل يمكن أن تتحسن قليلاً. وفي المناطق الضعيفة النسيج، يُطبَّق ترشيح خفيف التناحي لتقليص الضجيج العشوائي العالي التردد من دون تغيير النسيج على نحو ملحوظ. وتُطبَّق هذه العمليات على كل من النطاقات الجزئية قبل إعادة تركيب الهرم. ووفقاً لما هو مبين في الشكل، تتضمن المعالجة عند كل ميز طوراً تحليلاً يُجزأ فيه كل نطاق جزئي إلى مناطق عالية التباين وأخرى ضعيفة النسيج. وفي طور التحليل، تُحسب اتجاهات الحواف والمتون

بغية تحديد مقياس نواة المرشح اللازم ولاتناحيه. وفي طور الترشيح التالي، يُجرى ترشيح بكسلات متكيف.

تُمكن تقنية الترشيح المتعددة الميز المذكورة من تحقيق تحسين ملحوظ في نسبة الإشارة إلى الضجيج ونسبة التباين إلى الضجيج، ومن استعمال جرعات أشعة سينية منخفضة (انظر الشكل 3-11)، مع الحفاظ على القيمة العيادية للصورة.



الشكل 11-3: صورتان بأشعة سينية منخفضة الجرعة قبل الترشيح (اليسار) وبعده (اليمين) بواسطة مرشح تحسين صور قلبية مخصص لهذه الغاية.

### 3. إعادة تركيب صور ثلاثية الأبعاد من بيانات مساقط أشعة سينية

يُعتبر تركيب شبكة ستننت أفضل مداخله وعائية لمعالجة التضيق التاجي، وهذا ما يجعل تصوير الأوعية التاجية ورأبها أكثر الإجراءات التدخلية والتشخيصية انتشاراً في العالم. وتُجرى تلك الإجراءات حالياً اعتماداً على معلومات توافرها صور أوعية ثنائية الأبعاد بالأشعة السينية للشريانين التاجيين. إلا أن الطبيعة الإسقاطية للصور المحصلة تؤدي إلى تقصير صور الأوعية وتراكبها، ويمثل ذلك العقبة الرئيسية أمام إجراءات التصوير التآلقي الموجه بالأشعة السينية. وثمة حاجة شديدة إلى إضافة بيانات شكلية ووظيفية ثلاثية الأبعاد إلى الصورة لتحسين تقدير درجة وأهمية بعض التضيقات، أو حتى التمكين من التقدير الكمي لخواص الأوعية. ومنظومات الأشعة السينية الحديثة توفر



إمكان تحصيل البيانات في أثناء تحريك القنطرة بسرعة كبيرة حول المريض، وتُستعمل هذه الوظيفة المسماة بالتصوير الوعائي الدوراني (Rotational Angiography) لتوفير معلومات أكثر تفصيلاً عن أشكال الأوعية أثناء المداخلة.

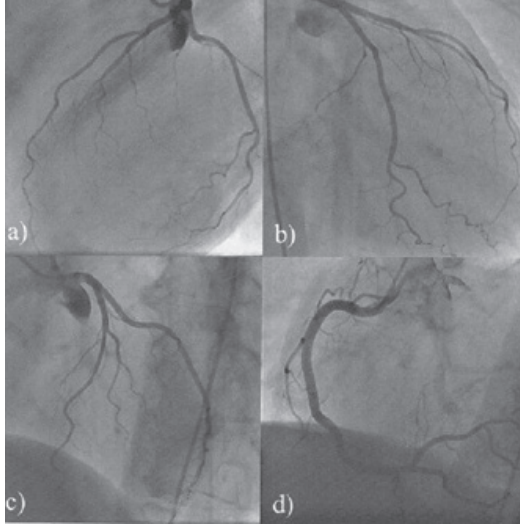
### 1.3 التصوير الوعائي الدوراني

تُحصَل بيانات الإسقاط في التصوير الوعائي الدوراني على مسار مسطح بتدوير قنطرة ذراع C حول المريض بوضعية رأسية أو جانبية. وتوضَع المنطقة التشريحية المستهدفة في مركز الدوران. وأثناء الدوران، تُحقن مادة تباين (يود، 300 ميليغرام/ملييلتر، 3-1.5 ميلييلتر/ثانية) انتقائياً في جذر الشريان التاجي موضوع الدراسة. وتُلتقط صور الشريانين التاجيين عادة بالدوران من الجانب الأيمن المائل بـ 55 درجة إلى الجانب الأيسر المائل بـ 55 درجة، وهذا ما يوفر معلومات إسقاط عن الشريانين التاجيين ضمن زاوية كبيرة من بيانات التصوير باستعمال حقنة واحدة فقط من مادة التباين. وقد وثقت دراسات عدة<sup>(7)(8)</sup> الأمان والفائدة العيادية لهذا النهج باستعمال منظومات أشعة سينية من طرازات مختلفة. وبيّنت إحدى تلك الدراسات أنه يمكن تقليص المقدار الكلي لجرعة الأشعة السينية ومادة التباين في الاستعمال الطبي لتصوير الأوعية الدوراني إلى حد كبير مقارنة بالتقنية العادية غير الدورانية. ويُري الشكل 11-4 عدة صور جرى تحصيلها بعملية تصوير دوراني واحدة.

### 2.3 نمذجة الشريانين التاجيين

بغية تحقيق المزيد من تحسين قيمة التصوير بالأشعة السينية أثناء المداخلات الوعائية القلبية، أُجري كثير من العمل في السنوات الأخيرة لتوسيع تقنية التصوير الثنائية الأبعاد الحالية إلى ثلاثية الأبعاد، وذلك باستعمال عدد من مساقط الأشعة السينية الثنائية الأبعاد التي تُحصَل في عملية تحصيل بيانات واحدة بتصوير الأوعية الدوراني. إن الطرائق الحالية<sup>(9-11)</sup> تولّد تمثيلاً ثلاثي الأبعاد للشريانين التاجيين بواسطة ما يسمى تقنيات النمذجة التاجية (Coronary Modeling). وفي النمذجة الثلاثية الأبعاد، تُستخرج خطوط حدود ومركز الشجرة الوعائية المسقط في البعدين من مسقطين على الأقل. وبالمعرفة الدقيقة لهندسة الإسقاط، يمكن استعمال تلك المعلومات المستخرجة لتوليد تمثيل ثلاثي الأبعاد للشجرة الوعائية التاجية (انظر الشكل 5-11). ويمكن ذلك التمثيل من التقدير الدقيق للبنية الثلاثية الأبعاد للشجرة، ويمكن استعماله لتحديد مواضع

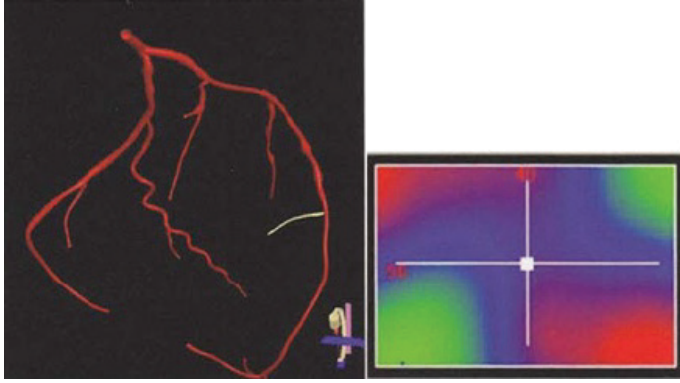
الإصابات. وإضافة إلى التحليل الكمي الثلاثي الأبعاد لدرجة التضيق، يمكن التمثيل الثلاثي الأبعاد من التوليد الآلي لمخططات أمثلة لاستخلاص اتجاهات تلك المساقط التي تجعل قصر وتراكب الأوعية أصغر في مقطع معين من الشجرة الوعائية.



الشكل 11-4: مثال لتصوير دوراني للأوعية التاجية. تُرى الصور a و b و c ثلاثة مشاهد مختلفة للشريان التاجي الأيسر أثناء عملية تصوير دوراني واحدة، وتُرى الصورة d مسقطاً وحيداً للشريان التاجي الأيمن اختيرت لضمان تقصير أصغري للمقطع الأوسط.

### 3.3 إعادة التركيب الثلاثي الأبعاد

من منظور المستعمل، تتمثل المحدودية الرئيسية للنمذجة الثلاثية الأبعاد في التفاعل المطلوب منه لتوجيه تجزئة المركز وخطوط الحدود في المساقط الثنائية الأبعاد. لذا فإن التقليل الكبير لذلك التفاعل، أو الأتمتة التامة للصورة التاجية الثلاثية الأبعاد المركبة، يمكن أن يكونا مفيدتين في تسهيل تكوين صور ثلاثية الأبعاد للأغراض التشخيصية والعلاجية. لكن تطبيق طرائق التحصيل والتركيب تلك على الشريانين التاجيين يتطلب إجراءات تصحيح إضافية للحركة القلبية والتنفسية. وقد أُجريت دراسات أولية ضُمَّت فيها تقنيات تحصيل بيانات<sup>(13)</sup> أثناء إيقاف التنفس إلى تقنيات لتصحيح الحركة ومزامنة مع إشارة كهرباء القلب<sup>(14)(15)</sup>.



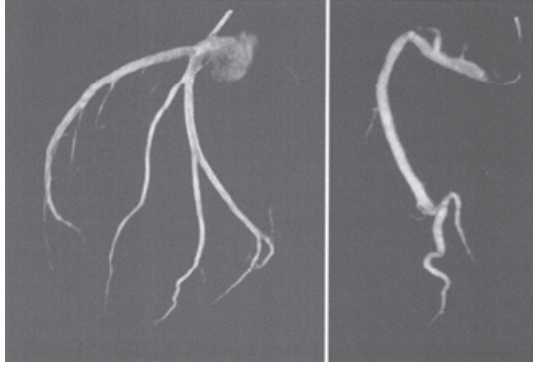
الشكل 11-5: نموذج ثلاثي الأبعاد لشجرة الشريان التاجي الأيسر (اليسار) والمخطط الأمثلي الموافق لها (اليمين)، وقد جرى تحصيله من أجل الفرع الوعائي الأصفر اللون. ويُشير اللون الأخضر إلى قِصْر وتراكب للوعاء قليلين، في حين أن اللون الأحمر يدل على قِصْر وتراكب شديدين للوعاء، وذلك تبعاً لزاوية (المحور y) ودوران (المحور x) قنطرة الأشعة السينية.

وُستعمل في تقنيات المزامنة مع إشارة كهرباء القلب بيانات الإسقاط المحصّلة في نفس الطور القلبي لإجراء إعادة تركيب تام ثلاثي الأبعاد. وللحصول على مساقط كافية من عملية دورانية واحدة لتحصيل البيانات وضمان تغطية زاوية كافية إعادة التركيب، عدّلت منهجية التحصيل بحيث تغطي حيزاً زاوياً يساوي نحو 220 درجة خلال 8 ثوان. وقد اختُبرت منهجية التحصيل على ثمانية خنازير، وكانت جيدة التحمّل من قبل تلك الحيوانات، ولم يُلاحظ تحسّن وريدي كبير، ولا تغير واضح ناجم عن نقص التأكسج في أنماط انقباض القلب أو في وتيرة نبضه. وبعد التحصيل، جُمعت المساقط تبعاً للتأخيرات بالنسبة إلى الذرى R في إشارة كهرباء القلب. وأُجري إسقاط خلفي باستعمال خوارزمية فيلدكامب<sup>(16)</sup> (Feldkamp Algorithm) معدلة قليلاً مع الأخذ في الحسبان لهندسة الإسقاط الفعلية والتعويض عن أخذ العينات الزاوي اللامتساوي الفواصل. وأُجريت إعادة التركيب المبين في الشكل 11-6 باستعمال ميز بين  $0.13^3$  ميليمتر مكعب و  $0.43^3$  ميليمتر مكعب.

#### 4. تقنية التصوير التآلقي سنتت بوست

في العملية المعتادة لتركيب شبكة سنتت في الشريان التاجي، يُعتبر تقييم حالة الشبكة ضرورياً لضمان سلامتها. لكن استعمال التصوير التآلقي بالأشعة السينية العادية محدود بالتباين بين الشبكة ومحيطها. والتصوير التآلقي سنتت بوست (Stent Boost)

هي تقنية جديدة يُكوّن فيها مجموع مصحّح الحركة من عدة مساقط أشعة سينية تألقية متتالية من أجل تحسين رؤية شبكة سنتت في الصورة النهائية.

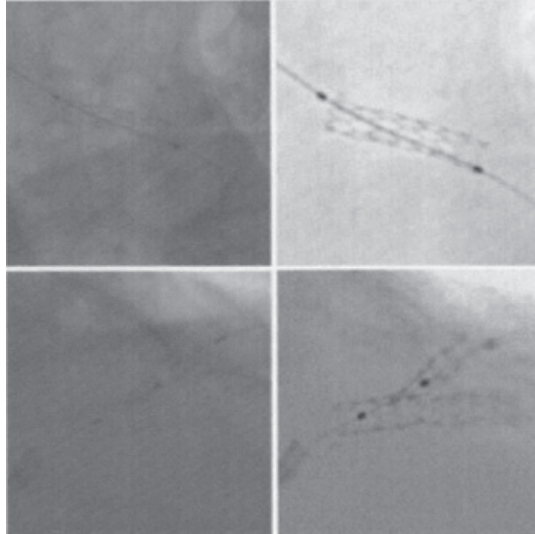


الشكل 11-6: تركيب ثلاثي الأبعاد مزامن مع إشارة كهرباء القلب للشريان التاجي الأمامي الأيسر النازل (اليسار) والشريان التاجي الأيمن (اليمين). (اقتُبست الصور بعد موافقة د. أ. بويكر Dr. A. BueckerK، من جامعة RWTH في آخن، ألمانيا).

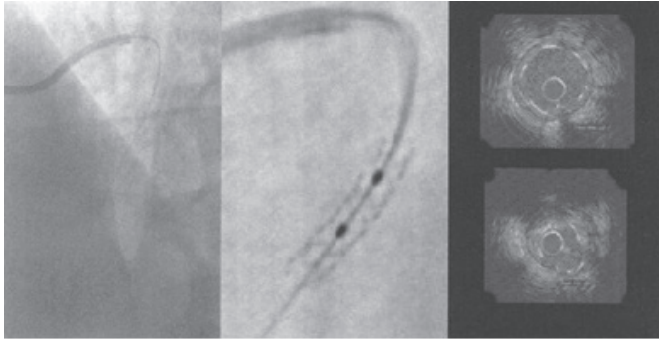
ويقوم تصحيح تأثير الحركة على تعقّب تام الأمتة لمواضع العلامات الموجودة على بالون القسطرة المستعملة في إدخال الشبكة. وتُستعمل المواضع الملاحقة لتوليد حقل شعاع حركة يصف حركة العلامات مع مرور الزمن. وبافتراض أن شبكة سنتت تتحرك مثل حركة علامات البالون، يُستعمل حقل شعاع الحركة لتكوين مجموع مصحّح الحركة لمساقط متتالية زمنياً. وبواسطة المجموع المصحّح الحركة، تتحسن كل البنى التي تتحرك متزامنة مع علامات البالون، وتصبح ضبابية البنى الأخرى، وبذلك تتحسن رؤية الشبكة (انظر الشكل 11-7). فالمجموع يُنتج صورة محسنة جداً للشبكة المتوضعة في الشريان التاجي والقسطرة ما زالت فيه. إن صورة سنتت بوست تساعد الطبيب على فحص مفصل لتوسع الشبكة، وعلى رؤية موضعها بالنسبة إلى أجسام أخرى، مثل الشبكات الأخرى، من دون استعمال مادة تباين إضافية أو اللجوء إلى تصوير إضافي لداخل الأوعية أثناء العملية.

وقد بيّنت مقارنة التصوير الكمي للأوعية التاجية، والتصوير الداخلي للأوعية بالموجات فوق الصوتية، والستنتبوست<sup>17</sup> لتحديد سلامة تمدد الشبكة، أن ستنتبوست وفرت ترابطاً أفضل كثيراً لقياسات قطر الشبكة ( $n=47$ ,  $r=0.77$ ,  $p<0.001$ ) مما وفره التصوير الكمي للأوعية التاجية ( $n=47$ ,  $r=0.69$ ,  $p<0.001$ ). وبيّن تحليل بلانند - آلتان

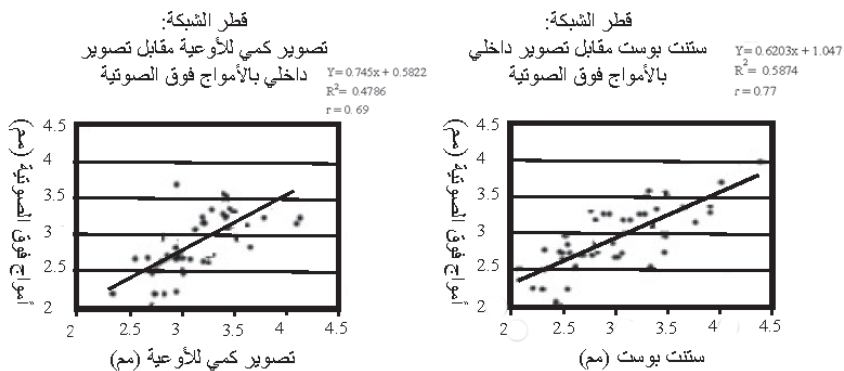
(Bland-Altman) فرقاً وسطياً يساوي  $-0.99$  ميليمتر ( $95\%CI-0.19$  to  $+0.01mm$ ) من أجل ستنتبوست، في حين أن فرقاً وسطياً للتصوير الكمي للأوعية التاجية يساوي  $0.21$  ميليمتر ( $95\%CI-0.12$  to  $+0.31mm$ ) نتج عندما قورن مع التصوير الداخلي للأوعية بالموجات فوق الصوتية (انظر الشكل 8-11 والشكل 9-11).



الشكل 11-7: صورتا أشعة سينية تألقية خام (اليسار) وصورتا ستنت بوست موافقتان لها (اليمن).



الشكل 11-8: صورة أشعة سينية تألقية خام (اليسار)، والصورة الموافقة لها بستنت بوست (الوسط)، وصورة لداخل الأوعية بالأمواج فوق الصوتية (اليمن). (اقتبست الصور بعد موافقة الأستاذ أ.د. مايكلس (A.D. Michaels)، جامعة كاليفورنيا بسان فرانسيسكو، الولايات المتحدة).



الشكل 11-9: مقارنة قياسات قطر شبكة سنتت بين التصوير الكمي للأوعية التاجية والتصوير الداخلي بالأمواف فوق الصوتية (اليسار) وسنتت بوست والتصوير الداخلي بالأمواف فوق الصوتية (اليمن).

## 5. الإبحار المصحح الحركة للتطبيقات الوعائية القلبية

إن الهدف العام للإبحار المصحح الحركة، باستعمال مخطط افتراضي وتكنولوجيا تحديد الموضوع من دون خط نظر، في عمليات الإبحار والتوجيه في الإجراءات التدخلية، هو تقليص مقدار مادة التباين، وجرعة الأشعة لكل من المريض والطبيب، مع الحفاظ في نفس الوقت على دقة التوجيه أو تحسينها. وتُجرى منظومات الملاحقة التي تُستعمل في تحديد الموضوع من دون خط نظر قياسات للموضع والاتجاه، لكن من أجل الترابط بين معلومات الموضع والاتجاه مع مخطط افتراضي ثابت، يجب تصحيح أخطاء القياسات الناجمة عن حركة العضو الداخلية الناجمة عن نبضات القلب والحركة التنفسية. ويُجرى تحديد الموضوع من دون خط نظر عادة باستعمال منظومات الملاحقة المغناطيسية، وهي تكنولوجيا تمكّن من قياس مواضع التجهيزات الطبية في الزمن الحقيقي من دون قيود خط النظر. لذا استُعملت لتعقب الأدوات التدخلية، مثل القثطرات والإبر والمناظير، داخل الجسم<sup>(18-23)</sup>.

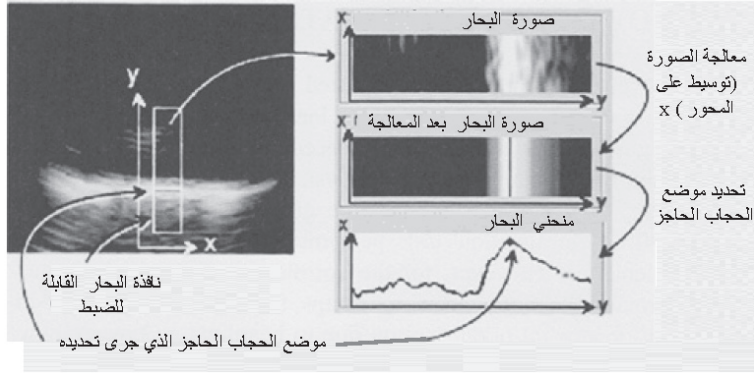
وأحد التحديات الجلية لاستعمال منظومات الملاحقة المغناطيسية لتعقب التجهيزات الطبية هو وجود مقدار كبير من المواد الموصلية أو الحديدية التي تسبب تشويهاً للحقل المغناطيسي. أما في الحالات التي يبقى فيها المحيط المغناطيسي ثابتاً، فيمكن تحقيق مطابقة الإحداثيات بين منظومة التصوير ومنظومة التعقب بلا خط نظر. وفي حالة تجهيزات المداخلة العادية التي تتضمن منظومة أشعة سينية، تكون مطابقة الإحداثيات صحيحة لتوجيه

واحد فقط للقنطرة. وفي كل مرة تتحرك فيها القنطرة، تُصبح المطابقة غير صحيحة نتيجة لتغير المحيط المغناطيسي. ولتجنب تغيرات الحقل المغناطيسي الناجمة عن حركة القنطرة، يمكن تثبيت منظومة الملاحقة المغناطيسية على القنطرة<sup>(21)</sup> لضمان وضعية ثابتة بينهما.

لقد استُقصيت حركة الأعضاء على نطاق واسع في حقل إعادة تركيب الصورة المصحَّح الحركة. ومن طرائق تصحيح الأخطاء الناجمة عن الحركة منهجيات التحصيل المزامن أو استعمال نماذج للحركة تقودها إشارة كهرباء القلب أو إشارة تُحسَّس الحركة التنفسية، على غرار ما يحصل في تصحيح الحركة في التصوير بالرنين المغناطيسي، حيث تُستعمل نماذج حركة جاسئة أو ترابطية متحكَّم فيها عادة<sup>(24)(25)</sup>. وتتحقَّق قيادة النماذج بواسطة إشارة من محس حركة تُشتق من ملاحقة حركة الحجاب الحاجز باستعمال حزمة رنين مغناطيسي ضيقة. وقد استُعملت أفكار مشابهة لتعقب حركة الحجاب الحاجز لتصحيح الحركة في صور أشعة سينية ثنائية الأبعاد<sup>(26)</sup>. ويمكن استعمال هذه التقنيات أيضاً في تصحيح الملاحقة التدخلية المصحَّحة الحركة.

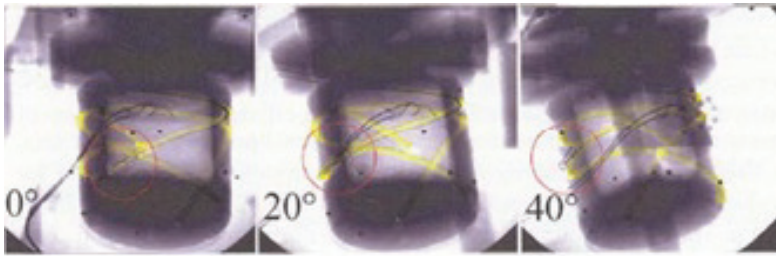
ويمكن النظر إلى نموذج الحركة على أنه حقل تشويهِ متحكَّم فيه يُخصَّص شعاع تصحيح لموضع القسطرة المقاس، مثلاً، في طور تنفسي وقلبي معروف، بغية تصحيح الخطأ الناجم عن الحركة. ويمكن تحديد حقل التشويهِ هذا باستعمال نموذج لحركة الشريانين التاجيين لا يعتمد على المريض، أو يمكن تحصيله مباشرة بالقياس باستعمال منظومة ملاحقة مغناطيسي. ويكمن جمال معرفة الحركة من قياسات هذه المنظومة في أنه ليس ثمة حاجة لتحصيل صور إضافية، وأنه يمكن تحديث نموذج الحركة وتنقيحه أثناء المداخلة نفسها. وبذلك يمكن تنقيحه ثم تصحيح أخطاء الحركة محلياً وأنيماً، وتحسينه بإضافة نقاط عينات جديدة أو تبديل نقاط قديمة أثناء المداخلة في الزمن الحقيقي. وهذه سمة هامة جداً عند الاقتراب من بنى معقدة حيث تكون الدقة العالية ضرورية أو حيث تتغير أنماط الحركة في لحظة معينة، وهذا ما يجعل النموذج السابق غير دقيق جزئياً.

وفي الدراسات القائمة على النماذج، يُقاد نموذج الحركة المرن بإشارة تحاكي إشارة كهرباء القلب وإشارة محس التنفس التي تُشتق من ملاحقة الحجاب الحاجز بالموجات فوق الصوتية وفق المبين في الشكل 10-11. وفي تلك الحالة، توضع نافذة بحار صغيرة في صورة النمط B من الموجات فوق الصوتية. ثم يُحدَّد موضع الحجاب الحاجز باستعمال تقنيات معالجة الصورة.



الشكل 10-11: مثال تحسس الحركة التنفسية بمراقبة موضع الحجاب الحاجز في صورة بالأمواف فوق الصوتية. الصورة التي في اليسار هي صورة عادية بالأمواف فوق الصوتية وُضع عليها إطار البحار بغية استخلاص وضعية الحجاب الحاجز. وتُرى الصورة اليمنى خطوات استخراج وضعية الحجاب الحاجز من إطار إشارة مُلاحق الأمواف فوق الصوتية.

ويُرى الشكل 11-11 نتائج دراسات أُجريت على نماذج باستعمال إشارة كهرباء القلب مع كشف مجموعة الإشارات (QRS) وتعقب بالموجات فوق الصوتية لحركة الحجاب الحاجز، ونموذج حركة مرن قابل للتنقيح جرى تحديده بمنظومة ملاحقة مغناطيسية. يتألف النموذج<sup>(28)</sup> من نموذج قلب يتحرك بالهواء المضغوط يمكن أن يحاكي حركة البطين الأيسر والشريان التاجي الأيسر الناجمتين عن نبض القلب والتنفس. ويتضمن إمكان اختيار وتائر نبض ودورات تنفس مختلفة. وقد حُصّلت خارطة الشريان التاجي بالتصوير الثلاثي الأبعاد المزامن للأوعية التاجية.



الشكل 11-11: صورة ثلاثية/ثنائية الأبعاد مصحّحة الحركة لأداة الإبحار (الدائرة الحمراء) موضّعة على مخطط ثلاثي الأبعاد وصور أشعة سينية تآلقية عند زوايا مختلفة للقنطرة.

ويمكن تحسين دقة الإبحار على نحو ملحوظ في دراسات النماذج<sup>(29)</sup>. وقد تبين أن



أخطاء الحركة المتبقية هي من رتبة 1 ميليمتر، وهذا يمكن من التحديد الدقيق للوعاء موضوع الاستقصاء.

## 6. الخلاصة

كان الهدف الرئيسي لمختبر القسطرة القلبية على مدى عقود تشخيص ومعالجة مرض الشريان التاجي. وكانت طريقة التصوير الرئيسية التي استعملت للتوجيه، وما زالت تُستعمل، التصوير التآلقي بالأشعة السينية. وبرغم أن هذه الطريقة عالية الكفاءة، فإن ثمة عيوباً كبيرة فيها تنشأ من الإشعاع المؤين الصادر عنها، وخاصة من الطبيعة الإسقاطية الثنائية الأبعاد للأشعة السينية التي يمكن أن تسبب تقصيراً وتراكباً للأوعية في الصورة. لذا فإن الطرائق الحالية لإجراء قسطرة أكثر تعقيداً لمعالجة الأمراض المتعددة الأوعية في مختبر القسطرة، وظهور إجراءات جديدة معقدة، مثل إغلاق عيوب الحاجز الأذيني وإصلاح الصمام القلبي واستبداله، تتطلب مبادئ توجيه محسنة يفضل أن تكون عند مستويات جرعة منخفضة.

وسوف تصبح جرعة الأشعة السينية المنخفضة ممكنة من خلال تطبيق المنهجيات المعتمدة على التطبيق الخاصة بالجرعة المنخفضة، مع تقنيات معالجة صورة مخصصة لهذا الغرض تقلل الضجيج مع الحفاظ على بنى الأعضاء في صورة الأشعة السينية، أو تمكن من تحسين البنى بواسطة تصحيح الأخطاء الناجمة عن الحركة.

وسوف تصبح الإجراءات التي هي أكثر تعقيداً ممكنة بتعزيز التصوير التآلقي بالأشعة السينية من خلال التصوير الشكلي والوظيفي الثلاثي الأبعاد مع تقنيات متقدمة لملاحقة القسطرة وتحديد موضعها، وباستعمال صور متوافرة للتوجيه القائم على المخططات مثلاً. وثمة أدوات تدخلية جديدة توافر تصويراً قليبياً وعائياً داخليين، ويمكن تحديد مواضعها بتقنيات تحديد الموضع من دون خط نظر، سوف تدخل حيز الاستعمال في التصوير والتوجيه التدخليين وتحسنهما.

وفي ضوء التطورات الحالية في التصوير الطبي، ونظراً إلى الحاجة إلى ميز مكاني في الزمن الحقيقي في التوجيه التدخلية، فإن التصوير التآلقي بالأشعة السينية سوف يؤدي دوراً رئيسياً في المستقبل المنظور. وسوف تظهر فيه وظائف جديدة تزيد من كفاءة وفعالية الإجراءات. فإلى جانب استيراد بيانات ثلاثية الأبعاد محصلة قبل المداخلة، من المرجح أن تُستعمل مرونة منظومة الأشعة السينية الأخيرة لتوفير معلومات شكلية دقيقة هندسياً

عن جوف الأوعية في الأبعاد الثلاثة مع ميز مكاني شديد التناسل أثناء المداخلة. وهذه المعلومات سوف تحسّن التقدير الكمي لأبعاد الإصابة وتمكّن من التنبؤ بزوايا الإسقاط الأمثل التي تحقّق تقصيراً وتراكباً أصغريين للأوعية في صور إصابات معينة. وسوف تدخل التقنيات القائمة على المخططات، سواء لتخفيض الجرعة أم لتحسين دقة وفعالية الإجراءات، حيز التطبيق على الأرجح في مرحلة لاحقة حينها تترسخ عيادياً الإجراءات التي هي أكثر تعقيداً، وعندما تتوافر تقنيات أكثر وثوقية لمطابقة الأحداثيات وتصحيح أخطاء الحركة.

## المراجع

1. R. Schrader, Indications and techniques of transcatheter closure of patent foramen ovale, *J Interv Cardiol* 16(6), 543-51 (2003).
2. J. A. Condado, M. Velez-Gimon, Catheter-based approach to mitral regurgitation, *J Interv Cardiol* 16 (6), 523-34 (2003).
3. J. M. Jones, W. J. Koch, Gene therapy approaches to cardiovascular disease, *Methods Mol Med* 112, 49-57 (2005).
4. J. Jago, A. Collet-Billon, C. Chenal, J. M. Jong, S. Makram-Ebeid, XRES- Adaptive enhancement of ultrasound images, *Medica Mundi* 46 (3), 36-41 (2002).
5. J. Y. Meuwly, J. Thiran, F. Gudinchet, Application of Adaptive Image Processing Technique to Real-Time Spatial Compound Ultrasound Imaging Improves Image Quality, *Investigative Radiology* 38(5), 257-262 (2003).
6. P. J. Burt, E. H. Adelson, The Laplacian Pyramid as a Compact Image Code, *IEEE Trans Commun* 31, 532-540 (1983).
7. J. T. Maddux, O. Wink, J. C. Messenger, B. M. Groves, R. Liao, J. Strzelczyk, S. Y. Chen, J. D. Carroll, Randomized study of the safety and clinical utility of rotational angiography versus standard angiography in the diagnosis of coronary artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 62 (2), 167-74 (2004).
8. E. Kuon, P. N. Niederst, J. B. Dahm, Usefulness of rotational spin for coronary angiography in patients with advanced renal insufficiency, *Am J Cardiol* 90 (4), 369-373 (2002).
9. B. Movassaghi, V. Rasche, M. Grass, M. Viergever, W. Niessen, A

quantitative analysis of 3D coronary modeling from two or more projection images. *IEEE Trans Med Imag* 12 (23), 1517-1531 (2004).

10. S. Y. J. Chen, J. D. Carroll, 3-D Reconstruction of Coronary Arterial Tree to Optimize Angiographic Visualization, *IEEE Trans Med Imag* 19 (4), 318-336 (2000).

11. J. C. Messenger, S. Y. Chen, J. D. Carroll, J. E. Burchenal, K. Kioussopoulos, B. M. Groves, 3D coronary reconstruction from routine single-plane coronary angiograms: clinical validation and quantitative analysis of the right coronary artery in 100 patients, *Int J Card Imaging* 16 (6), 413-427 (2000).

12. G. Shechter, C. Ozturk, J. R. Resar, E. R. McVeigh, Respiratory motion of the heart from free breathing coronary angiograms. *IEEE Trans Med Imaging* 23 (8), 1046-1056 (2004).

13. V. Rasche, A. Buecker, M. Grass, R. Koppe, J. Op de Beek, R. Bertrams, R. Suurrnond, H. Kuehl, R. W. Guenther, ECG-gated 3D-Rotational Coronary Angiography (3DRCA), *Proc CARS 2002*, 827-831 (2002).

14. C. Blondel, R. Vaillant, G. Malandain, N. Ayache, 3-D tomographic reconstruction of coronary arteries using a precomputed 4-D motion field, *Physics in Medicine and Biology* 49 (11), 2197-2208 (2004).

15. B. Movassaghi, V. Rasche, R. Florent, M. A. Viergever, W. Niessen, 3D reconstruction from calibrated motion-compensated 2D projections, *Proc CARS 2003*, London, 1079-1084 (2003).

16. M. Grass, R. Koppe, E. Klotz, P. Proksa, M. H. Kuhn, H. Aerts, J. Op de Beek, R. Kemkers, 3D Reconstruction of High Contrast Objects using C-Arm Image Intensifier Projection Data, *Computer Med Imaging Graphics* 23 (6), 311-321 (1999).

17. K. T. Vakharia, J. M. Mishell, T. A. Ports, Y. Yeghiazarians, A. D. Michaels, Determination of Adequate Stent Expansion: A Comparison of Quantitative Coronary Angiography, Intravascular Ultrasound, and Stent Boost Fluoroscopic Imaging, *SCAI C-45*, in press (2005).

18. F. Banovac, N. Glossop, D. Lindisch, D. Tanaka, E. Levy, S. Xu, K. Cleary, Liver Tumor Biopsy in a Respiring Phantom with the Assistance of a Novel Electromagnetic Navigation Device, *MICCAI 2002*, LNCS 2488, 200-207 (2002).

19. S. A. Ben-Haim, D. Osadchy, I. Schuster, L. Gepstein, G. Hayam, M. E. Josephson, Non-fluoroscopic, in-vivo navigation and mapping technology, *Nat Med* 12, 1393-1395 (1996).
20. S. B. Solomon, P. White, D. E. Acker, J. Strandberg, A. C. Venbrux, Real-time bronchoscope tip localization enables three-dimensional CT -image guidance for transbronchial needle aspiration in swine, *Chest* 114, 1405-1410 (1998).
21. S. Krüger, H. Timinger, R. Grewer, J. Borgert, Modality-integrated magnetic catheter tracking for x-ray vascular interventions, *Phys Med Biol* 50, 581-597 (2005).
22. J. Krüger, A. Viswanathan, J. Borgert, N. Glossop, Y. Yang, B. J. Wood, An electro-magnetically tracked laparoscopic ultrasound for multi-modality minimally invasive surgery, *Proc CARS 2005, Berlin*, 746-751 (2005).
23. J. Borgert, S. Krüger, H. Timinger, J. Krücker, N. Glossop, A. Durrani, B. J. Wood, Respiratory Motion Compensation with Tracked Internal and External Sensors during CT Guided Procedures, *Proc CARS 2005, Berlin*, 577-582 (2005).
24. R. L. Ehman, J. P. Felmlee, Adaptive technique for high-definition MR imaging of moving structures, *Radiology* 173, 225-63 (1989).
25. D. Manke, P. Rösch, K. Nehrke, P. Börnert, O. Dössel, Model evaluation and calibration for prospective respiratory motion correction in coronary MR angiography based on 3-D image registration, *IEEE Trans Med Imag* 21, 1132-41 (2002).
26. G. Shechter, C. Ozturk, J. R. Resar, E. R. Mc Veigh, Respiratory motion of the heart from free breathing coronary angiograms, *IEEE Trans Med Imag* 23, 1046-56 (2004).
27. B. U. Koehler, C. Hennig, R. Orglmeister, The principles of software QRS detection *IEEE Eng Med Biol* 21, 42-57 (2002).
28. W. Sediono, O. Dössel, Heart Phantom: A Simple Elastomechanical Model of Ventricle, *Proc CARS 2002*, 1112 (2002).
29. H. Timinger, S. Krueger, J. Borgert, R. Grewer, Motion compensation for interventional navigation on 3D static roadmaps based on an affine model and gating *Phys Med Biol* 49, 719-732 (2004).



# الفصل الثاني عشر

## التصوير بالموجات فوق الصوتية المباشرة الموجهة بالتصوير بالرنين المغناطيسي

### جهاز لمعالجة مبتكرة لسرطان الثدي

كريت ت. و. موني، تشارلز موغينوت  
جامعة فيكتور سيغالن بوردو، بوردو، فرنسا

Chrit T. W. Moonen, Charles Mougenot  
*Université 'Victor Segalen Bordeaux 2', Bordeaux, France*

#### ملخص

التصوير بالموجات فوق الصوتية المركزة العالية الشدة (HIFU) هو التكنولوجيا المعروفة الوحيدة التي يمكن استعمالها لتوليد تسخين محلي الفائق في عمق الجسم البشري بطريقة غير متعدية. إلا أنه من الصعب التنبؤ بتوصيل الحرارة وامتصاص طاقة الموجات فوق الصوتية في النسيج الحي خاصة في الأورام، بسبب التغيرات في تدفق الدم وتركيب النسيج. أما توجيه العمليات بالتصوير بالرنين المغناطيسي فيمكن من تحديد الهدف في مكان التصوير، ومن تعريف النسيج السليم المجاور الذي تجب حمايته. ويمكن استعماله لتوفير تخطيط دقيق ومستمر لدرجة الحرارة أثناء التصوير بال-HIFU من أجل التحكم المكاني والزمني بعملية التسخين اعتماداً على تغذية ارتجاعية آلياً إلى جهاز الموجات فوق

الصوتية. يُضاف إلى ذلك أن التصوير بالرنين المغناطيسي يمكن من تقييم مبكر لفعالية المعالجة في مكانها. وفي هذا الفصل، سوف نراجع مبادئ التصوير بالرنين المغناطيسي والموجات فوق الصوتية المبرّاة، ونلقي نظرة شاملة على منصة مبتكرة لمعالجة سرطان الجلد.

## 1. تقديم

يتطلب التسخين المحلي في عمق جسم الإنسان استعمال حزمة موجات كهرومغناطيسية أو موجات فوق صوتية بالمواصفات الآتية: (1) احتراق عميق، (2) تحويل الطاقة التي يمتصها النسيج إلى حرارة، (3) عدم إضرار الحزمة بالنسيج الذي تعبره، (4) إمكان تبئير الحزمة ضمن بقعة صغيرة. ومن كامل طيف الموجات الصوتية والكهرومغناطيسية، الموجات فوق الصوتية والترددات الراديوية هي وحدها القادرة على مراكمة طاقة في عمق الجسم البشري من دون تعد ومن دون إيذاء النسيج الذي تمر حزمة الموجات عبره. ونظراً إلى قصر أطوال الموجات فوق الصوتية، يمكن تبئيرها في بقعة صغيرة محددة، وذلك خلافاً للترددات الراديوية. لذا فإن الموجات فوق الصوتية هي التكنولوجيا الوحيدة التي يمكن استعمالها لتوليد تسخين فائق محلياً داخل الجسم من دون تعد. ويمكن لارتفاع درجة الحرارة المحلية أن يخدم تنوعاً واسعاً من المداخلات الطبية من مثل استئصال أورام الأنسجة<sup>(1)</sup> أو الأنسجة القلبية في معالجة اضطرابات نبض القلب<sup>(2)</sup>. يُضاف إلى ذلك أنه اقترح استعمال التسخين الفائق للتزويد المحلي بالدواء بواسطة حوامل مكروية<sup>(3)</sup> حساسة للحرارة، وضبط المعالجة الجينية باستعمال معززات<sup>(4)</sup> (Promoters) حساسة للحرارة، والمعالجة الكيميائية المفعلة حرارياً<sup>(5)</sup>. وقد عُرفت إمكانات الحرارة الفائقة في حقل الجراحة العصبية واستئصال النسيج بالوضع الأصغري منذ عام 1942<sup>(6)</sup>. وأدت التطورات التكنولوجية<sup>(7-9)</sup> إلى بحث تجريبي ناجح<sup>(10)(11)</sup> وإلى تجارب عيادية في طب الأورام<sup>(12)</sup>. تحصل الآلية الأساسية لموجات الـ HIFU من خلال ارتفاع درجة الحرارة، ويمكن استعمال مفعول التكهُف (Cavitation Effect) (تكوّن فقاعات مكروية عند الموجات فوق الصوتية العالية الضغط) أيضاً لتدمير الأنسجة<sup>(13)</sup> ولزيادة النفاذية البطانية للعوامل الجزيئية الكبيرة<sup>(14)(15)</sup>. وتكتسب الموجات فوق الصوتية المبرّاة عبر المستقيم قبولاً واسعاً بوصفها تطبيقاً عيادياً لمعالجة سرطان البروستات<sup>(12)(16)</sup>. لكن برغم نتائجها الواعدة في الأنسجة الأخرى، فإن استعمالها ما زال محدوداً إلى حد ما. إلا أن موافقة إدارة الغذاء والدواء الأميركية على استعمال الموجات فوق الصوتية المبرّاة الموجهة

بالتصوير بالرنين المغناطيسي لمعالجة تليّف الرحم سرّعت من الاهتمام بهذه التكنولوجيا لمعالجة السرطان.

ونظراً إلى أن المفعول الأساسي لتلك الموجات هو مفعول حراري، فإن من الضروري ضبط زيادة درجة الحرارة أثناء المعالجة. وزيادة درجة الحرارة هي تابع لمراكمة السخونة وانتشارها. ويمكن لهذين الموسطين أن يكونا لامتناهين مكانياً، وأن يتأثرا بازدياد درجة الحرارة. وتعتمد مراكمة السخونة بال-HIFU على الامتصاص المحلي لتلك الموجات. إن الدم ضعيف الامتصاص لطاقة الموجات فوق الصوتية. ويعتمد امتصاص النسيج الرخو لها على طول الموجة. لذا فإن التحديد الكمي الدقيق لتراكم طاقة موجات ال-HIFU وامتصاصها في النسيج الرخو صعب التنبؤ به. ويعتمد توصيل الحرارة أيضاً على تركيب النسيج. ويمكن لعمليات انتشار الدم والإرواء أن تتغير محلياً تبعاً لبنيان النسيج وتركيبه. ويمكن أن يكون ثمة دور لأحداث فيزيولوجية، من مثل الإرواء الذي يعتمد على الحرارة<sup>(17)</sup>. وفي إجراءات الاستئصال، يمكن للتخثر في النسيج أن يغير كثيراً من توصيل الحرارة ومن امتصاص الطاقة. ونتيجة لذلك يكون من الصعب التنبؤ بالفقد الحراري وامتصاص الطاقة سلفاً قبل بدء العملية. لذا يُتوقع أن يتحسن أداء التسخين العلاجي بال-HIFU بقدر ملحوظ من خلال تقدير توزع الحرارة في الزمن الحقيقي، وحتى إنه من الممكن للتحسن أن يكون أكبر باستعمال خوارزميات التحكم ذات التغذية الارجاعية التي تضمن تسخيناً ملائماً عبر المنطقة موضوع الاهتمام.

ومن بين أنماط التصوير المختلفة، يبدو التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) الأداة المثالية لتوجيه المعالجة غير المتعدية بالتسخين الفائق. ومن المزايا الخاصة بال-MRI أنه يمكن من رسم درجات الحرارة<sup>(18)</sup> إضافة إلى تعريف الهدف، وحتى إنه يمكن أن يوفر تقييماً مبكراً لفعالية العلاج. وبناء على هذه الاعتبارات، أدرك كلاين (Cline) وزملاؤه<sup>(19)</sup> باكراً أن ضم ال-MRI إلى ال-HIFU يمكن أن يوفر أداة واعدة جداً. لذا حصل مزيد من التطوير لهذه التكنولوجيا بناء على نموذج أولي لمنظومة MRI و HIFU لكامل الجسم في بوسطن<sup>(20)(21)</sup>. ويقدم هذا الفصل نظرة شاملة إلى آخر ما توصل إليه من تطورات هامة حصلت منذ بداية هذه التكنولوجيا قبل أكثر من 10 سنوات. ونظراً إلى الصعوبات التقنية الشديدة المقترنة بدمج منهجيات ال-MRI وال-HIFU معاً، فإن عدد المختبرات التي تبنت هذا النهج ما زال محدوداً على الأرجح، والدراسات العيادية التي تخصه ما زالت في بداية ظهورها في المنشورات<sup>(22)(27)</sup>. وقد ركزت الدراسات العيادية السابقة



اهتمامها في معالجة تليف الرحم<sup>(22)(23)</sup>. يُضاف إلى ذلك أن دراسات أولية عن سرطان الثدي قد نُشرت مؤخراً<sup>(24-27)</sup>، فالإمكانات الهائلة التي تنطوي عليها تلك التكنولوجيا يمكن أن تؤدي إلى نمو سريع لها. وسوف نراجع هنا باختصار الجوانب التقنية للـ HIFU، مع تكريس بقية الفصل لوصف منصة مبتكرة لمعالجة سرطان الثدي بالـ MRI والـ HIFU جرى تطويرها في جامعة بوردو.

## 2. الموجات فوق الصوتية المبارة

الموجات فوق الصوتية هي صبغة من الطاقة الميكانيكية تنتشر على شكل موجة اهتزازية للجسيمات ضمن وسط الانتشار، بتردد بين 20 كيلو هرتز و 10 ميغا هرتز. وتقترب الإزاحة الاهتزازية للجسيمات بموجة ضغط. ويمكن وصف سلوك الموجات فوق الصوتية في وسط الانتشار بطريقة مشابهة لانتشار الضوء. فعند السطوح التواصل بين الأنسجة، يحصل انعكاس للموجة وفقاً لقانون سنيل (Snell) تبعاً لسرعة انتشار الموجة وزاوية ورودها إلى السطح الفاصل. وتساوي سرعة انتشار الموجات فوق الصوتية 1550 متر في الثانية في النسيج الرخو، بقطع النظر عن التردد. وفي النسيج الدهني، تكون سرعة الانتشار أقل قليلاً (1480 متراً في الثانية)، في حين أنها تساوي في الهواء 600 متر في الثانية. وفي العظام، تكون السرعة أعلى كثيراً (بين 1800 و 3700 متر في الثانية)<sup>(28)</sup>. وتولّد الموجات فوق الصوتية عادة كهربائياً باستعمال صفائح سيراميكية كهروضغطية piezoceramic خارج الجسم، وهي تنتشر إلى داخل الجسم إما طولانياً (كما في الحالات التي تتطلب تسخيناً فائقاً) أو عرضانياً (وتسمى حينئذ بموجات قص). ويمكن تحقيق تبئير الموجات طولانية باستعمال انحناءة كروية للصفائح، مع منظومة عدسة صوتية مصممة على نحو ملائم، أو بمحوال متعدد العناصر مع تحكّم مستقل في أطوار كل منها (محوال ذي مصفوفة طورية Phased-Array Transducer، انظر ما يلي). ويؤدي تداخل الموجات المتعددة إلى أنماط تداخلية. وفي وسط الانتشار المتجانس، تكون أطوار جميع الموجات متماثلة في البؤرة، في حين تكون ثمة فروق في الطور تؤدي إلى تداخل هدام، ومن ثم إلى تخميد موجة الضغط. ويعطى القطر الأصغري للبؤرة حينئذ بطول الموجة  $\lambda$  الذي يساوي سرعة انتشار الموجة مقسوماً على ترددها. على سبيل المثال، حين استعمال موجة فوق صوتية ترددها يساوي 1.5 ميغا هرتز، يكون طول الموجة 1 ميليمتر تقريباً في النسيج الرخو. ومن أجل محوالات كروي عادي، تكون بقعة البؤرة إهليلجية بأبعاد تقريبية تساوي<sup>(29)</sup>:

$$d_t = 1.417 \left[ \frac{R}{2a} \right] \quad (1)$$

$$d_x = 7.17 \left[ \frac{R}{2a} \right]^2 \quad (2)$$

حيث  $d_t$  هو عرض البؤرة في المسطح الموازي للمحوال، و  $d_x$  هو طولها في نفس المسطح. و  $R$  هو نصف قطر الانحناء، و  $2a$  هو قطر المحوال. ويتطلب تبئير الموجات فوق الصوتية نافذة صوتية عريضة غير محجوبة بالهواء أو العظم للوصول إلى القيم النظرية السابقة.

وتتخامد الموجات فوق الصوتية في النسيج بسبب الامتصاص والتناثر. وفي حين أن الامتصاص متناسب مع مربع التردد في السوائل الصافية، فإنه متناسب خطياً مع التردد في النسيج. يُضاف إلى ذلك أن امتصاص الموجات فوق الصوتية في النسيج أعلى كفاءة بكثير منه في السوائل الصافية أو في الدم. وثمة مراجعة لآلية امتصاص الموجات فوق الصوتية في النسيج في المرجع 30. ويمكن أن يُعزى امتصاص الطاقة الجيد في النسيج الرخو إلى الاحتكاك بين البنى ذات الأبعاد التي من رتبة طول الموجة المستعملة. وفي المحصلة، يمكن وصف تخميد الموجة المسطحة بواسطة تابع تخامد أسي. أي تعطى شدة الموجة  $I_x$  عند العمق  $x$  مقارنة بتلك الموجودة في نقطة الأصل  $I_0$  بالعلاقة الآتية:

$$I_x = I_0 e^{-2\mu x} \quad (3)$$

حيث  $\mu$  تمثل مادة تخميد مطال الموجة لوحدة طول المسار. ومن أجل موجة فوق صوتية ترددها يساوي 1.5 ميغا هرتز، تنخفض الشدة في النسيج الرخو بمقدار 50% عند عمق اختراق يساوي 50 ميليمتر.

أما في الوسط غير المتجانس، فيجعل انعكاس الموجات فوق الصوتية المتعددة تبئيرها صعباً في البقعة موضوع الاهتمام، لأن طور الموجة وتخميدها يختلفان باختلاف مسارها من المحوال إلى الهدف. وحين استعمال محوال متعدد العناصر، من الممكن تعديل مطالات وأطوار الموجات إفرادياً لكل عنصر على حدة. لكن تبقى ثمة مشكلة العثور على خوارزمية لضبط عناصر المحوال وتحقيق التبئير. وقد وصف فينك (Fink) وزملاؤه حلاً ممكنًا للمسألة يقوم على ما أسموه مبدأ ارتداد الموجات الزمني (Temporal Return)<sup>(31)</sup>

(of Waves). وتعتمد هذه التقنية على استعمال رشقة قصيرة أولاً من الموجات فوق الصوتية من المنطقة موضوع الاهتمام (باستعمال مرسل صغير أو جسيم معيد للصدى) وقياس الموجات المنعكسة في عدة مواضع خارج الجسم. ويؤدي الارتداد الزمني لنمط الموجة المستقبلية، بعد تصحيح مفاعيل التخميد فيه، إلى تبئير دقيق في البقعة موضوع الاهتمام. وقد حصلوا على نتائج واعدة. إلا أن الحاجة إلى استعمال مرسل في البداية في البقعة موضوع الاهتمام يمكن أن تحد من استعمال الطريقة عملياً. ومؤخراً، استعملت تكنولوجيا محوالم المصفوفة الطورية لتبئير الموجات فوق الصوتية عبر الجمجمة في نسيج الدماغ<sup>(32)(33)</sup>. لذا تبدو التطبيقات العصبية للموجات فوق الصوتية المبارة ممكنة تكنولوجيا برغم ضرورة إجراء مزيد من التطويرات لتحقيق التبئير بطريقة غير متعدية ودرء أي إمكان للتسخين في الجمجمة أو بالقرب منها.

ويمكن العثور على مراجعة تفصيلية لتكنولوجيا الموجات فوق الصوتية المبارة في مراجع أخرى<sup>(34)</sup>.

### 3. التصوير بالرنين المغناطيسي لتوجيه المعالجة الحرارية بالموجات فوق الصوتية المبارة

مثالياً، تُسبق المعالجة الحرارية بتحديد دقيق ثلاثي الأبعاد للهدف، ولموضع النسيج المجاور له الذي تجب حمايته. ثم وبقاء موضع النسيج دون تغيير، يجب إجراء المعالجة الحرارية مع مراقبة مستمرة لدرجة حرارة النسيج المستهدف والنسيج المجاور له الذي تجب حمايته. وتستمر المعالجة إلى أن تتراكم الجرعة الحرارية المناسبة<sup>(35)</sup> في كامل حجم الهدف. وبعدها يجب القيام بتقييم لفعالية المعالجة ولتعقيدها المحتملة.

ويوفر الـ MRI مزية محددة لكل جزء من هذه العملية. فمن المعروف جيداً أن الـ MRI يوفر تبايناً ممتازاً للنسيج الرخو، سواء بوجود مواد تباين للرنين المغناطيسي أم عدمه. ويمكن تحديد حدود النسيج بدقة عالية. ولذا يمكن استعمال الإحداثيات المعروفة مباشرة في إجراءات المعالجة الموجهة بالصورة.

وأثناء الإجراء الحراري، يمكن القيام بتصوير مستمر لدرجة الحرارة بالـ MRI، وذلك باستعمال سلاسل نبضات ومعالجة بيانات. فرسم مخططات ثلاثية الأبعاد لتغيرات درجة الحرارة ممكن بالرنين المغناطيسي، وذلك اعتماداً على مدة الاسترخاء<sup>(18)</sup>  $T_1$ ، أو

على معامل الانتشار<sup>(36)</sup> D، أو على تردد رنين البروتون<sup>(37)</sup> (Proton PRF Resonance Frequency) في ماء النسيج. ويمكن لاستعمال مواد تباين حساسة للحرارة أن توافر قياسات درجة حرارة مطلقة<sup>(38)</sup>. وثمة مراجعة حديثة لمبادئ وأداء هذه الطرائق في المرجعين 39، 40. لكن الخطية الممتازة، وشبه الاستقلال عن نوع النسيج<sup>(41)</sup>، مع الحساسية الجيدة لدرجة الحرارة، تجعل قياس درجة الحرارة بالرنين المغناطيسي القائم على تردد رنين البروتون الخيار المفضل لكثير من التطبيقات عند شدات الحقل المتوسطة حتى العالية (التي تزيد على 1 تسلا). وتُستعمل في طرائق تردد رنين البروتون طرائق التصوير ذي الصدى المتدرج المحذوف بالترددات الراديوية<sup>(42)</sup> (RF-Spoiled Gradient Echo Imaging)، حيث يُعتبر التشتت المعياري الذي يقل عن درجة مئوية واحدة، من أجل ميز زمني يقل عن 1 ثانية وميز مكاني يساوي نحو 2 ميليمتر، مقبولين لشريحة واحدة من النسيج غير المتحرك. لكن يجب إجراء تصحيحات لمفاعيل الحساسية الناجمة عن الحرارة في طرائق تردد رنين البروتون<sup>(43)</sup>. وإذا كانت طرائق صدى التدويم (Spin Echo) مفضلة، عندما يكون تجانس الحقل سيئاً مثلاً، يمكن لطريقتي D و T<sub>1</sub> أن تعطي نتائج أفضل. وتُعتبر حساسية الطريقة D أعلى من حساسية طرائق T<sub>1</sub> إذا أمكن تجنب تشوهات الحركة وجرى تقدير لأثر D (لاحظ أن D هو تينسور (Tensor)). ومن الضروري كبت تأثير الدهون في معظم النُسخ حين استعمال الطريقتين D أو T<sub>1</sub> أو تردد رنين البروتون<sup>(44)</sup>. وتتطلب الطرائق الثلاثة الأخيرة مطابقة إحدائيات جيدة بغية تصحيح الانزياحات بين الصور، لأن التغيرات بالنسبة إلى المرجع تظهر فيها. وتشوهات الحركة يمكن أن تؤدي إلى تدنٍ كبير في دقة مخططات درجات الحرارة المحصلة بالرنين المغناطيسي، ولذا يجب تصحيحها بعناية<sup>(40)</sup>.

ويمكن أيضاً استعمال الـ MRI لتقييم فعالية المعالجة والتعقيدات المحتملة الناجمة عنها. على سبيل المثال، من الممكن معرفة حصول نزف اعتماداً على تغيرات T2\*. ويمكن وصف تكوّن الوذمة الوعائية تبعاً لتغيرات T2. ويمكن أيضاً تحديد تغيرات الانتشار والإرواء بطرائق رنين مغناطيسي معينة<sup>(45)</sup>. لذا يمكن للـ MRI أن يؤدي دوراً كبيراً في تقدير تغيرات النسيج محلياً. لكن لاحظ أيضاً أن كثيراً من عمليات موت الخلايا المبرمج يمكن أن تستغرق ما يصل إلى 24 ساعة لتصبح قابلة للكشف بوضوح. لذا فإن تقييم الفعالية مباشرة بعد المعالجة ما زال محدود الاستعمال إلى حد ما.

وبغية التوجيه بالـ MRI، يوضع المحوال على سرير المريض أو داخله. ونظراً إلى

كون شدة الحقل المغناطيسي عالية جداً، فإن استعمال المواد اللامغناطيسية أمر إلزامي. لكن الحيز المكاني الضيق الموجود ضمن فتحة المغناطيس يجعل من الصعب تصميم منظومة توافر الراحة للمريض مع مسار غير منقطع للموجات فوق الصوتية من المحوال إلى الهدف.

#### 4. حلقة تغذية ارتجاعية آلية بين التسخين بالموجات فوق الصوتية المركزة العالية الشدة وبين عملية رسم خرائط درجة الحرارة بالرنين المغناطيسي

يتطلب التحكم الأمثل في المعالجة القائمة على التسخين تنظيم درجة الحرارة. وقد بينت التطورات الأخيرة أن الـ MRI السريع المتبوع بمعالجة بيانات فورية وتغذية ارتجاعية في الزمن الحقيقي لخرج الموجات فوق الصوتية المبارة<sup>(46)</sup>، مع خوارزميات جديدة لتنظيم درجة الحرارة، يمكن أن يوفر التحكم المطلوب. لقد جرى وصف تنظيم درجة الحرارة في البؤرة اعتماداً على خرائط درجة الحرارة، وعلى نموذج فيزيائي لمراكمة الطاقة المحلية وتوصيل الحرارة. وأحد العناصر الهامة في استقرار عملية التنظيم هو تقدير تدرج درجة الحرارة في الزمن الحقيقي بالقرب من البؤرة. وقد تحقّق ذلك بحساب فوري للعامل اللابلاسي (Laplacian) من خرائط درجة الحرارة<sup>(47)</sup>. وقد استعملت العبارة الآتية للتعديل الآلي لاستطاعة خرج الموجات فوق الصوتية  $P(t)$  بغية تحقيق تقدير زمني محدد سلفاً لدرجة الحرارة  $\theta(t)$ :

(4)

$$P(t) = \frac{1}{\alpha_2(T_{max})} \left[ \frac{d\theta(t)}{dt} - \alpha_1(T_{max}) \cdot \nabla^2 T_{max}(t) + \alpha \cdot [\theta(t) - T_{max}(t)] + \frac{\alpha^2}{4} \cdot \Delta(t) \right]$$

حيث  $\alpha_1$  هي عامل انتشار الحرارة في النسيج، و  $\alpha_2$  هي عامل امتصاص النسيج للموجات فوق الصوتية المركزة العالية الشدة. و هي درجة الحرارة العظمى، و  $\nabla^2$  هي عامل لابلاس. تشابه المعادلة (4) عامل التحكم في درجة الحرارة المعهود (القائم على التناسب والتكامل والمشتق) الذي يمثل فيه الحد  $\theta(t) - T_{max}(t)$  الفرق بين درجة الحرارة المقاسة ودرجة حرارة النسيج المخططة في اللحظة  $t$ ، و  $\Delta(t)$  هو تكامل الفرق بين التغير الزمني لدرجة الحرارة المقاس والمخطط<sup>47</sup>. ويتناسب الوسط  $\alpha$  مع مدة الاستجابة المميزة  $t_p$  حلقة التنظيم  $\alpha = 2/t_p$ . والهدف هو أن درجة الحرارة في البؤرة يجب أن تصل بسرعة إلى

القيمة المطلوبة من دون زيادة أو اهتزاز، وأن تبقى بعدئذ ثابتة مدة يحددها المستعمل. وقد أُثبت أن منظومة التنظيم غير حساسة لأخطاء تقدير امتصاص الموجات فوق الصوتية وانتشار الحرارة ما دامت نسبة الموسطين ضمن حيز كبير نسبياً. لذا يمكن تنظيم تغيرات درجة حرارة البؤرة آلياً بدقة قريبة من دقة قياسات درجة الحرارة في تلك النقطة.

## 5. معالجة منطقة كاملة مع تحكُّم في إجراءات الموجات فوق الصوتية المركزة العالية الشدة بتغذية ارتجاعية من الرنين المغناطيسي

إن التحكُّم في تغير درجة الحرارة أثناء التسخين الفائق بالـ HIFU ضروري لضمان الجرعة الحرارية المطلوبة في الحجم موضوع الاهتمام. لقد كانت معالجة الحجوم الكبيرة باستعمال محوّل ذي بؤرة ثابتة تعتمد على التوجيه بالرنين المغناطيسي في البداية من أجل المعالجة الحرارية الكاملة لنقطة واحدة، تليها إزاحة لبؤرة الموجات فوق الصوتية وتكرار الإجراءات إلى أن تُعالج الحجم المستهدف بكامله<sup>(48)</sup>. لذا تتطلب هذه العملية مدة معالجة طويلة، ويمكن أن تترك فجوات بين المواضع المعالجة. وقد اقترح موعينوت وزملاؤه<sup>(49)</sup> مؤخراً طريقة حُرِّكت فيها البؤرة على مسار لولبي من الداخل إلى الخارج يغطي منطقة الهدف بموجات HIFU باستطاعة عظمى وخلال مدة أصغر. وقد وفر تحكُّم تناسبي تكاملي اشتقاقي (Proportional-Integral-Derivative Control) في المستوي اللولبي استقراراً وتجانساً في درجة الحرارة ضمن منطقة الهدف، التي تطابقت بدقة مع نتائج تَبْؤات أُجريت بالمحاكاة. ومن الواضح أن هذه الطرائق يمكن أن تكون أكثر فائدة حين ضمها إلى محوّلات مصفوفة طورية تسمح بحركة (إلكترونية) سريعة جداً للبؤرة. لذا، حين التغطية المتعددة لمنطقة الهدف، يمكن تصحيح التأثيرات اللاخطية على نحو أفضل. لكن يجب الانتباه إلى أن المعالجة الآنية لمنطقة كبيرة يمكن أن تؤدي إلى تسخين فائق في الجوار، وإلى تراكم غير مرغوب فيه للجرعة الحرارية في المناطق الأمامية والخلفية بالنسبة إلى منطقة الهدف. وسوف تؤدي أي حركة في المحوّل أيضاً إلى تغيرات صغيرة في الحقل المغناطيسي حتى في حالة المواد غير المغناطيسية، ولذا يجب تصحيحها، خاصة حين استعمال طريقة تردد رنين البروتون لرسم مخطط درجة الحرارة.

وتعتمد حلقة التغذية المؤتمّة الارتجاعية من الـ MRI إلى التسخين بالـ HIFU على تصوير درجة الحرارة بسرعة عالية وبنسبة إشارة إلى ضجيج كبيرة. وقد أُثبت أن الحركة يمكن تسيء جداً إلى رسم درجة الحرارة بالرنين المغناطيسي. لذا فإن تصحيح التشوهات

الناجمة عن الحركة، وتسريع رسم درجة الحرارة يُعتبران على درجة عالية من الأهمية في التطويرات اللاحقة للـ HIFU الموجهة بالـ MRI. وقد اقترحت مؤخراً طرائق تختلف من استعمال تقنيات القذح التنفسية القلبية<sup>(50)(51)</sup>، إلى استعمال أصداء البحار وطرائق المعالجة اللاحقة المتقدمة.

## 6. منصة مبتكرة لمعالجة سرطان الثدي بالموجات فوق الصوتية المركزة العالية الشدة الموجهة بالرنين المغناطيسي

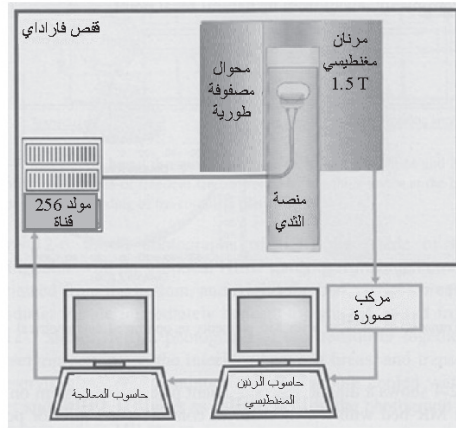
استعملت المنصة التي طُوِّرت لمعالجة تليّف الرحم أيضاً في دراسات أولية لسرطان الثدي<sup>(24-27)</sup>. إلا أن مدة الدراسة الطويلة، واستطالة بقعة البؤرة، والافتقار إلى تحكّم في الزمن الحقيقي، كل ذلك يمكن أن يجد من استعمال المنصة في الممارسة العيادية. فيما يلي، سوف نصف منصة مبتكرة لمعالجة سرطان الثدي بالـ HIFU الموجهة بالـ MRI تتصف بالسياسات الجديدة الآتية:

- أمان أفضل بإطلاق الموجات غالباً في مسطح التاجي (Coronal Plane) لتجنب مراكمة الحرارة في بقية الجسم.
- أمان أفضل بتوفير تحكّم آلي في إجراءات التسخين في الزمن الحقيقي.
- فعالية أفضل من خلال ضمان جرعة حرارية مناسبة ضمن كامل المنطقة موضوع الاهتمام.
- مدة معالجة قصيرة جداً نتيجة للتحكّم الحجمي في درجة الحرارة، ومن ثم بسبب تسخين حجم كبير في نفس الوقت.

وفيما يلي سوف نصف المنظومة بتفصيل أكبر. يُري الشكل 1-12 مخططاً لمكونات المنظومة وتوضعها. من تلك المكونات منظومة MRI 1.5T (وهي منظومة Intera غير معدلة)، ومنظومة توضع للمريض موضوعة فوق السرير سوف نصفها لاحقاً. ومصنوفة المحوال الطورية المكونة من 256 عنصراً موضوعة داخل منظومة التوضع. والمحوال موصول عبر صندوق توافق ممانعة لـ 256 قناة، وموضوع مع المولد/ المضخم الرئيسي ضمن قفص فاراداي، وهو يتصل مع حاسوب الموجات فوق الصوتية بواسطة ليف ضوئي. والمولد/ المضخم مجزأً إلى 256 قناة مستقلة يوفر كل منها خرجاً كهربائياً. استطاعته تساوي 3 واط بتردد يساوي 1.5 ميغاهرتز، مع تحكّم مستقل في الطور والمطال. ويتحقق تعديل مطالات وأطوار العناصر خلال أقل من 100 ميلي ثانية. ويجب الاهتمام

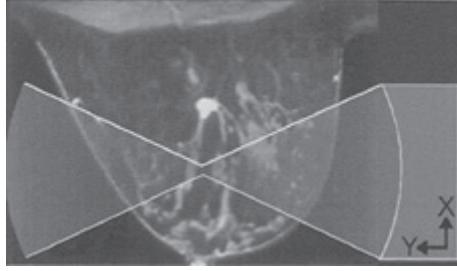
بدرء التداخل مع تردد كشف الرنين المغناطيسي المساوي 64 ميغا هرتز. ويتحقق رسم خرائط درجة الحرارة أثناء إصدار الـ HIFU من دون حدوث تدنُّ في جودة الخرائط. وتُرَكَّب صور الرنين المغناطيسي باستعمال معيد التركيب Intera المعياري، ثم ترسَل على شكل مجموعة بيانات معقدة في الزمن الحقيقي إلى حاسوب التحكم في الموجات فوق الصوتية. وبعدها تؤدي معالجة سريعة للصورة إلى توليد خرائط درجة الحرارة، ويلى ذلك حساب المجموعة التالية من المطالات والأطوار لعناصر الموجات فوق الصوتية الـ 256، إضافة إلى إظهار آخر خرائط درجة الحرارة وخرائط الجرعة الحرارية.

تنبض المريضة على السرير وتدخل ثديها في فجوة فيه. وتحت السرير، يمكن للمحوال أن يدور حول الثدي في المسطح الموازي للجسم. ويُري الشكل 12-2 وضعية الثدي بالنسبة إلى محوالم الموجات فوق الصوتية، حيث جرى تعليم حزمة الموجات لتوضيح خاصية الأمان المتمثلة بتجنب إطلاق الموجات باتجاه الجسم ومن ثم درء التسخين غير المقصود للأنسجة الأخرى. ويُري الشكل 3-12 التركيب الهندسي المحوالم. فشكله العام يضاوي، وهو يتألف من 256 عنصر HIFU، وتلك العناصر متوضعة على نحو مستمثل غير متناظر لجعل تراكم الحرارة أصغرياً في الجوانب الثانوية حينما تُحرَّك البؤرة إلكترونياً بعيداً عن موضعها الطبيعي.



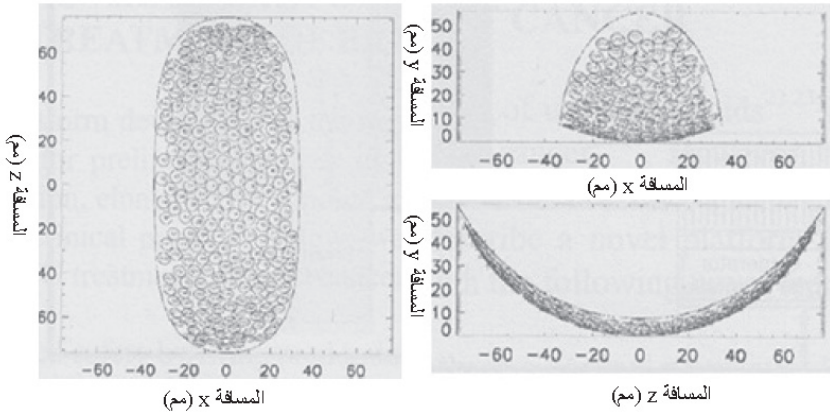
الشكل 12-1: تجهيزات المعالجة بالأمواف فوق الصوتية الموجهة بالرنين المغناطيسي.





الشكل 12-2: أمان مُحسَّن يجعل التبئير غالباً في المسطح الموازي للجسم، وهذا ما يدرأ إطلاق الأمواج فوق الصوتية باتجاه الجسم، والتسخين غير المقصود للأعضاء الأخرى.

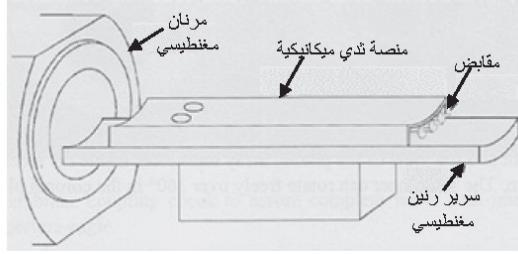
ويُري الشكل 12-4 مخططاً لمنظومة توزيع المريضة فوق سرير الرنين المغناطيسي مع التحكم الميكانيكي في الموضع السفلي. ويبيّن الشكل 12-5 الحركات الأربعة الحرة التي يتحكم فيها المشغّل بواسطة المقابض الثلاثة وبسحب السرير برمته على طول محور فتحة المغناطيس. وتتحكّم المقابض الثلاثة في الإزاحة بين اليمين واليسار، الدوران الكامل للمحوال حول الثدي، وإمالة المحوال التي تمكّن من انحراف صغير عن المسطح الموازي للجسم. وقد فضّلت تلك الإمالة على الإزاحة إلى الأعلى والأسفل لتجنب ضياع الحيز المكاني المتوافر ضمن فتحة المغناطيس.



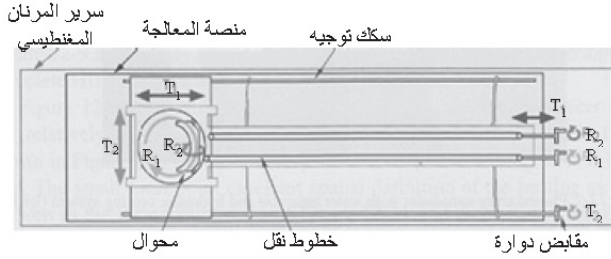
الشكل 12-3: هندسة محوال ذي 256 عنصراً في توضع مستمثل غير متناظر.

ويُري الشكل 12-6 صورة لداخل طاولة توزيع المريضة مع محوال الموجات فوق

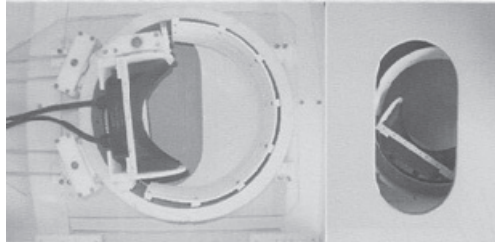
الصوتية البيضاوي الشكل مثبتة على الأداة الدوارة ومرئياً من الأسفل (اليسار)، وداخل فجوة الثدي حيث المحوال مرئي مباشرة تحت الفجوة حين النظر من الأعلى (اليمن). ويُري الشكل 7-12 صورة للمحوال مع خزان الماء الذي يعمل كتواصل بين الثدي والمحوال (اليسار). ويُبرّد خزان الماء باستمرار بضخ ماء بارد فيه عبر أربعة أنابيب دخل وأربعة أنابيب خرج، وهي مبيّنة في الصورة الفوتوغرافية (اليسار) وصورة الرنين المغناطيسي الموافقة لها (اليمن).



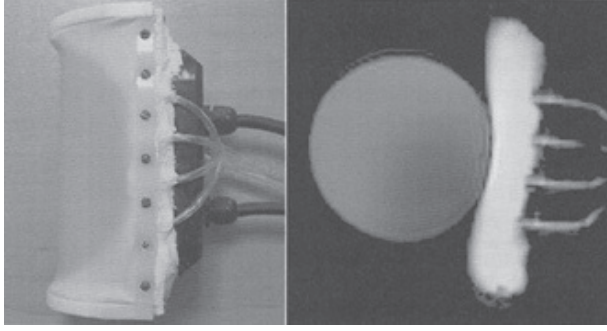
الشكل 12-4: منظر عام للمرنان المغناطيسي مع منصة معالجة الثدي. وظائف المقايض مشروحة في الشكل 12-5.



الشكل 12-5: منصة ميكانيكية لمنظومة معالجة الثدي تتضمن دورانين وإزاحتين. ويجري التحكم في الحركات الأربع الحرة، وفي السحب الأفقي لكامل المنصة بواسطة ثلاثة مقايض في الأسفل.

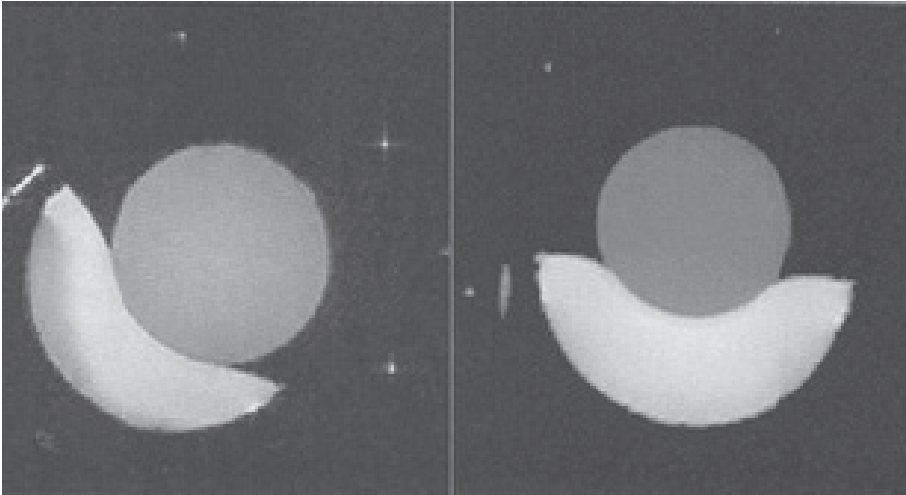


الشكل 12-6: منظران، سفلي وعلوي، لمحوال مصفوفة طورية داخل منصة معالجة الثدي الميكانيكية. يمكن للمحوال أن يدور بحرية بمقدار 360 درجة في المسطح الموازي لمسطح الجسم.

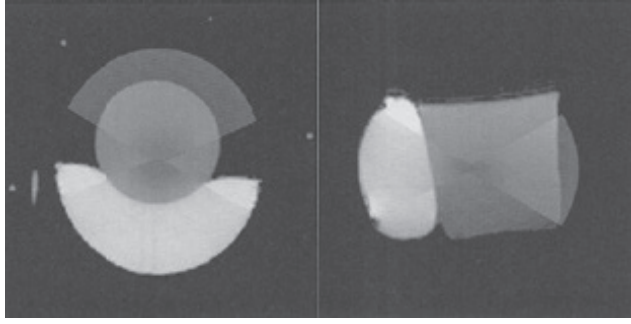


الشكل 7-12: محوالم مصفوفة طورية مع خزان ماء ومنظومة تبريد مائية (اليسار) ذات أربعة أنابيب دخل وأربعة أنابيب خرج، وتلك الأنابيب مرئية في صورة الرنين المغنطيسي أيضا (اليمن).

ويجب أن تُترجم إحدائيات منظومة الموجات فوق الصوتية إلى إحدائيات المرنان المغناطيسي بسهولة. ويُري الشكل 8-12 طريقة ملائمة لتحقيق ذلك باستعمال مجموعة من العلامات المرجعية التي توضع على محوالم الموجات فوق الصوتية. وتدل أربعة أنابيب مقارنة على المستوي ZY، حيث تقع البؤرة في الوسط بين العلامين الأيمن والأيسر. ويدل أنبوب خامس على ميل المحوالم. ويُري الشكل 9-12 طريقة سهلة للتيقن من أن فاصل التواصل المائي يغطي كامل فتحة مسبر الموجات فوق الصوتية.

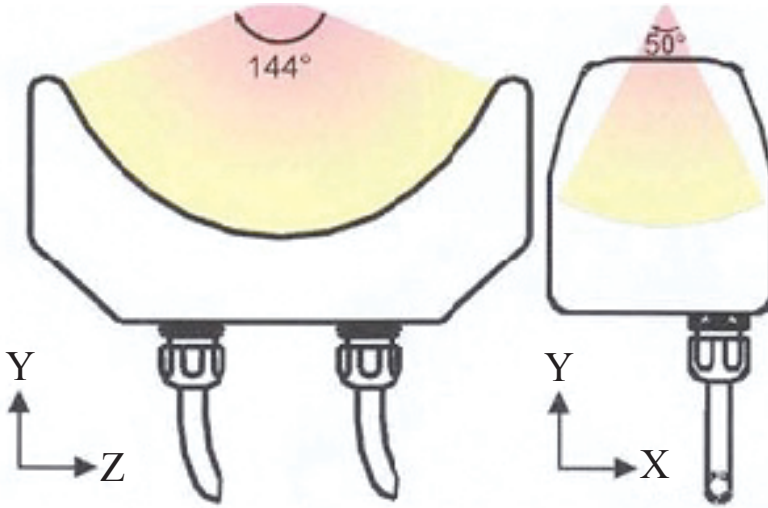


الشكل 8-12: ضبط وضعية المحوالم بواسطة أنابيب من سلفات النحاس، وهذا يمكن من التحديد السهل لبؤرة المنظومة اعتماداً على علامات الرنين المغنطيسي المرجعية.

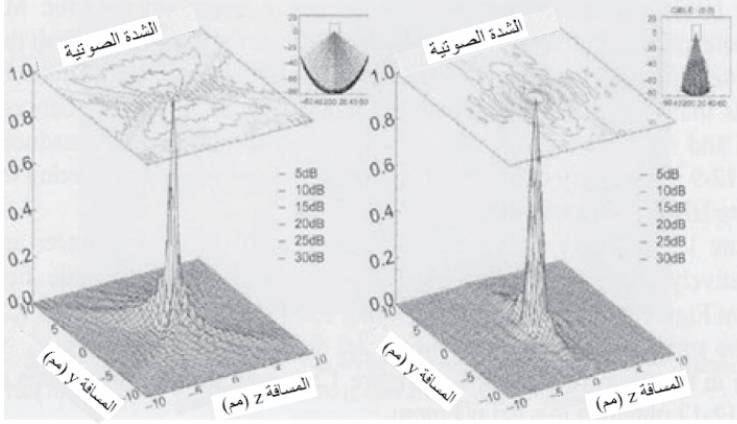


الشكل 9-12: التيقن من تماس الغشاء لضمان تغطيس مائي كامل للأمواف فوق الصوتية المبارة العالية الشدة بالنسبة إلى زاوية الفتحة.

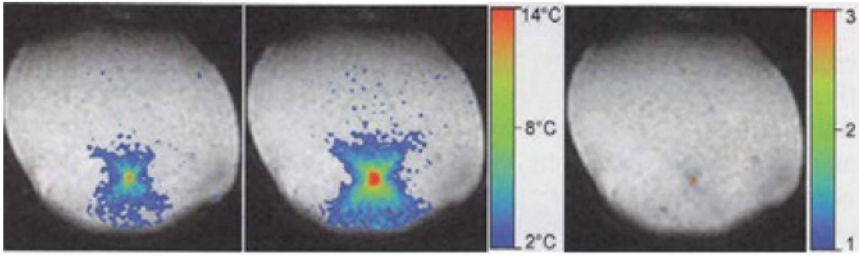
ويُري الشكل 10-12 فتحة المحوال الكبيرة جداً (اليسار) وارتفاعها الصغير نسبياً (6 سنتيمتر). وتشير محاكاة الحقل الصوتي المبينة في الشكل 11-12 إلى بؤرة صغيرة جداً أبعادها تساوي  $1.60 \text{ مم} \times 0.48 \text{ مم} \times 1.28 \text{ مم}$ . وقد جرى تحقيق التحديد المكاني الممتاز للبؤرة الصغيرة المبينة في مخطط الحرارة في الشكل 11-12 ومخطط جرعة التسخين في الشكل 12-12 باستعمال نموذج تصوير من الهلام (الجل).



الشكل 10-12: تولّد زاوية الفتحة الكبيرة بؤرة صغيرة الحجم.



الشكل 11-12: محاكاة الحقل الصوتي: تتراكم كل الطاقة الصوتية في شريحة عرضها 4 ميليمتر في المسطح الموازي لمسطح الجسم. ويساوي مقياس البؤرة 0.48 مم  $1.28 \times$  مم  $1.6 \times$  مم.



الشكل 12-12: في اليسار، شكل البؤرة كتابع لدرجة الحرارة جرى تحصيله بعد 5 ثوان و 15 ثانية من إجراءات التسخين بـ 100 واط (كهربائياً) لهلام يحتوي على 2% آغار و 1% مسحوق السيليسيوم. وفي اليمين، الجرعة الحرارية بعد التسخين. تساوي مساحة المنطقة التي تجاوزت عتبة الجرعة القاتلة 2 مم  $2 \times$  مم ضمن شريحة واحدة عرضها 5 مم.

## 7. الخلاصة

تمثل الموجات فوق الصوتية المركزة العالية الشدة الموجهة بالرنين المغناطيسي طريقة غير متعدية للمعالجة الحرارية المحلية. والقيمة المضافة للرنين المغناطيسي في إجراءات التسخين واضحة. فبعد تحديد مكان الهدف والنسيج السليم المجاور له الذي تجب حمايته، وذلك باستعمال الرنين المغناطيسي، تُجرى عملية مستمرة دقيقة لرسم

خريطة لدرجة الحرارة تمكّن من التحكم المكاني والزمني في إجراءات التسخين اعتماداً على تغذية آلية ارتجاعية إلى جهاز الموجات فوق الصوتية. ويمكن إجراء تقييم أولي لفعالية المداخلات والتعقيدات المحتملة مباشرة بعد المعالجة (برغم كون ذلك محدوداً بمفاعيل موت الخلايا المبرمج والوذمة الوعائية).

لقد أصبحت المبادئ العامة لهذه التكنولوجيا ناضجة الآن، وجرى استعراض جدواها في نسيج الحيوان وفي تجارب طبية لمعالجة تليّف الرحم، إضافة إلى منهجيات أولية لمعالجة سرطان الثدي. ويُتوقّع لتكنولوجيا الموجات فوق الصوتية ذات المصفوفة الطورية، مع زيادة سرعة تصوير الحرارة، أن تساعد على مزيد من تطورها. ويتوقع أن تساعد المنظومة المختبرية التي وُصفت آنفاً على استمثال خطة معالجة سرطان الثدي.

لكن ما زالت ثمة تحديات تكنولوجية في وجه استعمالها على نطاق واسع مع أعضاء أخرى. ففي الأهداف المتحركة، ما زال تصوير الحرارة يواجه مشكلات برغم التطورات الأخيرة. يُضاف إلى ذلك أن البؤرة يجب أن تتعقّب الهدف المتحرك بدقة. وفيما يخص الدماغ، فإن المشكلة الرئيسية تكمن في تجميد الموجات فوق الصوتية بالجمجمة، إضافة إلى صعوبة تبئير الموجات فوق الصوتية في موضع محدد دقيق من الدماغ. إلا أن التقدم الأخير بيّن إمكان استعمالها. فالموجات فوق الصوتية الموجهة بالرنين المغناطيسي ممكنة بالتكنولوجيا الراهنة في الأنسجة التي يمكن الوصول إليها بنافذة صوتية كبيرة والتي يمكن تجميد حركتها، ومن أمثلتها الثدي والبروستات والعضلات. وبناء على مقدار البحث الأساسي الكبير والمنشورات الكثيرة عن طرائق المعالجة الأخرى المتحكّم فيها بالحرارة (التزويد المحلي بالدواء، والمعالجة الجينية وغيرهما)، يمكن توقُّع أن تدخل تلك البدائل حيز الاختبار العيادي الطبي قريباً بعد أن يصبح التحكم الدقيق غير المتعدي في فرط التسخين الفائق موثقاً، مكانياً وزمنياً.

## المراجع

1. F. J. Fry, L. K. Johnson, Tumor irradiation with intense ultrasound, *Ultrasound Med Biol* 4, 337-341 (1978).
2. S. Levy, Biophysical basis and cardiac lesions caused by different techniques of cardiac arrhythmia ablation, *Arch Mal Coeur Vaiss* 88, 1465-1469 (1995).

3. J. N. Weinstein, R. L. Magin, M. B. Yatvin, et al., Liposomes and local hyperthermia, selective delivery of methotrexate to heated tumors, *Science* 204, 188-191 (1979).
4. C. Rome, F. Couillaud, C. T. Moonen, Spatial and temporal control of expression of therapeutic genes using heat shock protein promoters, *Methods* 35 (2), 188-98 (2005).
5. M. Urano, M. Kuroda, Y. Nishimura, For the clinical application of thermochemo-therapy given at mild temperatures, *Int J Hyperthermia* 15, 79-107 (1999).
6. J. G. Lynn, R. L. Zwemer, A. J. Chick, et al., A new method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology, *J Gen Physiol* 26, 179-193 (1942).
7. J. Y. Chapelon, D. Cathignol, C. Cain, et al., New piezoelectric transducers for therapeutic ultrasound, *Ultrasound Med Biol* 26, 153-159 (2000).
8. E. S. Ebbini, C. A. Cain, A spherical-section ultrasound phased array applicator for deep localized hyperthermia, *IEEE Trans Biomed Eng* 38, 634-643 (1991).
9. F. J. Fry, Precision high intensity focusing ultrasonic machines for surgery, *Am J Phys Med* 37, 152-156 (1958).
10. J. Y. Chapelon, J. Margonari, F. Vernier, et al., In vivo effects of high-intensity ultrasound on prostatic adenocarcinoma Dunning R3327, *Cancer Res* 52, 6353-6357 (1992).
11. R. S. Foster, R. Bihrlé, N. T. Sanghvi, et al, High-intensity focused ultrasound in the treatment of prostatic disease, *Eur Urol* 23, 29-33 (1993).
12. A. Gelet A, J. Y. Chapelon, R. Bouvier, et al, Transrectal high-intensity focused ultrasound, minimally invasive therapy of localized prostate cancer, *J Endourol* 14, 519-528 (2000).
13. F. Chavrier, J. Y. Chapelon, A. Gelet, et al, Modeling of high-intensity focused ultrasound-induced lesions in the presence of cavitation bubbles, *J Acoust Soc Am* 108, 432-440 (2000).

14. M. D. Bednarski, J. W. Lee, M. R. Callstrom, et al, In vivo target-specific delivery of macromolecular agents with MR-guided focused ultrasound, *Radiology* 204, 263-268 (1997).
15. K. Hynynen, N. McDannold, N. A. Sheikov, F. A. Jolesz, N. Vykhodtseva, Local and reversible blood-brain barrier disruption by noninvasive focused ultrasound at frequencies suitable for trans-skull sonications, *Neuroimage* 24, 12-20 (2005).
16. C. G. Chaussy, S. Thuroff, High-intensive focused ultrasound in localized prostate cancer, *J Endourol* 14, 293-299 (2000).
17. J. A. de Zwart, F. C. Vimeux, J. Palussiere, et al., On-line correction and visualization of motion during MRI-controlled hyperthermia, *Magn Reson Med*, in press (2005).
18. T. E. Dudar, R. K. Jain, Differential response of normal and tumor microcirculation to hyperthermia, *Cancer Res* 44, 605-612 (1984).
19. D. L. Parker, V. Smith, P. Sheldon, et al., Temperature distribution measurements in two-dimensional NMR imaging, *Med Phys* 10, 321-325 (1983).
20. H. E. Cline, J. F. Schenck, K. Hynynen, et al., MR-guided focused ultrasound surgery, *J Comput Assist Tomogr* 16, 956-965 (1992).
21. H. E. Cline, K. Hynynen, R. D. Watkins, et al, Focused US system for MR imaging-guided tumor ablation, *Radiology* 194, 731-737 (1995).
22. K. Hynynen, N. I. Vykhodtseva, A. H. Chung, et al., Thermal effects of focused ultrasound on the brain, determination with MR imaging, *Radiology* 204, 247-253 (1997).
23. C. M. Tempany, E. A. Stewart, N. McDannold, B. J. Quade, F. A. Jolesz, K. Hynynen, MR imaging-guided focused ultrasound surgery of uterine leiomyomas, a feasibility study, *Radiology* 226, 897-905 (2003).
24. J. Hindley, W. M. Gedroyc, L. Regan, et al, MRI guidance of focused ultrasound therapy of uterine fibroids, early results, *AJR Am J Roentgenol* 183, 1713-1719 (2004).
25. D. Gianfelice, A. Khiat, M. Amara, A. Belblidia, Y. Boulanger, MR imaging-guided focused ultrasound surgery of breast cancer, correlation of dynamic contrast-enhanced MRI with histopathologic findings, *Breast Cancer Res Treat* 82, 93-101 (2003).



26. D. Gianfelice, A. Khiat, Y. Boulanger, M. Amara, A. Belblidia, Feasibility of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery as an adjunct to tamoxifen therapy in high-risk surgical patients with breast carcinoma, *J Vasc Interv Radial* 14, 1275-82 (2003).
27. D. F. Kacher, F. A. Jolesz, MR imaging-guided breast ablative therapy, *Radial Clin North Am* 42, 947-962 (2004).
28. D. B. Zippel, M. Z. Papa, The use of MR imaging guided focused ultrasound in breast cancer patients; a preliminary phase one study and review, *Breast Cancer* 12, 32-38 (2005).
29. S. A. Goss, R. L. Johnston, F. Dunn, Comprehensive compilation of empirical ultrasonic properties of mammalian tissues, *J Acoust Soc Am* 64, 423-57 (1978).
30. J. W. Hunt, Principles of ultrasound used for hyperthermia, *NATO ASI Series E* 127, (Martinus Nijhoff Publishers, Boston, 1987).
31. F. Dunn, Ultrasonic attenuation, absorption, and velocity in tissues and organs, Vol. 453, (NBS Spec Publ, Washington, 1976).
32. J. L. Thomas, F. Wu, M. Fink, Time reversal focusing applied to lithotripsy, *Ultrason Imaging* 18, 106-121 (1996).
33. G.T. Clement, J. White, K. Hynynen, Investigation of a large-area phased array for focused ultrasound surgery through the skull, *Phys Med Biol* 45, 1071-1083 (2000).
34. K. Hynynen, G. T. Clement, N. McDannold, N. Vykhodtseva, R. King, P. J. White, S. Vitek, F. A. Jolesz, 500-element ultrasound phased array system for noninvasive focal surgery of the brain, a preliminary rabbit study with ex vivo human skulls, *Magn Reson Med* 52, 100-107 (2004).
35. A. L. Malcolm, G. R. ter Haar, Ablation of tissue volumes using high intensity focused ultrasound, *Ultrasound Med Biol* 22, 659-69 (1996).
36. S. A. Sapareto, W. C. Dewey, Thermal dose determination in cancer therapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 10, 787-800 (1984).
37. N. McDannold, K. Hynynen, D. Wolf, et al, MRI evaluation of thermal ablation of tumors with focused ultrasound, *J Magn Reson Imaging* 8, 91-100 (1998).
38. D. Le Bihan, J. Delannoy, R. L. Levin, Temperature mapping

with MR imaging of molecular diffusion, application to hyperthermia, *Radiology* 171, 853-857 (1989).

39. Y. Ishihara, A. Calderon, H. Watanabe, et al., A precise and fast temperature mapping method using water proton chemical shift, *Proc SMRM*, Berlin, 4803 (1992).

40. S. Fossheim, K. Il'yasov, U. Wiggen, et al, Paramagnetic Liposomes as Thermo-sensitive Probes for MRI In Vitro Feasibility Studies, *Proc ISMRM, Philadelphia*, 725 (1999).

41. B. Quesson, J. A. de Zwart, C. T. Moonen, Magnetic resonance temperature imaging for guidance of thermotherapy, *J Magn Reson Imaging* 12, 525-533 (2000)

42. B. Denis de Senneville, B. Quesson, C. T. Moonen, Magnetic Resonance Temperature Imaging, *Int J Hyperthermia*, in press (2005).

43. R. D. Peters, R. S. Rinks, R. M. Henkelman, Ex vivo tissue-type independence in proton-resonance frequency shift MR thermometry, *Magn Reson Med* 40, 454-459 ( 1998).

44. J. De Poorter, C. De Wagter, Y. De Deene, et al, Noninvasive MRI thermometry with the proton resonance frequency (PRF) method, in vivo results in human muscle, *Magn Reson Med* 33, 74-81 (1995).

45. R. D. Peters, R. S. Rinks, R. M. Henkelman, Heat-source orientation and geometry dependence in proton-resonance frequency shift magnetic resonance thermometry, *Magn Reson Med* 41, 909-918 (1999).

46. J. A. de Zwart, F. C. Vimeux, C. Delalande, et al, Fast lipid-suppressed MR temperature mapping with echo-shifted gradient-echo imaging and spectral-spatial excitation, *Magn Reson Med* 42, 53-59 (1999).

47. C. T. Moonen, P. C. van Zijl, J. A. Frank, et al, Functional magnetic resonance imaging in medicine and physiology, *Science* 250, 53-61 (1990).

48. F. C. Vimeux, J. A. De Zwart, J. Palussiere, R. Fawaz, C. Delalande, Canioni P, N. Grenier, C. T. Moonen, Real-time control of focused ultrasound heating based on rapid MR thermometry, *Invest Radiol* 34, 190-193 (1999).

49. R. Salomir, F. C. Vimeux, J. A. de Zwart, et al, Hyperthermia

by MR-guided focused ultrasound, accurate temperature control based on fast MRI and a physical model of local energy deposition and heat conduction, *Magn Reson Med* 43, 342-347 (2000).

50. N. J. McDannold, F. A. Jolesz, K. H. Hynynen, Determination of the optimal delay between sonications during focused ultrasound surgery in rabbits by using MR imaging to monitor thermal buildup in vivo, *Radiology* 211, 419-426 (1999).

51. C. Mougenot, R. Salomir, J. Palussiere, N. Grenier, C. T. Moonen, Automatic spatial and 7 temporal temperature control for MR-guided focused ultrasound using fast 3D MR thermometry and multispiral trajectory of the focal point, *Magn Reson Med* 52, 1005-1015 (2004).

52. C. Weidensteiner, B. Quesson, B. Caire-Gana, N. Kerioui, A. Rullier, H. Trillaud, C. T. Moonen, Real-time MR temperature mapping of rabbit liver in vivo during thermal ablation, *Magn Res on Med* 50, 322-330 (2003).

53. C. Weidensteiner, N. Kerioui, B. Quesson, B. D. de Senneville, H. Trillaud, C. T. Moonen, Stability of real-time MR temperature mapping in healthy and diseased human liver, *J Magn Reson Imaging* 19, 438-46 (2004).

54. N. Vykhodtseva, V. Sorrentino, F. A. Jolesz, et al., MRI detection of the thermal effects of focused ultrasound on the brain, *Ultrasound Med Biol* 26, 871-880 (2000).

## الفصل الثالث عشر

### التطورات في المعالجة الشعاعية بالحزمة الخارجية

نحو معالجة شعاعية متكيفة موجهة بالصورة باستعمال التصوير المتعدد الأنماط

تود ماكنْت<sup>1</sup>، مايكل كاوس<sup>2</sup>، لوثر سبايس<sup>2</sup>

<sup>1</sup>جامعة جون هوبكينز، بالتيمور، الولايات المتحدة

<sup>2</sup>شركة بحوث فيليبس، هامبورغ، ألمانيا

Todd McNutt<sup>1</sup>, Michael R. Kaus<sup>2</sup>, Lothar Spies<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA

<sup>2</sup>Philips Research, Hamburg, Germany

#### ملخص

شهدت المعالجة الشعاعية تقدماً في العقد الماضي غدّته التطورات الجديدة في التزويد بالجرعة (المتطابق (Conformal) ثلاثي الأبعاد، والمعالجة الشعاعية المعدلة الشدة) والمعالجة الحاسوبية والتصوير الطبي. وقد أصبحت تقنيات معالجة الصورة، مثل تجزئة الصورة القائمة على النموذج ومطابقة الإحداثيات القابلة للتشوه، على درجة من الكفاءة كافية للاستعمالات العيادية. إلا أن ثمة حاجة إلى النمذجة الحيوية القائمة على التصوير الطبي النووي لتوفير فهم كمي لعلم الأورام الحيوي والتمكين من تحديد مناطق الورم المقاومة للإشعاع التي تسوغ مستوى عال من الجرعة. وتعد تقنيات التصوير والمعالجة

تلك بدفع التصوير الشعاعي إلى الأمام مع إمكان مراقبة إجراءات المعالجة من خلال تمكين المعالجة الشعاعية الموجهة بالصورة والمعالجة الشعاعية المتكيفة.

## 1. تقديم

يُعدُّ السرطان السبب الرئيسي الثاني للوفاة في البلدان الصناعية، والمرض الرئيسي الوحيد الذي يتزايد معدل الوفيات بسببه. وسوف تتزايد الحاجة إلى رعاية مرضى السرطان خلال العقد التالي، لأن تقدم مواليد ما بعد الحرب العالمية في السن يسبب زيادة كبيرة في حدوث كثير من السرطانات.

ويُعالج نحو 60% من مرضى السرطان بالمعالجة الشعاعية بالحزمة الخارجية (External Beam Radiotherapy (RT)) في مرحلة معينة من إدارة المرض. والغرض الرئيسي من المعالجة الشعاعية هو تعظيم الجرعة المقدمة إلى الورم مع الحد من الجرعة التي تصل إلى الأعضاء السليمة المجاورة (الأعضاء المعرضة للخطر) بغية تحسين الحد من نمو الورم والحد من الآثار الجانبية.

تُستعمل المعالجة الشعاعية لمعالجة السرطان بالدرجة الأولى، وذلك بتوجيه الأشعة مباشرة إلى النسيج المريض بعد توليدها بواسطة مسرّعات خطية طبية. وتُثبت تلك التجهيزات على قنطرة مع مقعد دوار للتمكين من تبئير مجموعة من الحزم الموجهة إلى الحجم الهدف. وتتحقق حماية النسيج الطبيعي بطريقتين جوهريتين: أولاً بتجنبه هندسياً من خلال توجيه حزم متعددة إلى الهدف، وبذلك تُقدّم جرعة كبيرة حيث تتقاطع الحزم عند الهدف، وجرعة منخفضة نسبياً خارج التقاطع. وثانياً، تتحقق الحماية الحيوية للنسيج الطبيعي من خلال تجزئة المعالجة، حيث يُعرّض المريض إلى جرعات يومية على مدى عدة أسابيع. ونظراً إلى إن نسيج الورم يفتقر إلى آلية إصلاح أضرار الدنا الناجمة عن التعرض إلى الأشعة، في حين أن النسيج الطبيعي يستطيع إصلاح الأضرار الصغيرة، فإن تجزئة المعالجة توفر وقتاً للنسيج العادي للتعافي، وبذلك يحافظ عليه حيواً.

في نهاية ثمانينيات وفي تسعينات القرن العشرين، غدا تخطيط المعالجة القائمة على التصوير المقطعي المحوسب CT متوافراً نتيجة لأداء الحواسيب المتزايد. فقد وفرت إمكانيات التصوير والمقدرة على حساب توزع جرعة الإشعاع بواسطة الـ CT إطار عمل لمنظومة تخطيط المعالجة الشعاعية الثلاثية الأبعاد الحديثة. فتلك المنظومات توافر للأطباء في العيادات المقتدرة على الرؤية الفعلية وتخطيط المعالجة مع الأخذ في الحسبان لطبيعة المسألة الثلاثية الأبعاد.

واليوم يبدأ تسلسل العمل بالنسبة إلى المريض بمحاكاة بال-CT، حيث يمنع المريض من الحركة بواسطة قوالب للجسم وأقنعة للرأس. وتُحصَل صورة CT للمريض، وتوضع علامات على جسمه بغية إجراء عمليات محاذاة متكررة بواسطة ليزرات لتحديد الموضع في غرفة المعالجة. ثم يُجرى تخطيط المعالجة باستعمال صورة CT، حيث تُحدَّد أشكال الحزم الهندسية وطاقتها وتوازياتها، ويُحسب توزُّع الجرعة الناتجة. ثم تُجرى المعالجة يومياً على مدى عدة أسابيع. وأثناء فترة المعالجة، تُستعمل تقنيات تصوير مختلفة لمراقبة الوضعية الهندسية للمريض للتحقق من ثباتها.

لقد حصل كثير من التطورات في التقنيات المستعملة لإجراء المعالجة. فقد مكَّنت المعالجة الشعاعية المضمَّنة الشدة (Intensity Modulated Radiotherapy) (IMRT) من تضمين كل حزمة على حدة، وهذا ما يجعل الجرعة الموزعة تنحت الحجم المستهدف وتترك النسيج العادي ضمن نطاق المليمتر. وقد ظهرت عدة تقنيات وطرائق لتحقيق ذلك، وهي في الاستعمال حالياً.

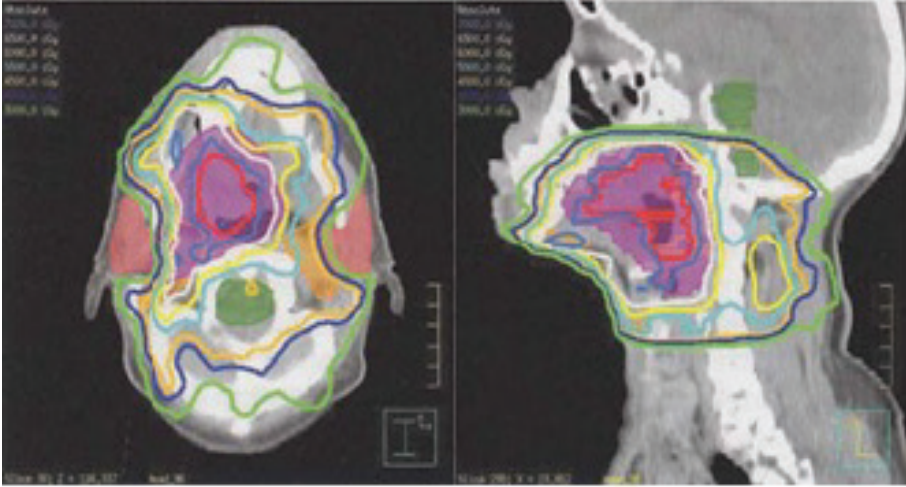
يُرَكِّز البحث الوارد في هذا الفصل الاهتمام في التنبُّؤ الدقيق بالجرعة وتحقيق إشعاع يجعل حزمها مطابقة لشكل وحجم الهدف، وذلك باستعمال ال-IMRT، وفي تحسين تعريف الهدف والبنى الهامة من خلال استعمال التصوير المتعدد الأنماط، وفي الأدوات التي تمكِّن من مراقبة إجراءات المعالجة الشعاعية الموجهة بالصورة (Image Guided Radiotherapy) (IGRT) التي توافر محاذاة يومية لمناطق النسيج الرخو المستهدفة لدى المريض، وفي المعالجة الشعاعية التكيفية (Adaptive Radiotherapy) (ART) التي توافر مراقبة المعالجة من خلال التصوير المتكرر ودعم قرار تعديل خطة المعالجة.

## 2. المعالجة الشعاعية المضمَّنة الشدة

ال-IMRT هي طريقة لتحديد هيئة الشدة المثلى لكل حزمة بغية تحقيق توزُّع الجرعة المحدد بأهداف وقيود المعالجة. وباستعمال هذا النوع من المعالجة، تتغير أسس المعالجة الشعاعية من مجرد تحديد اتجاهات الحزم وأقطارها، إلى تحديد الجرعة أو أغراض المعالجة القائمة على أسس حيوية، ثم يقوم الحاسوب باستمثال شدات الحزم المضمَّنة لتحقيق المعالجة على أفضل وجه<sup>(1)</sup>.

وأحد الأنماط الشائعة لاستهداف نقاط الورم هو تقديم جرعة متجانسة مؤلفة من

60 جراي grey (Gy) موزعة على 30 جزءاً، وأحد الأنماط الشائعة لاستهداف البنى الحساسة هو إبقاء الجرعة تحت 25 جراي في أكثر من 70% من حجم البنية. ويُرى الشكل 1-13 مثلاً شائعاً للـ IMRT.



الشكل 1-13: خطة IMRT ذات 9 حقول مصممة لتقديم 60 جراي إلى حجم الورم المستهدف (البنفسجي)، ولتوفير جرعة للغدة النكفية (الأحمر) والنخاع الشوكي وجذع الدماغ (الأخضر). والحزم موزعة بزوايا متساوية حول المريض.

تُستعمل في الـ IMRT طريقة للتخطيط العكسي تُستعمل فيها على نحو تكراري نمط شدة كل حزمة بغية تحقيق توزيع الجرعة المطلوب المحدد بواسطة توابع شكل الهدف. ويمثل نمط شدة الحزمة بمصفوفة حُزُميات يمثل كل منها متوسط معالجة. وتبدأ عملية الاستمثال باستبداء خريطة الشدة (الحزيمات) لكل حزمة سوف تُسقط على الهدف. ثم تُحسب الجرعة التي تحقق مجموعة الحزم. ويُجرى تقييم لهيئة شدة حزمة المعالجة، ويُحدد مشتق كل نقطة من الهدف بالنسبة إلى كل حُزُيمة. وتحدد خريطة شدة جديدة لكل حزمة بعملية الاستمثال، ثم يُعاد حساب الجرعة. وتكرّر هذه العملية إلى أن يصبح التحسّن في شكل الحزمة من دورة إلى أخرى صغيراً بقدر يشير إلى الاقتراب من الحل المثالي لتعديل الشدة.

إن الحساب الدقيق لجرعة المعالجة الشعاعية مستنزف للوقت ويمثل تحدياً كبيراً في وجه التخطيط الكفوء للمعالجة الشعاعية المضمنة الشدة. فبرنامج حساب الجرعة بالتلاف والترابك (C/S) (Convolution and Superposition) في منظومة بيناكل (3) (Pinnacle)

لتخطيط المعالجة يتطلب 20 ثانية لكل حزمة على محطة العمل (SunBlade 2000). وهذا البرنامج دقيق جداً<sup>(9-2)</sup>، إلا أنه يفتقر إلى السرعة اللازمة أثناء استمثال الـ IMRT. ومن أجل الحفاظ على دقة طريقة التلاف والترابك، والحصول على السرعة اللازمة، طُوِّرت الطريقة دلنا بكسل بيم (Delta Pixel Beam) لحساب الجرعة<sup>(10)</sup>، وتُستعمل فيها طريقة حساب جرعة الحزمة القلمية (Pencil Beam) العالية السرعة للاقتراب من الحل المنشود في بضع الدورات الأولى من العملية التكرارية لاستمثال الـ IMRT. ثم تُستعمل طريقة التلاف والترابك لحساب الجرعة للحل المؤقت. بعدئذ، تُستعمل طريقة الحزمة القلمية لتعديل الجرعة بناء على التغير في شدة الحزمة، مع الإبقاء على معظم الجرعة المحسوبة بطريقة التلاف والترابك التي هي أكثر دقة.

وبعد تحديد نمط شدة كل حزمة، تُحوَّل إلى شكل قابل للإسقاط بواسطة تلسكوب تسديد متعدد الوريقات (MLC) (Multi-leaf Collimator). ثم تُحدَّد كل حزمة على شكل سلسلة من الفتحات المعرَّفة بمقاطع من تلسكوب التسديد المتعدد الوريقات الذي تُزوَّد به المسرَّعات الخطية العيادية الطبية بغية تكوين مجموعة أشكال الحزم آلياً.

وتشتمل الطرائق الجديدة للـ IMRT المنفذة في منظومة تخطيط<sup>(3)</sup> بيناكل على إمكان استمثال موضع كل وريقة من تلسكوب التسديد لكل مقطع مباشرة، بدلاً من استمثال توزع الشدة لكل حزمة، ثم تحويلها فيما بعد إلى مجموعة من مقاطع تلسكوب التسديد. وباستمثال مواقع الوريقات مباشرة، يتقلص الضياع في هدف المعالجة المرغوب فيها في العملية.

وتوافر الـ IMRT تقنية لمطابقة توزع الجرعة بإحكام مع شكل الورم، مع الحفاظ على النسيج الطبيعي. وبهذه المقدرة، انتقل عدم التيقن في المعالجة الشعاعية إلى مقدرتنا على تحديد حجم الورم والتغيرات التي تحصل فيه وفي البنى الحساسة المستهدفة خلال مدة المعالجة الشعاعية.

### 3. أدوات لمعالجة الصورة المتعددة الأنماط من أجل تحديد الهدف وبنيته

إن فهم استعمال المعلومات القائمة على الصور المتعددة الأنماط لتصميم المعالجة موضوع بحث مكثف في مختلف أنحاء العالم. ويُعتبر تحديد الخطوط الكفافية (Contours) للأعضاء المعرضة للخطر ومساحة المنطقة المصابة بالورم في الصور الطبية خطوة تخطيط جوهرية في استمثال موسطات المعالجة. إن تلك الخطوط تُرسم يدوياً (بالفأرة) حالياً على



كل شريحة صورة، وتلك مهمة مستنزفة جداً للوقت والجهد، ويمكن أن تستغرق عدة ساعات، وفي حالة الرأس والرقبة على وجه الخصوص. ولا يمكن استغلال مزايا الـ IMRT إلا إذا أمكن تحقيق هذا النوع من التجزئة. ويؤدي إدماج المعلومات الإضافية التي تُحصَل أسبوعياً، أو حتى يومياً، مع عملية تخطيط المعالجة الشعاعية إلى زيادة إضافية هائلة في البيانات وحجم العمل تقدر بعشر مرات أو أكثر. لذا تُعتبر تكنولوجيا أتمتة تجزئة الصورة خطوة ضرورية لتأطير الأعضاء المعرضة للمخاطر والورم من أجل جعل المعالجة المحسَّنة ممكنة عيادياً.

وتحديد الورم اعتماداً على مظهره النيوي في صورة الـ CT محدود الدقة من حيث الاتساع الحقيقي للورم، ولا يمكن من تقدير التغيرات الشكلية والحيوية في الاستجابة إلى المعالجة الجزئية. أما الـ CT/PET المشترك، على سبيل المثال، فيعد بتحسين مجمل الناتج والدقة في تخطيط المعالجة الشعاعية للرأس والرقبة، وذلك بتقليل عدم اليقين في رسم الخطوط الكفافية من خلال تحديد المناطق النشطة استقلابياً في الـ PET، ويوفّر الـ CT الميز العالي والوضوح التشريحي للامتصاص غير الخاص بالورم في الـ PET. وقد استعملت دراسات حديثة الـ CT وحده بدلاً من مشاركته مع الـ MRI أو الـ PET، مع مطابقة بنيوية للإحداثيات، فالممارسات العيادية الحالية هي رسم الخطوط الكفافية على صورة من نمط واحد ثم نقلها يدوياً إلى صور الـ CT الخاصة بالتخطيط. أما التقنية الأمثلة لدمج البيانات للتعويض عن الفوارق بين الخطوط الكفافية لمجموعات البيانات المختلفة فما زالت خلافية وموضع جدل. لذا ثمة حاجة إلى طرائق موثوقة النتائج لدمج نتائج رسم الخطوط الكفافية على الصور المتعددة الأنماط وتحديد الظروف التي تتجاوز المقدرة على التجزئة المؤتمّة.

وقد أصبحت مواد التصوير الجديدة، مثل الفلوروميزونيدازول ( $^{18}\text{F}$  fluoromisonidazole) وغيرها متوافرة على نطاق واسع، وهي تكتسب مزيداً من الأهمية العيادية في تطبيقات المعالجة الشعاعية<sup>(11)</sup>. وهذه القائفات الجديدة تسبر عميقاً الخصائص الحيوية والجزئية للسرطان. والقائفة  $^{18}\text{F}$  على سبيل المثال هي قائفة PET تلتصق انتقائياً بالخلايا التي تعاني من نقص في الإمداد بالأكسجين. وتنبع أهميتها بالنسبة إلى تخطيط المعالجة الشعاعية من حقيقة أن ما تُسمى بالخلايا الفقيرة بالأكسجين يمكن أن تنجو من جرعة الإشعاع القاتل للخلايا ذات الإمداد الطبيعي بالأكسجين. ولهذا عواقب عيادية طبية ذات مفاعيل هامة يمكن أن تعزّز استهداف السرطانات الموجه بالتصوير الجزيئي في مستوى الورم الجزيئي.

في هذا المقطع، سوف نستقصي التكنولوجيات المفتاحية اللازمة لتحقيق هذا الاستراتيجية والتي تشتمل على التجزئة ومطابقة الإحداثيات القابلة للتشوه والنمذجة الحيوية.

### 1.3 طرائق التجزئة ومطابقة الإحداثيات القابلة للتشوه

إن تجزئة الصورة، في أي مستوى من الأتمتة أو من تفاعل الشخص المدرب، صعبة بسبب تباين الأنسجة غير الكافي، وتشوهات آليات التصوير، والاختلافات الكبيرة في أشكال ومظاهر بُنى الجسم البشري فيما بين الأشخاص وضمن جسم الشخص نفسه. وقد أدت أعمال البحث في تحليل الصورة ومعالجتها إلى رأي راسخ يقول إنه من غير الممكن في الحالات الصعبة تجزئة الصورة باستعمال محتوى الصورة وحده، وأن ثمة حاجة إلى بعض المعلومات الإضافية<sup>(12)(13)</sup>.

وإحدى طرائق توفير معلومات إضافية لخوارزمية التجزئة هي استعمال معرفة مسبقة عن شكل البنية<sup>(14)</sup>. وفي تحليل الصور الطبية، تتمثل المعرفة المسبقة بنموذج للعضو، مثلاً، يتضمن معلومات عن كل من شكله ومجموعة من المتوسطات الخاصة به تعرّف حيز الشدة وقيمة التدرج والاتجاه وغيرها. وحين أخذ العلاقات المكانية بين الأعضاء المختلفة في الحسبان، يمكن لهذا التمثيل أن يتوسع ليشتمل على مجموعات أعضاء مترابطة، وحتى على مناطق تشريحية كاملة تغطي جميع البنى موضوع الاهتمام في جزء معين من الجسم، يمكن تكييفها آلياً مع البنية التشريحية للمرضى إفرادياً.

لكن لم تثبت حتى الآن دقة وقوة إلا بضع طرائق في حيز تجزئة الأعضاء المؤتمتة، وتوافر ربحاً في كفاءة التخطيط للمعالجة الشعاعية. ويمكن التمييز بين ثلاث استراتيجيات أساسية في مقارنة هذه المشكلة الصعبة: أتمتة رسم الخطوط الكفافية الثنائية الأبعاد التي تهدف إلى الكشف الجيد لحدود الأعضاء في شرائح ثنائية الأبعاد<sup>(15)</sup>، وطرائق ثلاثية الأبعاد تقوم على تكييف نموذج أعضاء قابل لتشويه الشكل<sup>(16)(17)</sup>، وطرائق تقوم على تكييف مخططات مشوهة (صور مع علامات تشريحية) لبيانات صورة خاصة بالمريض<sup>(18)</sup>.

لا يتطلب التحديد الثنائي الأبعاد المؤتمت تغييرات جذرية في سير العمل مقارنة برسم الخطوط الكفافية يدوياً التي اعتاد عليها الأطباء. من ناحية أخرى، لا يُستعمل

مفهوم الشكل الثلاثي الأبعاد البتة في هذه الطرائق، وهذا يمكن أن يؤثر سلباً في قوتها. وفي المقابل، تتصف أدوات التحديد الثلاثية الأبعاد بأنها أكثر إنتاجية، لأنها تعمل في نفس الوقت على عدة شرائح. والطرائق التي تقوم على تكيف المخططات المشوهة الثلاثية الأبعاد يمكن أن تكون عظيمة الفائدة في تحديد البنى «غير المرئية» في منطقة الرأس أو الرقبة مثلاً. إلا أن نتائج التحديد تعتمد على قوة نمط التصوير وخوارزمية مطابقة إحدائيات الصورة المستعملين، وعلى صحة نموذج تشوه الشكل.

لقد دُرست مطابقة إحدائيات الصور المشوهة منذ أوائل ثمانينيات القرن العشرين<sup>(19)</sup>، وكانت جراحة الدماغ وطب الأعصاب المحفز الرئيسي لتطوير عدد كبير من التقنيات<sup>(20)</sup> لسنوات كثيرة. وبرغم التطور الهام الذي تحقق، ما زالت مطابقة الإحدائيات المشوهة غير مقبولة عيادياً، وتمثل مشكلة صعبة.

تصنّف خوارزميات مطابقة الإحدائيات إلى طرائق موسطائية وأخرى لاموسطائية<sup>(21)</sup>. وفي الحالة اللاموسطائية، يُحسب شعاع الإزاحة لكل فوكسل (voxel) (عنصر حجم). أما الطرائق الموسطائية، فيؤدي تعقيدها المنخفض إلى تقليص مدد الحوسبة، لكن على حساب الأمانة في وصف التشوهات. والمثال الشائع على ذلك هو مطابقة إحدائيات العلامات<sup>(22)</sup>، حيث يجري استيفاء الموضع الجديد لكل فوكسل، أو تقريبه، من مجموعة معطاة من النقاط الموزعة على نحو غير منتظم.

وثمة خيار هام آخر هو نموذج التشوه الذي يمكن أن يكون هندسياً بحثاً أو قائماً على الفيزياء. فإذا كان التشوه ناجماً عن عمليات فيزيائية داخل جسم المريض، أمكن لاستعمال نماذج تشوه تقوم على الفيزياء، وتهدف إلى وصف تشوهات حقيقية، أن تكون أفضل من التحويلات الهندسية المجردة. وتعتمد النماذج القائمة على الفيزياء عادة على حلول عددية أو تحليلية لمعادلات الميكانيك المتواصل المعنية.

وثمة تصنيف آخر لتقنيات المطابقة هو تقسيمها إلى مناهج قائمة على العلامات، وتقنيات قائمة على السطح، وتقنيات قائمة على الفوكسل. وتوافر الفئتان الأولى والثانية تطابقاً للصور بين كيانات هندسية معينة، مثل نقاط العلام أو السطوح. وتعظم مجموعة الطرائق الثالثة تشابه الصور القائم على الفوكسلات، أي إن معلومات من صور كاملة تُسهم في النتيجة.

وفي التصوير الخاص بالمعالجة الشعاعية، تبدو طرائق مطابقة الإحداثيات القائمة على السطوح أفضل من تلك القائمة على الفوكسلات. فسطوح البنى التشريحية موضوع الاهتمام متوافرة في خرج عملية رسم الخطوط الكفافية للعضو. وبناء على هذه المعلومات، تُنسب خصائص النسيج المرن إلى مناطق الصورة الموافقة<sup>(26)</sup> لها. أما مطابقة الإحداثيات القائمة على الفوكسلات فتكون صعبة إذا كان المظهر الرمادي التدرج للبنى التشريحية الموافقة ليس مشابهاً وفقاً لتعريف معايير التشابه. وقد لا ينطبق ذلك على صور الـ CT الرباعية الأبعاد للصدر<sup>(27)</sup>، وهذا سيء جداً في التصوير الطولاني، كما في حالة المستقيم مثلاً، حيث يتغير المشهد الرمادي التدرج باستمرار بسبب التقلصات المعوية.

### 2.3 النمذجة الحيوية

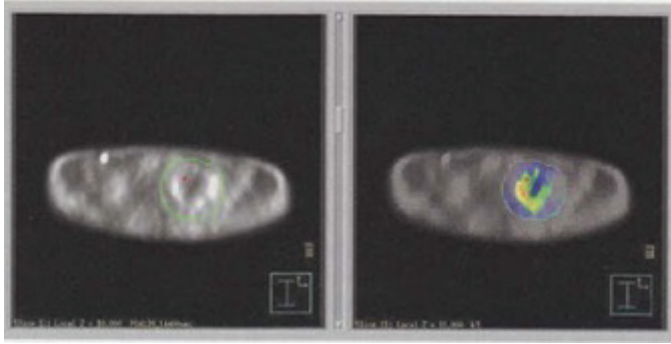
بعد مطابقة إحداثيات الصور الوظيفية والجزئية المحصلة بالـ PET أو الـ SPECT، والصور التشريحية على نحو سليم، يجب استخراج المتوسطات الحيوية ذات الصلة بتحديد المعالجة التي من مثل مقاومة الإشعاع عبر الورم. وليس في ذلك من مشكلة في حالة استقلاب الغلوكوز المقاس بالـ PET باستعمال القائمة FDG. فالـ FDG، يتراكم كالغلوكوز في معظم الأورام بكميات أكبر كثيراً من تراكمه في النسيج العادي، لأن نسيج الورم ينمو بسرعة أكبر ولذا يمتص سكرًا أكثر.

ويُعتبر تحديد مقدار استقلاب الغلوكوز كميًا بحساب ما يسمى قيمة الامتصاص المعيارية (Standard Uptake Value) (SUV) من الممارسة العيادية الجيدة. والـ SUV هي إشارة الـ FDG-PET في بكسل معين أو منطقة معينة مقسومة على مقدار القائمة المحقونة ووزن المريض. إن عملية الاستنظام (Normalization) تلك (أي النسب إلى وزن المريض) تلغي تأثير حجم المريض ووزنه في الإشارة المكشوفة. وهي توافر معياراً شبه كمي لتحقيق تمييز أفضل لمرض معين. وتمكّن أيضاً من مقارنة درجات المرض بين مختلف المرضى.

لكن بالنسبة إلى القائفات التي تُظهر أنماط تفاعل أكثر تعقيداً، مثل تصوير نقص الأكسجين بقائفة بالفلوروميثونيدازول، والتي تدخل عميقاً عبر المسارات الجزئية للنسيج، فإن الاستنظام البسيط لا يوفر دائماً معلومات محددة كافية. وفي مثل هذه الحالات، ثمة حاجة إلى نمذجة أكثر تطوراً. وعندئذ يجب النظر في معدلات الامتصاص ومعدلات التفاعل ومدد البقاء ومعدلات الغسيل التي لا يمكن الوصول إليها مباشرة من الصور.

ويمكن لتحليل الحراك الدوائي المطبق على سلسلة من الصور الوظيفية المتعاقبة زمنياً أن يساعد على التحديد الكمي لتلك المتوسطات<sup>(28)</sup>. تستعمل هذه التقنية نماذج رياضية تصف التفاعلات بين جزيء القائفة والنسيج مع الزمن، حيث يُجزأ النسيج إلى حجرات تتصف تعريفاً بسلوك متشابه لمدة تركيز القائفة. ويُمدج انتقال القائفة من حجرة إلى أخرى بمعدلات التبادل.

وتمثل وتائر التبادل تلك، غالباً، معلومات حركية هامة. فمثلاً، تترابط وتيرة أسر الفلوروميزونيدازول المستقلب مع نسبة الأكسجين التي تُقدَّر في عملية استمثال متتالية من خلال موافقة منحنيات الأنشطة الزمنية المقاسة مع النموذج. وبتنفيذ تلك العملية على أساس الفوكسلات، تنتج ما تُسمى خرائط الموسطانية. ويُري الشكل 13-2 خريطة موسطانية تعطي مقدار نقص الأكسجين في سرطان رئة موضَّع فوق صورة FDG-PET لكامل منطقة الصدر جرى تحصيلها بعد ساعتين من حقن القائفة. وقد جرت إدماج برنامج النموذج مع منظومة نموذج بحث أولي (BioGuide) من بيناكل<sup>(3)</sup> (Philips Medical Systems, Milpitas, Ca).



الشكل 13-2: BioGuide هو برنامج بحث يعمل في محطة العمل Pinnacle3. يقوم البرنامج بنمذجة الحراك الدوائي والنمذجة الشعاعية الحيوية بغية تحسين تحديد الهدف في مرض معين. النافذة اليسرى: صورة متأخرة بالـ FDG-PET، ويظهر فيها خط الكفاف باللون الأخضر. النافذة اليمنى: نفس صورة الـ FDG-PET مع خريطة الموسطانية الخاصة بها (مرمز بالألوان) التي يمثل نقص الأكسجين في منطقة الورم.

وعندما تصبح الخرائط الموسطانية الخاصة بالموست ذي الصلة جاهزة، يجب الانتقال إلى الجرعة. يمكن للنماذج الشعاعية الحيوية أن تحدد وصفة الجرعة وأن توافر وسيلة لاستمثالها بحيث تقتل خلايا الورم مع تقليص أذية الخلايا الأخرى<sup>(29)</sup>. وفي الآونة الأخيرة، قُدِّم إطار عمل نظري لتضمين البيانات الحيوية المكانية مثل الخرائط

الموسطائية كيميا في التخطيط العكسي للمعالجة الشعاعية المضمنة الشدة<sup>(30)</sup>. ويمكن استعمال إطار العمل هذا، أو ما يشابهه، مع الخرائط الموسطائية لتوجيه مقدار زيادة الجرعة لمناطق الورم مع الحفاظ على جرعة البنى الحساسة عند قيمتها الدنيا. ويمكن لهذا أن يكون خطوة إضافية نحو معالجة شعاعية أكثر أماناً وفعالية.

#### 4. المعالجة الشعاعية المتكيفة والموجهة بالصورة

في تخطيط المعالجة الشعاعية العادي، تُحدّد الأعضاء المعرضة للخطر ومناطق الورم اعتماداً على معلومات مقتصرة حالياً على مجموعة بيانات الـ CT التشريحية المحصّلة عند بدء تصميم المعالجة. وتؤدي هذه الطريقة إلى عدم تيقن كبير في المعالجة، مع تسليط الإشعاع على الأعضاء المعرضة للخطر، وتقليل لتغطية الورم. انظر ماغيراس<sup>(31)</sup> (Mageras) وتشن<sup>(32)</sup> (Chen) للاطلاع على مراجعة للموضوع.

وتؤدي العمليات الطبيعية التي تحصل في الجسم، واستجابة النسيج الطبيعي والمصاب المستهدف للمعالجة، إلى تغييرات هندسية كبيرة أثناء الجلسة الشعاعية، وفيما بين الجلسات. وتحصل التغييرات الهندسية ضمن الجلسة، أي أثناء التعريض للإشعاع، بسبب حركة التنفس والحركة القلبية، وتقلصات المستقيم وامتلاء المثانة. وتحصل التغييرات الهندسية فيما بين جلسات الشعاعية (على مدى 4-6 أسابيع) بسبب العمليات الهضمية، والاختلاف في وضعيات المريض، والاستجابة للمعالجة التي تتجلى على شكل انكماش أو نمو للورم أو للأعضاء المجاورة المعرضة للخطر (والنكفيات في معالجة الرأس والرقبة). ولا تؤخذ هذه التغييرات في الحسبان إلا في هوامش «عدم التيقن» القائم على إحصاءات عامة للبشر لما حول منطقة الورم، التي غالباً ما تكون مفرطة وتطبق على بنى جرى تعريفها قبل بدء المعالجة.

وتوافر مفاهيم المعالجة الشعاعية المتكيفة (ART)، والمعالجة الشعاعية الموجهة بالصورة IGRT، طرائق لمراقبة وضبط المعالجة لتتلاءم مع المريض المتغير. والـ ART هي طريقة غير فورية تراقب فيها التغييرات التشريحية والحيوية طوال مدة المعالجة، وتعُدّل المعالجة حين ظهور تغييرات ملحوظة. أما الـ IGRT فهي عادة مفهوم فوري مرتبط بالحاسوب تُعدّل فيه أو تُغيّر خطة المعالجة في كل مرة. وكلا المفهومين يتطلبان أدوات معالجة متقدمة للصورة لكي تكونا ناجحتين عملياً.

ويُعتبر التصوير الإضافي أثناء أسابيع المعالجة مفتاحياً لفهم ونمذجة عدم التيقن على نحو أفضل. ويمكن للـ CT، أو للـ CT ذي الحزمة المخروطية في حيز الكيلو فولط (KV) (Cone-Beam CT) المدمجين مع وحدة المعالجة، أن يوفر بديلاً كميّاً قائماً على الصورة، خاصاً بالمريض، للتغيرات الهندسية في بداية جلسة المعالجة المجزأة. ويمكن لاستعمال القوة المتممة للتصوير المتعدد الأنماط مثل الـ MRI الذي يوفر تبايناً ممتازاً للنسيج الرخو، والـ PET والـ SPECT، والـ MRI مع القياس الطيفي بالرنين المغناطيسي، أن يؤدي إلى تحديد أفضل للهدف، وإلى فهم أفضل للتغيرات الحيوية ضمن الورم التي يمكن أن تؤثر في الاستجابة للعلاج. أخيراً، يمكن التصوير الإضافي المتعدد الأنماط من مراقبة تغيرات الورم خلال مدة المعالجة.

ويوفّر إدماج عدة عمليات تحصيل للصورة خلال فترة المعالجة بدائل للتعويض عن تغير الأعضاء المعرضة للخطر ومناطق الورم. لكن إلى جانب اعتبارات الكفاءة ذات الصلة برسم الخطوط الكفافية، فإن تحليل الصورة المتعددة الأنماط يتطلب تقدير تطابق كل فوكسلات صور التخطيط المتعددة. ويتطلب تقدير التطابق خوارزميات مكرسة لمطابقة إحداثيات الصور المشوهة.

#### 1.4 مفهوم للتجزئة المؤتمتة ومطابقة الإحداثيات المشوهة لصور المعالجة الشعاعية المتكيفة المضمنة الشدة

بغية التعامل مع سلسلة صور لنفس المريض، ثمة مفهوم متكامل لأتمتة تجزئة الصور، ومطابقة إحداثيات الصور المشوهة، تتوافر فيه للمشغل خوارزميات فعالة تُجري الحسابات في غضون ثوان، ومجموعة من الأدوات التفاعلية للتقييم السريع لنتائج التجزئة والمطابقة، وتصحيح المواضع الإشكالية إذا اقتضى الأمر.

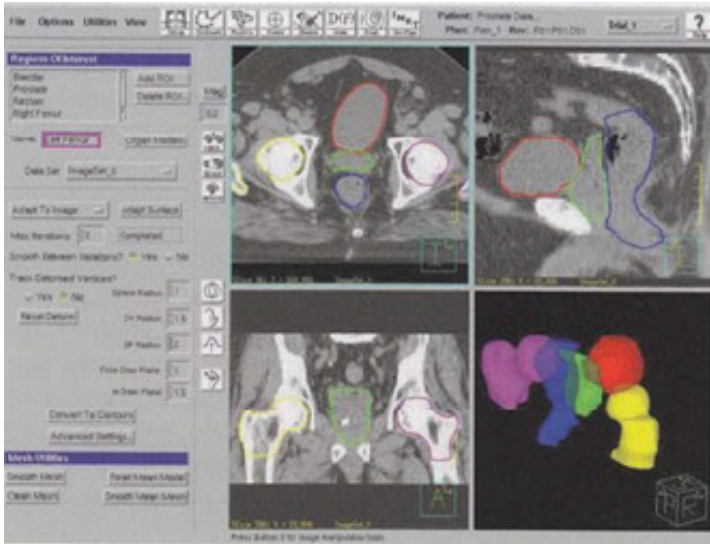
إن مفهوم تجزئة العضو المؤتمتة المقترح هو صيغة خاصة من النماذج المتكيفة للسطوح المشوهة<sup>(33)</sup>. تُكَيَّف السطوح المرنة مع حدود الجسم من خلال استمثال معيار معين يعبر عن جودة التلاؤم مع بيانات الصورة، إضافة إلى قيود معينة تتحكّم في الخواص الهندسية للسطح.

ولتقليل الحاجة إلى استبداء دقيق، وتقليل مشكلة الانجذاب نحو حدود زائفة، طُوّر إطار عمل لتكييف نموذج مقيد الشكل وقابل للتشويه<sup>(34)</sup>، حيث تُضمّن معرفة

مسبقة محصّلة بعملية تعلّم<sup>(35)</sup> في شبكة مثلثية قابلة للتشويه بمرونة، وذلك للتعويض عن عدم وجود محتوى صورة موثوق.

وفي إطار النماذج المقيدة الشكل القابلة للتشويه، ثمة نموذج شكلي عام لكل بنية تشريحية، ومن أمثلة ذلك نموذج المثانة، ونموذج الرئة... إلخ. ونظراً إلى أن البنى المختلفة تتألف من أنواع نسيج مختلفة (عظم، نسيج رخو..) مع خواص تصوير مختلفة (تدرج رمادي، تباين..)، تُستعمل سمات صور خاصة بالعضو لدرء احتمال انحراف النموذج إلى بنى صور زائفة<sup>(16)</sup>.

وفي دراسة تُحقّق تجريبية أُجريت على مجموعات بيانات لأربعين مريضاً، بيّن بيكار (Pekar) وزملاؤه<sup>(16)</sup> أن الطريقة ملائمة للاستعمال العيادي للأعضاء المعرضة للخطر في منطقة البروستات، أي المثانة والمستقيم والأغمد الفخذية، وتقلص كثيراً المدة اللازمة لرسم العضو مقارنة بالتجزئة اليدوية، مع دقة تجزئة ذات خطأ وسطي من رتبة 1-1.7 ميليمتر. ويُري الشكل 13-3 مثلاً للدراسة.



الشكل 13-3: تجزئة قائمة على نموذج ثلاثي الأبعاد لصورة CT للورم والأعضاء المعرضة للخطر. تُري الصور ثلاثة مقاطع عرضانية متعامدة، والخطوط الكفافية حيث تتقاطع شبكات السطوح مع المقاطع العرضانية (غمدان فخذيان، مثانة، بروستات)، وأشكال لنماذج سطح ثلاثية الأبعاد.

وقد قيّم كاوس وزملاؤه<sup>(36)</sup> المقدرة على استعمال نماذج قابلة للتشوه لتجزئة سلسلة



زمنية لصور الـ CT لتخطيط معالجة البروستات. وبغية زيادة درجة الأتمتة وتقليل مقدار التفاعل مع كل حيز ثلاثي الأبعاد في سلسلة الصور، جرى تطوير استراتيجية توضع أولى مؤتمتة اعتماداً على انتشار شبكات سطوح متكيفة من مجموعة بيانات صور ثلاثية الأبعاد إلى الأخرى. وقد اختُبرت جدوى هذه الطريقة الرباعية الأبعاد باستعمال سلسلة زمنية لصور الـ CT المتعاقبة التي التقطت لأحد المرضى، والتي تحتوي على 16 مجموعة بيانات صور ثلاثية الأبعاد في أيام مختلفة قبل وبعد المعالجة. ويُن التحليل الكمي نتائج تضاهاي تلك التي تعطيها طريقة تفاعلية ثلاثية الأبعاد لعظم الفخذ والمثانة.

وفي دراسة أخرى، طُبقت الأدوات على مشكلة تجزئة الأعضاء المعرضة للخطر في الـ CT الرباعي الأبعاد لتخطيط معالجة ورم الرئة<sup>(37)</sup>. وأقيم التقييم على 8 أطوار تنفسية في مجموعة بيانات صور رباعية الأبعاد للمريض. وجرى تكوين نماذج خاصة بالمريض للرتين والقلب والنخاع الشوكي والمري، وذلك من قبل مختص بالعمل العيادي باستعمال النموذج البحثي الأولي بيناكل<sup>(3)</sup> الموضوع في المستشفى، وبرسم الخطوط الكفافية والتثليث يدوياً للطور الأول. ثم نُفذت خوارزمية تكييف الشبكة على الأطوار السبعة المتبقية من دون تفاعل آخر. وأُعلنت نتائج دقيقة لكل البنى عدا المريء المحاط بنسيج رخو ذي مظهر له نفس التدرج الرمادي.

حين تطبيق التجزئة القائمة على السطح في مجموعات البيانات الرئيسية والثانوية، تُجرى مطابقة الحدود بين سطوح الأعضاء ألياً من خلال مطابقة رؤوس الشبكة. ويمكن استعمال هذه المعلومات لمطابقة إحداثيات الصور المشوهة<sup>(38)</sup>. ومن حيث الجوهر، تُستعمل طريقة مطابقة قائمة على النقاط حيث تعمل رؤوس الشبكات المثلثية كنقاط مرجعية. ويقوم تابع شريحي (Spline Function) بنقل كل نقطة مرجعية في الصورة إلى النقطة المرجعية المقابلة في الصورة الأخرى، مع استيفاء المطابقة رياضياتياً في جميع المواضع الوسيطة في الصورة.

ونظراً إلى أن مدة الحوسبة تزداد خطياً مع عدد النقاط المرجعية، فإن مجموعة جزئية فقط من رؤوس الشبكة الموزعة بتجانس على كامل السطح تُستعمل للتشويه. ويؤدي تقليص عدد الرؤوس (من 4000 إلى 80، مثلاً) إلى تقليص في مدة الحوسبة من ساعات إلى ثوان على حاسوب شخصي عادي، مع بقاء دقة المطابقة السطحية على نفسها تقريباً.

ومن أجل أن تكون أدوات الأتمتة مقبولة عيادياً، يجب أن تُحوسب النتائج في غضون

ثوان. من ناحية أخرى، توافر تلك الأدوات تحريراً كتابياً جيداً، وبذلك تسمح للمشغل بالوصول إلى المناطق الإشكالية وتصحيحها حين اللزوم. ويُزوّد المستعمل بإمكانية التفاعل مع النموذج من حيث تجزئة البنية ومطابقة التشوهات في الصورة الثانوية. ومن ذلك، على سبيل المثال، تكييف الشبكة المؤتمت، والتشويه اليدوي للشبكة بالتناسب مع حركة مؤشر الفأرة، وإعادة أخذ عينات الصورة الثانوية تبعاً لتحويل تشويه محدث.

وخلافاً للتحديد اليدوي من شريحة إلى أخرى، من الممكن إجراء تجزئة كاملة للعضو خلال بضع دقائق. يُضاف إلى ذلك أن البنى المحددة تمثّل بأشكال ناعمة ثلاثية الأبعاد، لا بكدسة من الشرائح الثنائية الأبعاد، وهذا يدرأ حصول شكل الشجرة ذات الحواف الناتئة، وذلك من خلال توفير سطوح ناعمة.

وخلافاً لمعظم طرائق مطابقة الإحداثيات المشوهة القائمة على الفوكسل، تتصف مطابقة الإحداثيات القائمة على السطح بمدّة حوسبة مقبولة. يُضاف إلى ذلك أنه نظراً إلى أن التشويه محكوم بالسطوح التي يمكن للمشغل تحريرها، فإنه من الممكن التفاعل مع خوارزمية التشويه الهامة في سياق القبول العيادي لخوارزمية مطابقة التشوهات.

والمزية الهامة الأخرى للطريقة المقترحة هي عموميتها. فقاعدة بيانات العضو توسّع حالياً إلى مناطق معالجة أخرى مثل الثدي والكبد والرئة والرأس والرقبة. ويمكن تطبيق الطريقة على أنماط تصوير أخرى باستعمال مبدأ سمات الصورة الخاصة بالعضو<sup>(39)</sup>.

#### 2.4 مفاهيم التحقق من المعالجة الشعاعية المتكيفة

يُعتبر الـ CT ذا الحزمة المخروطية في غرفة المعالجة في حيز الكيلو فولط تكنولوجيا بازغة لم تصل بعد إلى جودة صورة الـ CT العادية من حيث الميز المكاني وكشف النسيج الرخو<sup>(40)</sup>. لذا فإن تقنيات معالجة الصورة التي توافر مطابقة إحداثيات وتجزئة جيدتين لسلسلة صور الـ CT المتعاقبة زمنياً قد لا تنطبق مباشرة على المعالجة الشعاعية المضمنة الشدة القائمة على التصوير الثلاثي الأبعاد ذي الحزمة المخروطية.

لقد صُمّمت مجموعة اختبار لمحاكاة المفعول الكمي لجودة الـ CT بالحزمة المخروطية في أداء تقنيات مطابقة إحداثيات وتجزئة الصورة المستعملة لربط صور المعالجة الزمنية مع صور التخطيط<sup>(41)</sup>. وتقاس النتيجة بمقدار تحسّن المخططات البيانية الخاصة بمقدار الجرعة الحجمية. والمكوّنات الرئيسية لمجموعة الاختبار هي:

- برنامج محاكاة لتحويل التدرج الرمادي في صور الـ CT العادية بحيث تتوافق على نحو أفضل مع خصائص الـ CT بالحزمة المخروطية، ومنها مفاعيل من مثل جودة الحزمة، والتناثر المتبقي، وتقوية الحزمة المتبقية، ومحاكاة بكسلات العيوب، وتدوير القيم، وضجيج الكاشف ذي اللوحة المسطحة.

- حوارزيمات تجزئة ومطابقة إحدائيات كتلك المذكورة آنفاً.

- محرك تخطيط جرعة عكسي لوضع خطط معالجة وما يقترن بها من توزيعات للجرعة قائمة على الهدف والأعضاء المعرضة للخطر.

- أداة لتقييم الخطة ترسم مخططات بيانية لمقدار الجرعة.

وقد أوضحت النتائج الأولية بأن مطابقة الإحدائيات الجاسئة تعمل جيداً مع CT الحزمة المخروطية حتى في ظروف الجرعة المنخفضة. يُضاف إلى ذلك أن تكييف الخطة اعتماداً على الترابط الجاسئ يحسّن المخطط البياني لمقدار الجرعة فعلاً.

## 5. الخلاصة

شهدت المعالجة الشعاعية تطورات عديدة في العقد الماضي. فكثير من التحسينات في الحواسيب والتصوير ومعالجة الصورة غدّي كثيراً من التطورات. وأمكن تحقيق حوسبات جرعة معقدة وإظهار ثلاثي الأبعاد وعمليات تخطيط بمنظومات برمجية من مثل بيناكل<sup>3</sup>. وكانت المعالجة الشعاعية المضمنة الشدة الخطوة التالية التي وفرت للأطباء في العيادات المقدرة على تشكيل توزّعات لمعالجة الأورام مع الحفاظ البنى الطبيعية.

وتتضمن الجولة التالية من تطوير المعالجة الشعاعية المعالجة الشعاعية، المتكيفة والمعالجة الشعاعية الموجهة بالصورة حيث سوف تمكّن مراقبة المريض ومعالجته القائمتين على الصورة من تصحيح المعالجة أثناء وجود المريض على الطاولة، أو من مراقبة التغيرات التشريحية أو الحيوية في المريض التي تتطلب إعادة تخطيط للمعالجة حين الضرورة.

وتتطلب هذه التقنيات الجديدة تطورات هائلة في معالجة الصورة في حيّزات تجزئة الصورة القائمة على النموذج، ومطابقة إحدائيات الصورة المشوهة، والنمذجة الحيوية. وسوف تمكّن هذه الأدوات من تقييم تغيرات المريض التشريحية والحيوية وتراكم الجرعات المقدمة فعلاً إلى الأنسجة الخاضعة للتشوه أثناء المعالجة الشعاعية.

ويمكّن المزيد من تقييم الخواص الحيوية والتشريحية للأنسجة في المعالجة الشعاعية

من تحديد أفضل لحجم الورم، ويوفّر معرفة أفضل بتأثيرات المعالجة الشعاعية في الوظيفة الحيوية. وتنطوي تقنيات التصوير الجزيئية على إمكان تحديد مناطق النسيج الفقيرة بالأكسجين المعروفة بمقاومتها للمعالجة الشعاعية، وهذا ما يمكن الطبيب من أخذ ذلك في الحسبان حين تحديد الجرعات. وسوف توافر معلومات التصوير الجزيئي مع المعالجة الشعاعية المضمنة الشدة للطبيب في العيادة إمكان تفصيل توزّع الجرعة على منطقة الورم التشريحية، إضافة إلى زيادة الجرعة للمناطق التي تُعتبر مقاومة للإشعاع أو المعروفة بأنها تحتوي على مقدار كبير من نسيج الورم.

ومع تقدم هذه التقنيات، سوف تحتاج أقسام المعالجة الشعاعية إلى إدارة البيانات المعتمدة على الصور بوتائر مطردة التزايد. وسوف تستمر الحواسيب بتأدية دور كبير في تطور ممارسة المعالجة الشعاعية وفي حيّزات الطب الأخرى.

## المراجع

1. J. Löf, H. Rehbinder, T. McNutt, and S. Johnson, P31MRT Inverse planning optimization, *White Paper Publication, ADAC Laboratories (Philips)*, (Milpitas, CA 2002).
2. R. Mohan, C. Chui, and L. Lidofsky, Energy and angular distributions of photons from medical linear accelerators, *Med Phys* 12, 592-597 (1985).
3. T. R. Mackie, J. W. Scrimger, and J. J. Battista, A convolution method of calculating dose for 15-MV Xrays, *Med Phys* 12, 188-196 (1985).
4. T. R. Mackie, A. F. Bielajew, D.W.O. Rogers, et al., Generation of photon energy deposition kernels using the EGS Monte Carlo code, *Phys Med Biol* 33, 1-20 (1988).
5. T. R. Mackie, P. J. Reckwerdt, T. R. McNutt, et al., Photon dose computations, *Proc AAPM Summer School, AAPM-College Park, MD* (1996).
6. A. Ahnesjo, P. Andreo, and A. Brahme, Calculation and application of point spread functions for treatment planning with high energy photon beams, *Acta Oncol* 26, 49-56 (1987).
7. N. Papanikolaou, T. R. Mackie, C. Meger-Wells, et al., Investigation of the convolution method for polyenergetic spectra, *Med Phys* 20, 1327-1336 (1993).

8. M. B. Sharpe and J. J. Battista, Dose calculations using convolution and superposition principles. The orientation of the dose spread kernels in divergent Xray beams, *Med Phys* 20, 1685-1694 (1993).
9. T. R. McNutt, T. R. Mackie, P. Reckwerdt, et al., Calculation of portal dose images using the convolution/superposition method, *Med Phys* 23 (4), 527-535 (1996).
10. T. R. McNutt, Dose calculations Collapsed cone convolution and delta pixel beam, *White Paper Publication, ADAC Laboratories (Philips), Milpitas, CA* (1999).
11. J. D. Chapman, J. D. Bradley, J. F. Eary, et al., Molecular (functional) imaging for radiotherapy applications an RTOG symposium, *Int J Rad Onc Biol Phys* 55 (2), 291-301 (2003).
12. M. Kass, A and Witkin, D. Terzopoulos, Snakes active contour models, *Int J of Computer Vision* 1 (4), 321-331 (1988).
13. D. L. Collins, T. M. Peters, W. Dai, et al., Model-based segmentation of individual brain structures from MRI data, *Proc Vis Biomed Camp*, 10-23 (1992).
14. T. F. Cootes, A. Hill, C. J. Taylor, et al, The use of active shape models for locating structures in medical images, *Imag Vis Camp* 12 (6), 355-366 (1994).
15. L. S. Hibbard, Region segmentation using information divergence measures, *Proc MICCAI*, 554-561 (2003).
16. V. Pekar, T. R. McNutt, and M. R. Kaus, Automated model-based organ delineation for radiation therapy planning in the prostate region, *Int J Rad One Biol Phys* 60(3 ), 973-980 (2004).
17. S. Pizer, P. Fletcher, S. Joshi, et al., Deformable M-reps for medical image registration, *Int J Camp Vis* 55 (2), 85-106 (2003).
18. P. F. D'Haese, V. Duay, R. Li, et al., Automatic segmentation of brain structures for radiation therapy planning, *Proc SPIE Medical Imaging*, 517-526 (2003).
19. R. Bajcsy and S. Kovacic, Multiresolution elastic matching, *Comp Vis Graph Imag Process* 46, 1-12 (1982).
20. A. Toga (ed.), *Brain Warping*, (Academic Press, 1999).
21. J. Modersitzki, *Numerical methods for image registration*, (Oxford University Press, 2004).
22. F. Bookstein, Principal warps thin-plate splines and the decomposition of deformations, *IEEE PAMI* 11, 567-585 (1989).

23. G. Christensen, R. Rabbitt, and M. Miller, Deformable templates using large deformation kinematics, *IEEE Trans Imag Process* 5, 1435-1447 (1997).
24. M. Davis, A. Khotanzad, D. Flaming, et al., A physics-based coordinate transformation for 3D image matching, *IEEE Trans Med Imag* 16 (3), 317-328 (1997).
25. J. Kohlrausch, K. Rohr, and S. Stiehl, A new class of elastic body splines for nonrigid registration of medical images, *Proc BVM*, 164-168 (2001).
26. K. Brock, M. Sharpe, L. Dawson, et al., Accuracy of finite element model-based multi-organ deformable image registration, *Med Phys* 32(6), 1647-1659 (2005).
27. T. Guerrero, G. Zhang, T. Huang, et al., Intrathoracic tumour motion estimation from CT imaging using the 3D optical flow method, *Phys Med Biol* 49 (2204), 4147-4161 (2004).
28. S. Huang, and M. E. Phelps, Principles of tracer kinetic modeling in positron emission tomography and audiography -principles and applications for the brain and heart, *Raven Press*, New York, 287-346 (1986).
29. G. G. Steel (ed), *Basic clinical radiobiology* (Oxford University Press, 2002).
30. Y. Yang, and L. Xing, Towards biologically conformal radiation therapy (BCRT) Selective IMRT dose escalation under guidance of spatial biology distribution, *Med Phys* 32 (6), 1473-1483 (2005).
31. G. Mageras (ed.), Management of target localization uncertainties in external beam therapy, *Seminars in Radiation Oncology* 15 (3) (2005).
32. G. Chen, T. Bortfeld (eds.), High-Precision therapy of moving targets, *Seminars in Radiation Oncology* 14(1) (2004).
33. T. Mcinerney and D. Terzopoulos, Deformable models in medical image segmentation, *Med Imag Anal* 1 (2), 91-108 (1996).
34. J. Weese, M. Kaus, C. Lorenz, et al., Shape constrained deformable models for 3D medical image segmentation, *Proc IPMI*, 380-387 (2001).
35. M. Kaus, V. Pekar, C. Lorenz, et al., Automated 3D PDM construction from segmented images using deformable models, *IEEE Trans Med Imag* 22 (8), 1005-1013 (2003).
36. M. R. Kaus, T. R. McNutt, and V. Pekar, Automated 3D and 4D

organ delineation for radiation therapy planning in the pelvic area, *Proc SPIE Medical Imaging*, 346-356 (2004).

37. D. Ragan, G. Starkschall, T. McNutt, et al., Semiautomated four-dimensional computed tomography segmentation using deformable models, *Med Phys* 32 (7), 2254-2261 (2005).

38. M. R. Kaus, V. Pekar, T. R. McNutt, et al., An efficient algorithm for image-based dose deformation and accumulation, *Med Phys* 32 (6), 1900 (2005).

39. M. R. Kaus, J. von Berg, J. Weese, et al., Automated segmentation of the left ventricle in cardiac MRI, *Med Imag Anal* 8, 245-254 (2004).

40. D. Jaffray, Emergent technologies for 3-dimensional image-guided radiation delivery, *Seminars in Radiation Oncology* 15, 15208-216 (2005).

41. M. Bal, L. Spies, and T. McNutt, Adapting treatment plan to organ motions and deformations using x-ray volumetric imaging, *Proc ESTRO*, abstract (2003).

## الفصل الرابع عشر

### المعالجة الشعاعية الموجهة بالصورة الجزيئية عوامل مقاومة التصوير والاستجابة للمعالجة

كينيث أ. كرون<sup>1</sup>، ولوثر سبايس<sup>2</sup>

جامعة واشنطن، سياتل، واشنطن، الولايات المتحدة

<sup>2</sup>شركة بحوث فيليبس، هامبورغ، ألمانيا

Kenneth A. Krohn<sup>1</sup>, and Lothar Spies<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University of Washington, Seattle, WA, USA

<sup>2</sup>Philips Research, Hamburg, Germany

#### ملخص

يؤدي تقييم علامات الورم، ومنها علامات تحديد حساسية الورم واستجابته للإشعاع، دوراً هاماً في التعريف المستقبلي للمعالجات الشعاعية. ونستقصي في هذا الفصل خاصيتين مفتاحيتين هما عوز الأكسجين وتوالد الخلايا، بوصفهما مثالين للتصوير الحركي باستعمال الـ PET بوجود مادتي التباين الفلوروميثونيدازول (Fluoromisonidazole) (FMISO) والفلور الثيميدين (FLT) (Fluorothymidine). وثمة عرض للمسارات التطويرية باتجاه الإمكانيات المتوافرة لاستخلاص معلومات ذات دلالة كمية أكبر من تلك الصور. ونقترح أيضاً كيفية تضمين تلك المعلومات في تخطيط المعالجة الشعاعية.



## 1. تقديم

تُستعمل حالياً عدة خصائص للورم بغية تحديد مرحلة ودرجة السرطان، والتنبؤ باستجابته الشاملة للمعالجة، ومن تلك الخصائص حساسية الورم للإشعاع المؤيّن، وحجمه ومكان نموه وحالته النسيجية، إضافة إلى العلامات الحيوية الموجودة في النسيج أو عينات البلازما. يُضاف إلى ذلك أن مؤشرات الصحة العامة التي من مثل العمر وموسطات أداء المريض، هي عوامل هامة أيضاً تساعد على تحديد المعالجة الملائمة، وعلى التنبؤ بالاستجابة إلى علاج معين. لكن، حتى بعد أكثر المعالجات الشعاعية شدة، يمكن للاستجابة من مريض إلى آخر أن تكون مختلفة، وللإخفاقات من منطقة إلى أخرى أن تكون كثيرة، ولمعدل البقاء على قيد الحياة مدة خمس سنوات (Five-year Survival Rate) أن يكون متغيراً. إن الآلية التي تقف وراء عدم استجابة المرضى المصابين بنفس الورم لنفس العلاج ليست مفهومة تماماً.

لقد شهد التصوير الجزيئي خلال السنوات السابقة تقدماً كبيراً في التوصيف الوظيفي في مستوى ما دون العضو باستعمال تحاليل ضمن الجسم الحي. وقد حفزت هذا التقدم إلى حد ما جزيئات جديدة موسومة بنويدات (Nuclide) مشعة أو بعلامات أخرى يمكنها سبر جوانب من خواص الطرائق الجزيئية لأمراض معينة وتحديد كمياً. وأكثر تقنيات التصوير أهمية التي استعملت للتصوير الجزيئي العيادي هي الـ PET والـ SPECT. وقد استعملت القائفة (Fluor-Beoxyglykose) (FDG) طوال أكثر من عقدين لرؤية استقلال الغلوكوز بالـ PET، فهذا النوع من التصوير مع القائفة FDG على درجة عالية من الأهمية في تشخيص الأورام، وذلك بسبب حساسيته لطيف واسع منها<sup>(1)(2)</sup>. وتُستعمل صور مسح لكامل الجسم بحثاً عن مرض منتشر من مكان آخر من الجسم. ويسهل الـ PET مع الـ FDG كثيراً من تحديد مرحلة المرض، وفقاً لما جرى توثيقه في عدة حالات للمرض<sup>(3)</sup>، وهو يُستعمل على نحو متزايد لمراقبة الاستجابة للعلاج<sup>(4)(5)</sup>.

وثمة تطورات حديثة في المعالجة الشعاعية ذات صلة بتطوير المعالجة الشعاعية المضمنة الشدة IMRT التي تستعمل تكنولوجيا التخطيط العكسي (Inverse Planning) مع تجهيزات إسقاط أشعة متقدمة، مثل تلسكوبات التسديد المتعددة الوريقات<sup>(6)</sup> المتحكّم فيها حاسوبياً. وقد أصبحت هذه المنهجية المتكررة متاحة على نطاق واسع وجزءاً من الممارسة العيادية اليومية. وتوفّر الـ IMRT دقة غير مسبوقة في تقديم الجرعة الثلاثية الأبعاد، ممكّنة من زيادة الجرعة والحفاظ على العضو ضمن حدود

الميليمتر. وتقوم المعالجة الإشعاعية على معلومات CT تمثل الحالة التشريحية للمنطقة التي سوف تُعالج. وتلك المعلومات مفتاحية لأنها ترتبط مع كثافة الإلكترونات في النسيج اللازمة لحساب الجرعة التي يجب تقديمها بواسطة حزمة الأشعة السينية التي من رتبة الميغا فولط. وتكمل صور الـ MRI صور الـ CT في الحالات التي لا توافر فيها الأخيرة تبايناً تشريحياً كافياً كما في حالات البروستات أو الثدي أو الدماغ. وخلافاً لدور التصوير الجزيئي في تشخيص وتوصيف الأورام، فإن دوره في تحديد العلاج ما زال في بداياته.

وقد اقترح لينغ (Ling) والعاملون معه<sup>(7)</sup> في عام 2000 مفهوم حجم الهدف الحيوي (Biological Target Volume) (BTV). فقد افترضوا أنه يمكن اشتقاق ذلك الحجم من صور حيوية تمثل بيانات استقلابية ووظيفية وفيزيولوجية وجينية وشكلية ظاهرية بغية تحسين تحديد الهدف وتقديم الجرعة الشعاعية. يُضاف إلى ذلك أنهم لاحظوا إمكان استعمال الـ IMRT لتعديل الجرعة داخلياً فيما بين أجزاء الورم، وذلك بزيادتها في مناطق معينة من مثل تلك التي تُبدي مقاومة عالية للأشعة. ويمكن فعل ذلك مع تقليص الجرعة في المناطق الحساسة للأشعة، وبذلك يمكن الحفاظ على الجرعة الكلية المقدمة إلى حيز الورم ثابتة. وافترضوا أيضاً أن التصوير الحيوي غير المتعدي يمكن أن يوفر معلومات عن المريض لتفصيل التوزع الأمثل للجرعة. ومنذ أن ظهرت تلك المقالة المميزة، ظهرت بضعة منشورات عن تطوير خطة لينغ. ويمكن تصنيف تلك المنشورات في فئتين: فئة استقصت كيفية استعمال المعلومات الوظيفية لتحسين تحديد الهدف، في الحالات التي تعطي فيها الصور التشريحية نتائج غير حاسمة مثلاً<sup>(8)</sup>. وفئة استقصت كيفية استعمال التصوير الجزيئي لتعديل جزء من الجرعة الكلية على نحو أفضل بغية تكيفها بدقة مع التركيب الحيوي الداخلي للورم، أي مع الحساسية غير المتجانسة للأشعة، على سبيل المثال. وتبين أمثلة حديثة كيفية استعمال المعلومات الوظيفية التي يوفرها الـ PET والـ SPECT لتحقيق ذلك التكيف<sup>(9-11)</sup> الذي يتطلب تحديداً مسبقاً كميّاً دقيقاً للبنية الحيوية الداخلية للورم. يُضاف إلى ذلك أنه لا بد من الفهم الكمي للاستجابة المقاسة بالـ PET أو بالـ SPECT إذا كانت موسطات المعالجة، أو حتى طريقة المعالجة، سوف تُغيّر في مرحلة مبكرة. لقد رُتّب هذا الفصل على النحو الآتي. أولاً، ثمة مناقشة لتحليل الصور بحثاً عن عوز الأكسجين وتوالد الخلايا بوصفها أهم وسائل تقييم مقاومة الورم للأشعة واستجابه للمعالجة. وثمة اهتمام خاص بالـ PET بوجود الـ FDG والـ FLT، مع استقصاء للتقنيات اللازمة لاستخلاص معلومات كمية منه. ونُهي الفصل بمقترح عن كيفية تضمين معلومات كمية عن المرض في تحديد المعالجة.

## 2. علامات تصوير الورم

يقتصر تعريف التصوير الجزيئي أحياناً على مسارات تصوير جزيئية معينة، من مثل التنظيم الخلوي والإشارات الخلوية، على سبيل المثال. لكن يمكن توسيع التعريف ليصبح أكثر عمومية، ويشتمل على جميع الخصائص الجزيئية لعملية المرض التي تؤثر في تخطيط المعالجة الملائمة والاستجابة لها. لذا نُضمّن التصوير الجزيئي محاولات للتحديد الكمي بالتصوير للتوسع والتنوع المكانيين لعوامل عديدة تؤثر في مقاومة العلاج، ومنها عوز الأكسجين، وظهور نواقل مقاومة العقاقير المتعددة، وانخفاض كمية المستقبلات الهرمونية، ونشاط ناقل ميثيل الألكيل، على سبيل المثال. وفي هذا الفصل، نناقش عوز الأكسجين بوصفه واحداً من أكثر العوامل المقاومة للعلاج التي يجري تصويرها.

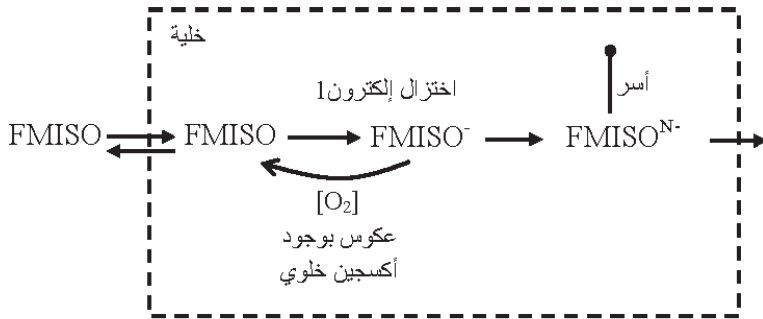
وبغية تصوير الاستجابة للمعالجة، من المفيد جداً تحديد مواصفات مظهر الورم كميًا. وقد وصف هاناها (Hanahan) وواينبرغ (Wwinberg) في مقالة<sup>(12)</sup> مميزة لهما ستة معالم في خلية السرطان: ثلاثة منها على صلة وثيقة بالانكفاء الذاتي في إشارات النمو، وبعدم الحساسية لإشارات عدم النمو، وبالمقدرة غير المحدودة على التكاثر، والثلاثة الأخر هي الغزو والنمو الثانوي، وتجنب الموت الخلوي المبرمج، وتوليد الأوعية المستمر. ومع أنه يجري تطوير استراتيجيات تصوير جزيئي لكل من خصائص مظهر الورم تلك، فإن الخاصية العامة للتوالد الخلوي ربما كانت أهم طريقة لتحديد الاستجابة إلى معالجة السرطان<sup>(13)</sup>. فموت خلية السرطان غالباً ما يؤدي إلى انخفاض في امتصاص ال-FDG، لكن يمكن أن تكون في إشارة التصوير زيادة عابرة بسبب العمليات العالية الاستهلاك للطاقة التي تتصدى لهجوم المعالجة. وفي المقابل، تُوقَف المعالجة التكاثر الخلوي، حيث تتوقف آلية التركيب الجزيئي للدنا. لذا يُعدُّ تصوير الانتشار طريقة غير ملتبسة للتيقن من الاستجابة إلى المعالجة السامة للخلايا أو المانعة لنموها وانقسامها<sup>(14)</sup>.

### 1.2 نقص أكسجين الورم

تؤثر البيئة المكروية الفيزيولوجية للورم في استجابته للمعالجة. على سبيل المثال، تقلل مستويات الأكسجين المنخفضة، نتيجة، ربما، لتروية الورم الضعيفة، فعالية الأشعة المؤينة القاتلة للخلايا بنحو ثلاث مرات. وقد تنبه العاملون في حيز معالجة الأورام الشعاعية لهذا منذ خمسين عاماً<sup>(15)</sup>، لكن محاولات تجاوز تأثيرات نقص الأكسجين التي تحد من الشفاء لم تلاق سوى نجاح محدود<sup>(16)</sup>. لذا تُعتبر استراتيجيات استهداف نقص تأكسج الورم، وهو ظاهرة غير متجانسة من حيث الجوهر، مفتاحية لتجاوز مقاومة

المعالجة الشعاعية. إن حصر مناطق نقص الأكسجين في الورم يمكن أن يساعد على تحديد المعالجة التي تحقق شفاءً أفضل يتجلى بعودة محلية أقل لخلايا الورم. وأحد السبل الواعدة لهذا الهدف هو زيادة الجرعة في أجزاء الورم التي ينقصها الأكسجين، وذلك وفقاً لما اقترحه لينغ وزملاؤه<sup>(7)</sup>. والفرضية الأساسية هنا هي أن هذه الطريقة يمكن أن تحسّن السيطرة على الورم وتقلل من التأثيرات الجانبية غير المرغوبة.

لقد طُوّر واختُبر كثير من القائفات من أجل كشف نقص الأكسجين<sup>(17)</sup>. واستعمل بعضها في تجارب عيادية طبّقت على عدد كبير من المرضى. وأكثر القائفات استعمالاً هو الـ  $^{18}\text{F-FMISO}$ ، أو الفلوروميثونيدازول، وهو مشتق من واحد من المحسّسات (Sensitizer) الشعاعية الأولى التي استعملت في معالجة الأورام الشعاعية العيادية، وهي الأزوميسين (Azomycin) المسمى ميزونيدازول (Misonidazole). ويتفعل هذا العقار بالاختزال الحيوي بنقل الإلكترون، إلا أن تفاعل اختزال الإلكترون الواحد لتكوين أيون جذر نتروجيني سالب يتصف بأنه عكوس بوجود الأكسجين في النسيج. وتولّد إضافة إلكترون آخر مادة اختزال قلوي حيوي، وهو تفاعل غير عكوس يرتبط فيه الـ FMISO دون تمييز مع جزيئات كبيرة ضمن الخلية (الشكل 1-14). والنتيجة هي صورة إيجابية للـ FMISO عند مستويات منخفضة من الأكسجين داخل الخلايا. ونظراً لوجود تدرج مستمر في توتر الأكسجين في الأنسجة، يكون التباين في صور الـ FMISO قليلاً نسبياً، لكن محتواها من المعلومات بدلالة هذه المادة الهامة في مقاومة الأشعة المؤينة كبير، وقد أدرك ذلك أخيراً على نطاق واسع.



الشكل 1-14: مسارات تفاعل الـ FMISO في الخلية.

## 2.2 تكاثر الخلايا

أدى قياس تكاثر الخلايا في الأورام دوراً رئيسياً في بحوث السرطان طوال عقود عديدة. وبقي دليل التصنيف بالثيميدين (Thymidine Labeling Index)، باستعمال الثيميدين المعيار كيميائياً، وهو النيوكليوزيد (Nucleoside) الوحيد المضمّن حصرياً في الدنا، مدة طويلة المعيار المعتمد لقياس التغيرات في النمو الخلوي استجابة لعلاج السرطان<sup>(18)</sup>. ويُعدُّ انخفاض توالد الخلايا واحداً من أوائل مظاهر الاستجابة لعلاج السرطان. ويرغم استعمال الثيميدين الموسوم بالترتيوم لتحليل عينات الخزعات، فإن ظهور الثيميدين الموسوم بـ<sup>11</sup>C فتح<sup>(19)</sup> الباب أمام التصوير غير المتعدي لهذا القياس الهام للاستجابة للعلاج.

ويتصف تصوير التكاثر الخلوي بعدد من المزايا مقارنة بالتصوير الاستقلابي باستعمال الـ FDG-PET. فالتكاثر الخلوي الزائد وغير المنضبط خاصة مميزة فريدة للأورام. وفي المقابل، فإن استقلاب الطاقة الزائد المقاس بالـ FDG يقترن بعمليات مختلفة أخرى، منها الالتهاب وموت الخلايا المبرمج ووظيفة نقل مقاومة العقاقير المتعددة. ويتغير تكاثر الخلايا في وقت مبكر، وهو مؤشر حاسم إلى الاستجابة الناجحة للمعالجة<sup>(20)</sup>.

وأثبتت دراسات التصوير بالثيميدين الموسوم بـ<sup>11</sup>C فائدتها في الإجابة عن أسئلة هامة في البحوث العيادية<sup>(21)(22)</sup>، إلا أن الإجراءات معقدة بسبب وفرة المستقبلات وعمر نصف التحلل القصير. لذا جرى تقييم سلسلة من شبيهات الثيميدين غير المستقلب<sup>(23)</sup>، واختير الـ FLT (<sup>18</sup>F]-fluorothymidine-3'-deoxy-3') بوصفها مادة مثيلة مفيدة لتصوير تكاثر الخلايا. يتفاعل الـ FLT مع كيناز ثيميدين 1، وهو إنزيم العصارة الخلوية الذي يُنتج النيوكليوتيد الوحيد الفسفرة في الـ FLT، لكن هذا الجزئي لا يتابع طريقه نحو تركيب الدنا، لأن بديل الفلور عند الموضع 3' يُنهي سلسلة البلمرة. إن الخطوة المحددة للوتيرة في الـ FLT هي نشاط كيناز الثيميدين. وبالنسبة إلى الثيميدين، فإن الوتيرة محدودة بنشاط بوليميراز الدنا. ونظراً إلى أن شبيهات النيوكليوزيد تلك ليست مكونات طبيعية من الدنا، فإن امتصاصها قد لا يعكس بدقة وتيرة تركيب الدنا. إن الـ FLT والمستحضرات الصيدلانية الشعاعية ذات الصلة ما زالت تحتاج إلى مزيد من دراسات التحقق التفصيلية. ومع ذلك، نشر شيلدز وزملاؤه أول صورة بشرية بالـ FLT<sup>(24)</sup>، واعتُبرت صورة كلب بالـ FLT صورة السنة لدى جمعية الطب النووي<sup>(25)</sup> في عام 1997. ومنذئذ، تكاثرت المنشورات عن التصوير بالـ FLT مع محاولات لمزيد من التثبُّت من تفسيرات صورته<sup>(14)</sup>.

### 3. القياس الكمي

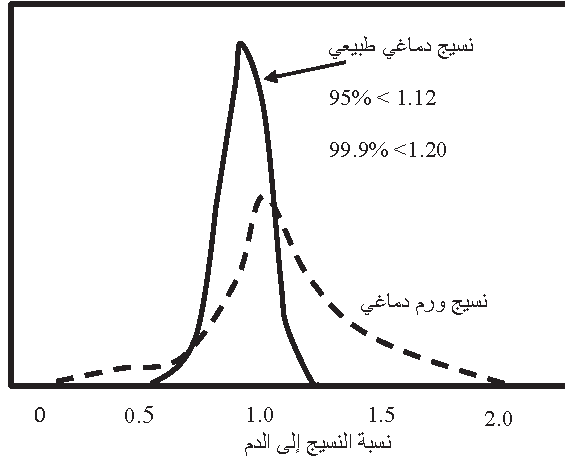
الغرض من قياس البيانات كميًا في التصوير الجزيئي هو الانتقال من الصور إلى موسطات وتائر مبررة إحصائياً لها تفسير حيوي محدد. ومزية إشارة الإشعاع البوزيتروني هي أنها كمية، وبمعرفة النشاط النوعي للمادة المحقونة، يمكن أن تُحوَّل مباشرة من صورة لتعداد الفوكسلات إلى بيكو مولات حجمية. لكن هذه الإشارة مركبة من مقدار القائمة المحقونة في الحجم المصور، والمقدار المتبقي، والمقدار المغسول أو المُستقلب. ونظراً إلى أن الإسهام النسبي لهذه المكونات يتغير من مريض إلى آخر، ومن يوم إلى آخر، يُعتبر تحليل البيانات المتغيرة أداة مفيدة لتحويل سلسلة من الصور المتغيرة إلى مخطط لحركة الجزيئات بدلاً النقل، على سبيل المثال<sup>(14)</sup>. وتتصف الاختلافات بين نتائج الاختبار والاختبار المعاد بأنها أفضل في الصور المنمذجة من صور قيمة الامتصاص المعيارية SUV أو من صور الطريقة البسيطة لتخطيط الجرعة على أساس الفوكسل.

وشكلت صور كثافات الإلكترون الدقيقة التي يوفرها CT الأشعة السينية أساس حساب الجرعة الدقيق الذي يُعتبر متطلباً لتخطيط المعالجة. لكن تشوهات صور الـ CT تدخل في موسطات المعالجة دون الأمثلة التي تسيء حينئذ إلى جودة المعالجة. ويجب توقُّع شيئاً مشابهاً في معلومات الصور الجزيئية المستعملة لتحديد الجرعة. أما الموسطات الجزيئية الكمية الدقيقة فتنتوي على إمكانية أفضل لتحسين جودة الرعاية في التطبيقات المستقبلية. والتكنولوجيا الجديدة التي تجمع بين المعلومات الحيوية التي يعطيها الـ PET والمعلومات التشريحية التي يعطيها الـ CT في نفس الجهاز سوف تكون مُدخلات هامة لخطط المعالجة الشعاعية في العقد القادم.

#### 1.3 نقص أكسجين الورم

تحتوي صورة الـ FMISO على معلومتين متكاملتين: أجزاء الورم التي ينقصها الأكسجين، ومقدار ذلك النقص. وفي الوقت الراهن، نحن لا نعرف إن كان مقدار النقص أو مقدار السوء هو المحدد الأكثر أهمية في النتيجة. ومن أجل تحديد الحجم الذي ينقصه الأكسجين من صور الـ FMISO-PET، وُضع معيار بسيط يتمثل بحساب نسبة النسيج إلى الدم (T:B) (Tissue-to-Blood Ratio)، لكل فوكسل. ويتصف الـ FMISO بمعامل نسبة للمادتين قريب من الواحد، ولذا يجب أن تكون نسبة النسيج إلى الدم مساوية للواحد في النسيج الجيد الأكسجين. وتؤخذ تلك القيم عادة من صور

ملتقطة على نحو متأخر، أي بعد 90-120 دقيقة من حقن القائمة، وتُنسب إلى حالة عينة دم وريدي تُؤخذ في وقت التصوير. وقد قيست نسبة النسيج إلى العضل في عمل سابق، واعتُبرت القيمة 1.4 ملائمة للتمييز بين نسيج ييمن عليه نقص الأكسجين ونسيج ذي أكسجين طبيعي<sup>(26)</sup>. وفي الآونة الأخيرة، اعتمدت القيمة 1.2 لنسبة النسيج إلى الدم بوصفها مادة مميزة<sup>(27)</sup>، ووُجد أنها ممتثلة لأن أكثر من 99% من النسيج العادي لا يُيدي امتصاصاً أكبر من 1.2 (الشكل 1-14).



الشكل 14-2: منحنى بياني لبكسلات الـ FMISO. نسبة الدماغ إلى الدم (المنحنى المستمر) ونسبة الورم إلى الدم (المنحنى المقطع).

ويمكن لتحليل بسيط أن يبيّن أن حجم البكسلات ذا نسبة النسيج إلى الدم التي هي أكبر من 1.2 ( $T:B > 1.2$ ) فقير بالأكسجين، وتُري الصورة الخام عدم التجانس المكاني لنقص الأكسجين في منطقة الورم. وحيثُتد تكون النسبة العظمى  $(T:B)_{max}$  مقياساً لمستوى نقص الأكسجين ويمكن استعمالها لمقارنة مستوى نقص الأكسجين في صور مرضى ملتقطة بالـ FMISO قبل المعالجة الشعاعية وأثناءها وبعدها. على سبيل المثال، استعمل كوه (Koh) وزملاؤه<sup>(26)</sup> سلسلة صور FMISO لمرضى بسرطان الرئة كانوا يعالجون بالفوتونات، وذلك بغية رصد وتيرة واتساع إعادة الأكسجة خلال فترة المعالجة.

ويجري تصميم مواد أخرى لتصوير نقص الأكسجين أسرع طرحاً مع البول. ومع أن

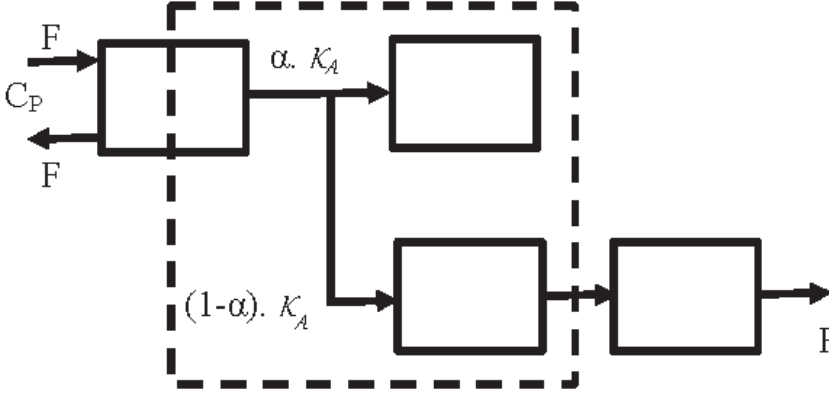
هذا التغير في النتائج الدوائية الشعاعية يؤدي إلى صور أشد تبايناً، فإنه يُدخل جزءاً من تدفق الدم في تحليل البيانات. ولم يُعد صحيحاً أن نتوقع نسبة ثابتة لجميع الأنسجة ذات الأكسجين الطبيعي في وقت متأخر بعد التصوير، ولذا ثمة حاجة إلى تحليل أكثر تعقيداً لتمييز تأثيرات التزويد (من خلال تدفق الدم) من تلك الناجمة عن الأسر المحلي (نقص الأكسجين).

نتيجة للنسبة الكبيرة للارتباط غير النوعي للـ FMISO في النسيج، الذي يدل خطأً على نقص الأكسجين، جرت محاولات مبكرة لاستخلاص موسطات حركية من مجموعة متعاقبة زمنياً من صور الـ PET. فقد كان الاعتقاد السائد هو أن الارتباط النوعي يمكن أن يحجب مكون الارتباط النوعي المسؤول عن تراكم القائفة، ولذا تترابط مباشرة مع المحتوى من الأكسجين. وكانت الفرضية أن نموذج الحجرة يمكن أن يوفر مزايا لتمييز الارتباط النوعي من الارتباط غير النوعي<sup>(28)</sup>. وقد اشتق نموذج الحجرة<sup>(29)</sup> من صورة فيزيولوجية نمذجت المسارات الحيوية المختلفة للقائفة في النسيج، ومنها الامتصاص والاحتباس والغسيل، وطرائق جزيئات القائفة المعدلة كيميائياً في النسيج (الشكل 14-3). وعُرفَ موسط، يسمى  $K_A$ ، يحدّد وتيرة أسر الـ FMISO المستقلّب. ويمكن لهذا الموسط أن يتناسب مباشرة مع تركيز الأكسجين في النسيج. وبعد إنجاز التحليل كاملاً، نتج عن العمل أن نسب النسيج إلى الدم تترابط جيداً مع  $K_A$ . وكان ذلك مثالا لمرضى بشري مصاب بسرطان حرشفية الخلايا في قاعدة اللسان تحقق لديه الترابط الآتي:  $T: B = 3.73 + 1.07 \cdot \log_{10}(K_A)$ ، وهذا يوحي بأنه يمكن استعمال النسبة  $T: B$  للدلالة على تركيز الأكسجين في النسيج. ونقدم في الشكل 14-4 نتائج مقارنة نسب  $T: B$  والـ  $K_A$  في بيانات حديثة من مرضى سرطان رئة غير صغير الخلايا على أساس الفوكسل<sup>(30)</sup>. وقد استُعملت أداة نمذجة الحراك الدوائي (VOXULUS) التي طورتها شركة بحوث فيليبس من أجل الاسترجاع (Regression) اللاخطي باستعمال خوارزمية ليفنبرغ - ماركواردت (Levenberg-Marquardt) مع أوزان خطية لتقدير موسطات النموذج الحرة لنموذج كاسياري (Casciari) (الشكل 14-3).

لقد مكّن تنفيذ الحلول التحليلية للمعادلات التفاضلية المقترنة بنموذج كاسياري من معالجة أكثر من 50 فوكسل في الثانية على حاسوب شخصي عادي. ويوحي مخطط النقاط المتناثرة بأن العلاقة السابقة قد لا تكون دائماً تمثيلاً دقيقاً لتوتيرة الأسر، ومن ثم لنقص الأكسجين. وبالتصميم، يستطيع النموذج الحركي التمييز بين الارتباط النوعي وغير النوعي، وقد يكون ذلك متطلباً أساسياً للتحديد الكمي الدقيق لنقص الأكسجين



لأن زوال القائفة يكون بطيئاً نسبياً، ويمكن للقائفة الحرة الموازنة بالدم الوعائي أن تكون دائماً موجودة في النسيج مدة تصل حتى أربع ساعات بعد الحقن.



الشكل 14-3: نموذج حجرة لوتيرقي نقل وتفاعل الـ FMISO في النسيج.  $F$  هو وتيرة تدفق القائفة في الدم، و  $C_p$  وتيرة تدفقها في النسيج وفيها بين الأنسجة. ويجدد  $F$  أيضاً إعادة الـ FMISO المستقلب إلى الدم. ويشير الإطار المقطع إلى الحجرة التي تنتمي إلى الخلية. و  $\alpha$  هي نسبة التفريع بين مستقبلات الـ FMISO المأسورة والمغسولة. و  $\alpha \cdot K_A$  هو وتيرة القائفة المأسورة في النسيج.

### 2.3 تكاثر الخلايا

ثمة تاريخ غني لنمذجة حركية النيوكليوزيد التي تدل على تركيب الدنا. يُضمّن الثيميدين في الدنا بمسار إنقاذ (Salvage Pathway)، لا بطريقة الابتداء من الصفر، ويزداد تركيب الدنا من الثيميدين كثيراً أثناء طور التركيب المبكر  $S^{14}$ . وتقوم طريقة نمذجة استقلاب ثيميدين الكربون<sup>11</sup> على العمل الرائد لكليفير<sup>(31)</sup> (Cleaver). يمتزج نيوكليوديز الثيميدين من كل من المصادر الداخلية والخارجية بحرية ضمن حوض أسلاف الدنا الموجودة داخل الخلايا، ولذا يمكن التنبؤ باستعماله النسبي اعتماداً على تركيز الثيميدين خارج الخلايا<sup>(32)</sup>. وإذا لم يكن ثمة نقص في الأسلاف، فإن معدل تركيب الدنا يعتمد على الحالة التكاثرية للنسيج، وليس على تركيز الأسلاف. ويمثل تدفق النيوكليوتيدات عبر حوض الأسلاف وإلى الدنا معدل التركيب.

ويتفكك الثيميدين في الجسم بسرعة بواسطة فوسفوريلاز (Phosphorylase) الثيميدين إلى حمض البيريميدين (Pyrimidine) النووي والثيمين والديأوكسيريبوز

(Deoxyribose). لذا، وبرغم أن نسبة الامتصاص البسيطة SUV سهلة الحساب للصور المشتقة من ثيميدين الكربون<sup>11</sup>، فإنها تؤدي إلى انحياز كبير في تقدير التدفق في الدنا لأنها تُحَقَّق في احتساب المستوى الهائل من المسقَّلات الموجودة في البلازما والنسيج. وباستعمال منحنيات الأنشطة والزمن المحصَّلة من عينات الدم، يمكن تقدير المتوسطات الحركية باستمثال التوافق بين النموذج وأنشطة امتصاص النسيج الزمنية المقاسة بال PET الحركي وتحليل عينات الدم من أجل المسقَّلات المشعة<sup>(33)</sup> <sup>(35)</sup>. ونظراً إلى أن صور ال PET تكامل النشاط الإشعاعي برمته في منطقة معينة، فإن المسقَّلات الموسومة تؤثر في التفسير الكمي لصور الثيميدين الموسوم الذي يتقوض بسرعة داخل الجسم الحي. وفي تصوير الأورام، لا ينجح طرح خلفية المسقَّلات المقدر من نسيج مرجعي، لأنه لا يوجد نسيج ذو خواص مشابهة بقدر كاف. ولتجاوز ذلك، جرى تطوير نموذج مفصل<sup>(33)(34)</sup> يأخذ في الحسبان كلا من الثيميدين والمسقَّلات باستعمال بيانات محصلة من تحليل الدم. واستُعملت دراسات على الحيوانات للتحقق من مقدرة هذا النموذج على التنبؤ بالسلوك الزمني لتضمين ثيميدين الكربون<sup>11</sup> في الدنا. وقد بينت المحاكاة ودراسات الحيوانات أن هذا التحليل يوفر قيماً موثوقة لثابت شبه الوتيرة (Pseudo-Rate Constant) لتدفق الدنا<sup>(36)</sup>. وقد بيَّنت نتائج أولية لاستعمال حقنة  $[^{11}\text{C}]\text{-CO}_2$  منفصلة لإجراء قياس مستقل لحركيات المسقَّلات المنتشرة تلك أن تحليل الحجرة صحَّح خلفية المسقَّلات في الدماغ وعزل تأثيرات النقل والأسر في تركيب الدنا في الورم<sup>(21)</sup>.

وتحتوي صور ال PET للتكاثر الخلوي معلومات فريدة ومفيدة عيادياً. على سبيل المثال، قارَن إيرِي<sup>(21)</sup> Eary بين ال PET مع ثيميدين الكربون<sup>11</sup> وال FDG، وال MRI ووجد أن الثيميدين أبدى امتصاصاً مختلفاً في نصف المرضى تقريباً، وهذا ما يشير إلى الحصول على معلومات مختلفة. وبيَّنت صور ورم الدماغ بالثيميدين نتائج واعدة ومقدرة على تمييز الورم النشط من مفاعيل إعاقه كانت أفضل من نتائج ال FDG. واستُعمل الثيميدين أيضاً لتصوير الأورام اللحمية وسرطان الرئة الصغير الخلية، ولمراقبة الاستجابة للعلاج الشعاعي<sup>(20)</sup>. وبعد المعالجة الناجحة، كان التناقص النسبي في الثيميدين أكبر منه في ال FDG، وهذا يوحي بأن الثيميدين يمكن أن يكون مفيداً في قياس الاستجابة المبكرة.

واستُعمل الثيميدين -2- كربون<sup>11</sup> أيضاً لتقييم الاستجابة لعوامل جديدة

مضادة للسرطان ولإثبات آليات عملها. على سبيل المثال، استُعمل التصوير في دراسة قصيرة لمرضى يتناولون مثبطات تجريبية من سينتاز الثيميديلات TS، وهو الإنزيم الذي يوفّر نيوكليوتيدات الثيميدين عبر مسار جديد. وهذه العقاقير، الممثلة بالفلوروراسيل 5-، تسد المسار الجديد وتزيد من الحاجة إلى الاستعمال من قبل مسار الإنقاذ. ويجب أن تزيد الصور من احتباس الثيميدين في الأورام بعد حقن مثبطات تجريبية مقارنة بدراسة قبل العقار<sup>(22)</sup>. ويمكن للثيميدين أن يكون مفيداً على وجه الخصوص في تقييم الاستجابة للعلاج المناعي التجريبي حيث يمكن للحاجة الكبيرة إلى الطاقة أثناء الاستجابة المناعية أن تؤدي إلى إرباك صور ال FDG.

أما المنشورات عن التحليل الكمي لصور ال FLT فهي أقل تقدماً. وقد ركّزت الدراسات الأولى التي أُجريت على البشر الاهتمام في بيانات ال SUV من ال FLT-PET، والترابطات مع الدليل<sup>(37)</sup> Ki-67. لكن نظراً إلى مزايا نمذجة الحجرة الكاملة التي وُثقت للثيميدين - كربون 11، ثمة حاجة ماسة إلى تحليل أكثر تفصيلاً لحركيات التوزّع الحيوي لل FLT. وقد طوّر موزي Muzi وزملاؤه<sup>(38)</sup> وقيموا طريقة تقوم على التشابه بين الكيمياء الحيوية لل FLT والثيميدين. يقيس النموذج احتباس مونوفوسفات ال FLT الذي تولده فسفنة (Phosphorylation) ال FLT بكيناز الثيميدين 1، وهو الإنزيم الأولي في مسار الإنقاذ. ويفترض هذا النموذج تركيباً حيوياً مستقراً وتضميناً للنيوكليوتيدات في الدنا لأن نيوكليوتيدات ال FLT لا تُضمّن في بوليمر الدنا، وذلك خلافاً للثيميدين الأصلي. ويفرض هذا التحليل أيضاً التوازن بين مستويات النيوكليوزيد في النسيج والبلازما، وأن الوتائر النسبية لفسفنة ال FLT والثيميدين يمكن أن تُقرب بتحليل مباشر في عينات خارج الجسم الحي. ويتطابق النموذج الناتج ذو المكونين بيانات التصوير الديناميكي المحصلة على مدى 120 دقيقة ومنحني الدم المصحح بالمستقلبات. وقد استطاع هذا النموذج تمييز تدفق ال FLT من انتقال ال FLT. ووصفت مقالة مقارنة أداء النموذج لبيانات مرضى بسرطان الرئة<sup>(39)</sup>. وحُدّدت في هذه المقالة ثوابت التدفق لفسفنة ال FLT في الورم ونقي العظام (تدفق شديد) والعضلات (تدفق ضعيف) في مجموعة من 17 مريضاً 18 وورماً، وقورنت بتحليل للتكاثر خارج الجسم الحي، وهو دليل ال Ki-67. وقورنت نتائج نموذج الحجرة أيضاً بقياسات بسيطة مستقلة عن النموذج لامتصاص ال FLT. ويؤدي هذا التحليل إلى تقديرات موثوقة لثابت تدفق ال FLT الذي ترابط مع قياسات خارج الجسم الحي لتكاثر الورم ونقي العظام والعضلات.

وكان الترابط مع الـ SUV أضعف كثيراً، مؤكداً مفهوم أن المتوسطات الكيميائية الحيوية الناتجة عن التصوير التي هي أكثر تفصيلاً وأكثر فائدة. لكن ثمة حاجة إلى مزيد من المقارنات المباشرة لتحديد صحة استعمال تدفق الـ FLT في مكان تدفق الـ الثيميدين، وهو المعيار المعتمد لتصوير التكاثر الخلوي. إن هذا العمل يحتاج إلى دراسات تصوير متعددة باستعمال ثيميدين الكربون 11 والـ  $[^{18}\text{F}]$ -FLT، ويجب أن تشمل على أورام في مجموعة من الأنسجة، وأن تقيّم الأورام التي تتم معالجتها.

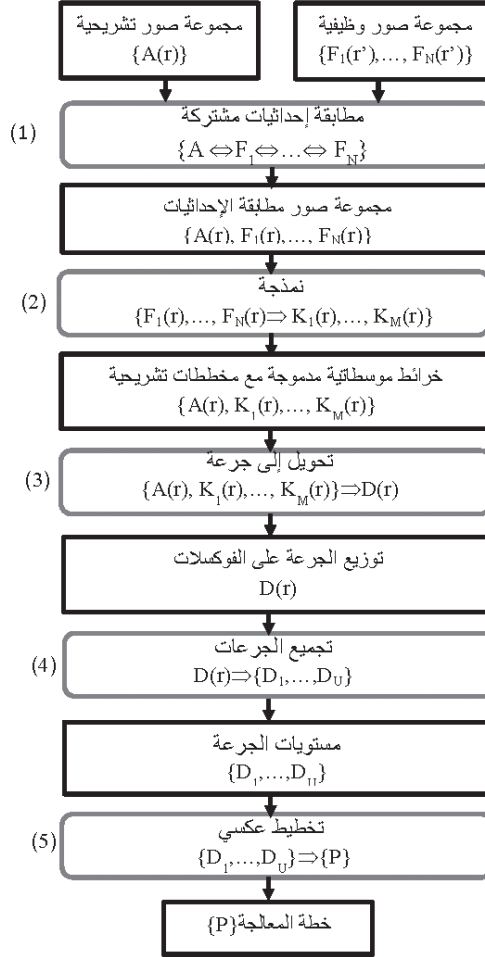
#### 4. تحديد المعالجة

بعد التحديد الكمي لعلامات الورم ذات الصلة بالمعالجة، تجب ترجمتها إلى وصفة لجرعة أمثلية. إلا أن تلك الترجمة تقترن بمشكلتين رئيسيتين. أولاً، تصف الصور الموسطانية بأنها عالية الضجيج إلى حد ما. وهذا يعود إلى أنها مقدرة من مجموعة من صور الـ PET التي تحتوي على مستوى عالٍ من الضجيج. وليس من المفاجئ أن تحتوي المخططات الموسطانية الموافقة لها على مستويات من الضجيج تساوي 10-20%. لذا فإن الترجمة المباشرة لتلك المتوسطات إلى جرعة سوف تعطي مستويات من الضجيج ماثلة أو أكبر في الجرعة الموصوفة. وهذا الضجيج الإضافي لا يُطيل عملية التخطيط العكسي فقط، بل يمكن أن يعطي موسطات معالجة دون أمثلية. يُضاف إلى ذلك أن المتوسطات الفيزيولوجية والجزئية ليست متناسبة مباشرة مع جرعة المعالجة، وهذا يعظم قتل الخلايا. وقد اقترح يانغ (Yang) وكسينغ (Xing) مؤخراً إطار عمل نظري<sup>(40)</sup> يربط بين المتوسطات الشعاعية الحيوية، مثل كثافة الكلونوجين (Clonogen)، والحساسية للأشعة ووتيرة تكاثر الخلايا، وبين الجرعة. وعرفاً احتمال التحكم في الورم (Tumor Control Probability) (TCP) باستعمال النموذج التربيعي الخطي<sup>(41)</sup> (Linear-Quadratic Model) لتمثيل بقاء كلونوجين الورم. ثم تُشتق الجرعة من تعظيم الاحتمال ضمن قيد إبقاء الجرعة المتكاملة المقدمة إلى الورم ثابتة. وتُمكن العودة إلى مقالتهما للاطلاع على مزيد من التفاصيل.

وإحدى الوسائل الملائمة لتقليص الضجيج هي التجميع في فئات، مثلاً استعمال مصنّف ذي k فئة<sup>(42)</sup>. توفر النمذجة عادة مستويات ثقة للجرعة إضافة إلى مستويات الضجيج. ويتكيف عدد الفئات مثالياً مع المحتوى من الضجيج وحيز الجرعة في الهدف. ويمكن عموماً تمييز مستويين أو فئتين للجرعة في البيئة عالية الضجيج إذا كان فرق ممثلات الفئات  $\Delta S$  أكبر بخمس مرات على الأقل من

الضجيج الممثل بالتشتت المعياري  $\sigma_s$ . وتقوم هذه الفرضية على نموذج كشف الصورة الذي ينص على معيار مشابه للكشف الموثوق لجسم متجانس ضمن خلفية عالية الضجيج، وتحديد أن نسبة فرق الإشارة والضجيج يجب أن تكون أكبر من 5، أي  $\Delta S/\sigma_s \geq 5$ . حينئذ يمكن تحديد عدد فئات الجرعة بالآتي:

$$\#clusters = \frac{D_{max} - D_{min}}{\delta \cdot \sigma_D}$$

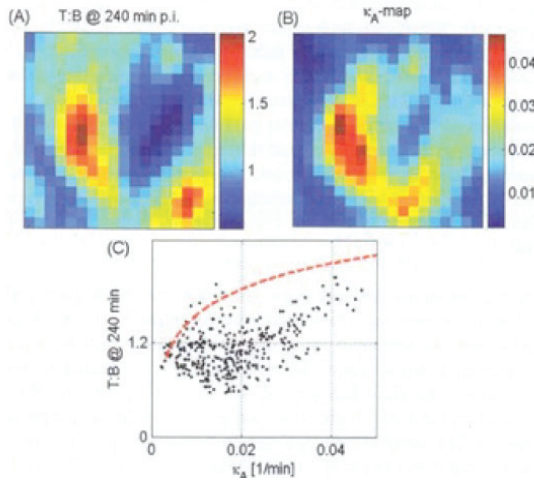


الشكل 14-4: مخطط الخوارزمية الانسيابي. تشير الأرقام إلى خطوات العملية الموصوفة في النص.

حيث  $D_{max, min}$  هما الجرعة العظمى والصغرى لمنطقة الورم، و  $\sigma_D$  هو مستوى الثقة أو التشتت المعياري للجرعة، و  $\delta$  هو ثابت قيمته تساوي 5 أو أكثر تبعاً لمعايير التصوير المذكور آنفاً.

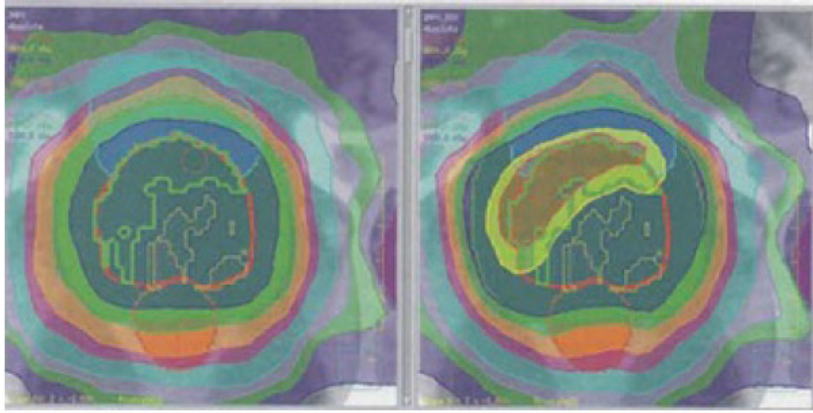
لتقييم هذه الطريقة، نُفذت الخوارزمية المبينة في الشكل 14-5 بوصفها برنامجاً مستقلاً إضافياً ('BioGuide') في منصة تخطيط المعالجة بيناكل<sup>3</sup> (Philips Medical Systems, Milpitas, CA, USA). وهي تتألف من الخطوات الرئيسية الآتية:

- (1) مطابقة مجموعات بيانات الصور التشريحية والوظيفية.
- (2) نمذجة حركية لموسطات المرض أو الموسطات الجزئية اعتماداً على المعلومات الوظيفية المقدمة لتكوين خرائط موسطائية ثلاثية الأبعاد.
- (3) ترجمة موسطات المرض أو الموسطات الجزئية إلى توزع جرعة قائم على الفوكسلات لمنطقة الورم، وجرعة خفيفة للأعضاء المعرضة للخطر.
- (4) تصنيف توزعات الجرعة إلى مناطق ورم جزئية معقولة. لا مفر هنا من تفاعل شخص مختص لمراجعة وتصحيح الجرعات المولدة آلياً للورم والأعضاء المعرضة للخطر.



الشكل 14-5: (A) النسبة T:B بعد 240 دقيقة من حقن القائية. (B) مخطط موسطائي لثابت وتيرة  $K_A$  لنفس المنطقة. وأبقي الوسط  $\alpha$  ثابتاً عند القيمة 0.36 وفقاً لما اقترح في النموذج<sup>(28)</sup>. (C) مخطط البعثة لـ T:B مقابل  $K_A$  لبيانات سرطان رئة (النقاط السوداء) والترابط اللذين افترضهما كاسياري<sup>(28)</sup> (الخط الأحمر المتقطع). (اقتبسست البيانات بعد موافقة الدكتور إشممان S. M. Eshmann، جامعة توينغين).

وبعد تحديد مناطق الورم الجزئية والأعضاء المعرضة للخطر وتخصيص مستويات الجرعات المناسبة، يمكن تنفيذ التخطيط العكسي (الخطوة 5) لتوليد مستويات المعالجة. لقد أُجريت دراسة جدوى لورم بروتونات يتصف بمقاومة غير متجانسة للأشعة بهدف اختبار الطريقة. وأعطت الخوارزمية منطقتين متميزتين: وُصفت جرعة أعلى بـ 20% للمنطقة ذات مقاومة الأشعة العالية من تلك التي وصفت لبقية منطقة الورم. وقارنت الدراسة خطة معالجة معتمدة بدراسة متكيفة مع مقاومة الأشعة في مناطق جزئية من الورم. ويُري الشكل 14-6 نتيجة المقارنة.



الشكل 14-6: خطة بروتونات معيارية من دون زيادة الجرعة (اليسار) ومع زيادتها (اليمن) في منطقة جزئية من الورم مقاومة للأشعة. وقد حُدّد حجم الورم باللون الأحمر. ولوّنت منطقة الورم الجزئية المقاومة للأشعة باللون الأخضر (رُسمت الخطوط الكفافية في اليسار واليمين).

### الخلاصة

يُعدُّ نقص الأكسجين في الورم وتكاثر خلاياه موسطين هامين يمكن أن يسمحا بتوصيف مقاومة الورم للأشعة واستجابته للمعالجة الشعاعية. والقياس الدقيق لهذين الموسطين ضروري من أجل استعمال هذه المعلومات الجديدة على نحو أمثل في تحديد المعالجة. وتنطوي النمذجة الحركية على إمكان توفير مستوى الدقة المطلوبة. وقد جرت آنفاً مناقشة كيفية استخلاص بديل لمحتوى الأكسجين في الأورام الفقيرة بالأكسجين، وتكاثر الخلايا من مجموعة من صور PET متعاقبة باستعمال مادتي FMISO و FLT. وجرى أيضاً تقديم طريقة لكيفية استعمال هذه المعلومات لتحسين تحديد المعالجة والتمكين من تفصيل توزيع الجرعة على منطقة الورم.

وسوف يؤدي تصوير وقياس العلامات الجزيئية دوراً جوهرياً في تخطيط المعالجة الشعاعية في المستقبل. وثمة تكنولوجيات بازغة سوف تمكن من معالجة الصور الجزيئية الكمية والتعامل معها في جناح المعالجة الشعاعية، وتسهّل الاستعمال العيادي لتلك التكنولوجيات. وبالتأكيد، ثمة حاجة إلى مزيد من الممارسة العيادية قبل اعتبار المعالجة الشعاعية الموجهة بالتصوير الجزيئي واقعاً طبيّاً.

### كلمة شكر

جرى دعم برنامج تصوير السرطان بال PET في جامعة واشنطن بكرم بالمنحة (P01 CA42045) من معهد السرطان القومي، والمنحة (S10 RR17229).

### المراجع

1. G. J. Kelloff, J. M. Hoffman, B. Johnson et al., Progress and promise of FDG-PET imaging for cancer management and oncologic drug development, *Clin Cancer Res* 11 (8), 2785-808 (2005).
2. H. Van Tinteren, O. F. Hoekstra, F. F. Smit et al., Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial, *Lancet* 359 (9315), 1388-93 (2002).
3. S. S. Gambhir, J. Czernin, J. Schwimmer, et al., A tabulated summary of the FDG PET literature, *J Nucl Med*. 43 (5 Suppl), 1S-93S (2001).
4. N. E. Avril, W. A. Weber, Monitoring response to treatment in patients utilizing PET, *Radiol Clin N Am* 43, 189-204 (2005).
5. J. D. Schwarz, M. Bader, L. Jenicke et al., Early prediction of response to chemotherapy in metastatic breast cancer using sequential  $^{18}\text{F}$ -FDG PET, *J Nucl Med* 46 (7), 1144-1150 (2005).
6. S. Webb, *Contemporary JMRT-Developing physics and clinical implementation*, (IOP Publishing Ltd, Bristol, 2005).
7. C. C. Ling, J. Humm, S. Larson et al., Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality, *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 47 (3), 551-560 (2000).



8. K. S. Tralins, J. G. Douglas, K. J. Stelzer et al., Volumetric analysis of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET in glioblastoma multiforme: Prognostic information and possible role in definition of target volumes in radiation dose escalation, *J Nucl Med* 43 (12), 1667-1673 (2002).
9. Y. Seppenwoolde, M. Engelsman, K. De Jaeger, et al., Optimizing radiation treatment plans for lung cancer using lung perfusion information, *Radiotherapy and Oncology* 63, 165-177 (2002).
10. M. Alber, F. Paulsen, S. M. Eschmann et al., On biologically conformal boost dose optimization, *Phys Med Biol* 48, N31-N35 (2003).
11. S. K. Das, M. M. Miffton, S. Zhou et al., Feasibility of optimizing the dose distribution in lung tumors using fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and single photon emission computed tomography guided dose prescriptions, *Med Phys* 31 (6), 1452-1461 (2004).
12. D. Hanahan, R. A. Weinberg, The hallmarks of cancer, *Cell* 100, 57-70 (2000).
13. C. Van de Wiele, C. Lahorte, W. Oyen et al., Nuclear medicine imaging to predict response to radiotherapy: A review, *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 55 (1), 5-15 (2003).
14. D. A. Mankoff, A. F. Shields, K. A. Krohn, PET imaging of cellular proliferation, *Radiol Clin N Amer* 43, 153-167 (2005).
15. R. H. Thomlinson, and L. H. Gray, The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy, *Brit J Cancer* 9, 537-549 (1955).
16. R. M. Sutherland, G. F. Whitmore, K. A. Krohn, in: *Prediction of Tumor Treatment Response*, edited by J. D. Chapman et al., 307-316 (Pergamon Press, New York, 1989).
17. J. G. Rajendran, and K. A. Krohn, Imaging hypoxia and angiogenesis in tumors, *Radiol Clin N Amer* 43, 169-187 (2005).
18. R. B. Livingston, and J. S. Hart, The clinical applications of cell kinetics in cancer therapy, *Ann Rev Toxicol* 17, 529-543 (1997).
19. D. Christman, E. J. Crawford, M. Friedkin et al., Detection of DNA synthesis in intact organisms with positron-emitting methyl-[C-11]-thymidine, *Proc Natl Acad Sci USA* 69, 988-992 (1972).
20. A. F. Shields, D. A. Mankoff, J. M. Link et al., Carbon-11-

thymidine and FDG to measure therapy response, *J Nucl Med* 39, 1757-1762 (1998).

21. J. F. Eary, D. A. Mankoff, A. M. Spence et al., 2-[<sup>11</sup>C]thymidine positron emission tomography of malignant brain tumors, *Cancer Res* 59, 615-621 (1999).

22. P. Wells, E. Aboagye, R. N. Gunn et al., 2-[<sup>11</sup>C]thymidine positron emission tomography as an indicator of thymidylate synthase inhibition in patients treated with AG337, *J Natl Cancer Inst* 95, 675-682 (2003).

23. A. F. Shields, J. R. Grierson, S. M. Kozawa et al., Development of labeled thymidine analogs for imaging tumor proliferation, *Nucl Med Biol* 23, 17-22 (1996).

24. A. F. Shields, J. R. Grierson, B. M. Dohmen et al., Imaging proliferation in vivo with [<sup>18</sup>F]FLT and positron emission tomography, *Nature Med* 4, 1334-1336 (1998).

25. R. N. Wagner, Jr., Molecular nuclear medicine: The best kept secret in medicine, *J Nucl Med Newslines* 38, 15N-47N (1997).

26. W. J. Koh, J. S. Rasey, M. L. Evans et al., Imaging of hypoxia in human tumors with [<sup>18</sup>F]FMISO, *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 22(1), 199-212 (1992).

27. J. G. Rajendran, D. C. Wilson, E. U. Conrad et al., [<sup>18</sup>F]FMISO and [<sup>18</sup>F]FDG-PET imaging in soft tissue sarcomas: correlation of hypoxia, metabolism and VEGF expression, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30, 695-704 (2003).

28. J. J. Casciari, M. M. Graham, J. S. Rasey et al., A modeling approach for quantifying tumor hypoxia with [<sup>18</sup>F]fluoromisonidazole PET time-activity data, *Med Phys* 22 (7), 1127-1139 (1995).

29. S. Huang, M. E. Phelps, in: *Positron emission tomography and autoradiography - Principles and applications for the brain and heart*, edited by M. E. Phelps, J. C. Mazziotta, and H. R. Schelbert, 287-346 (Raven Press, New York, 1986).

30. S. M. Eschmann, F. Paulsen, M. Reimold et al., Prognostic impact of hypoxia-imaging with <sup>18</sup>F-Misonidazole-PET in non-small cell lung cancer and head-and-neck cancer prior to radiotherapy, *J Nucl Med* 46, 253-260 (2005).

31. J. E. Cleaver, Thymidine metabolism and cell kinetics, *Frontiers Biol* 6, 43-100 (1967).

32. A. F. Shields, D. V. Coonrod, R. C. Quackenbush et al., Cellular sources of thymidine nucleotides: Studies for PET, *J Nucl Med* 28, 1435-1440 (1987).
33. D. A. Mankoff, A. F. Shields, M. M. Graham et al., Kinetic analysis of 2-[carbon-11]-thymidine PET imaging studies: compartmental model and mathematical analysis, *J Nucl Med* 39, 1043-1055 (1998).
34. J. M. Wells, D. A. Mankoff, M. Muzi et al., Kinetic analysis of [2-<sup>11</sup>C]thymidine PET imaging studies of malignant brain tumors: compartmental model investigation and mathematical analysis, *Molec Imaging* 1, 151-159 (2002).
35. P. Wells, R. N. Gunn, M. Alison et al., Assessment of proliferation in vivo using [2-<sup>11</sup>C]thymidine positron emission tomography in advanced intra-abdominal malignancies, *Cancer Res* 62, 5298-5702 (2002).
36. D. A. Mankoff, A. F. Shields, J. M. Link et al., Kinetic analysis of [2-<sup>11</sup>C]thymidine PET imaging studies: Validation studies, *J Nucl Med* 40, 614-624 (1999).
37. H. Vesselle, J. Grierson, M. Muzi et al., In vivo validation of 3'-deoxy-3'-[<sup>18</sup>F]fluoro-thymidine ([<sup>18</sup>F]FLT) as a proliferation imaging tracer in humans: correlation of [<sup>18</sup>F]FLT uptake by positron emission tomography with Ki-67 immunohistochemistry and flow cytometry in human lung tumors, *Clin Cancer Res* 8, 3315-3323 (2002).
38. M. Muzi, D. A. Mankoff, J. R. Grierson et al., Kinetic modeling of 3'-deoxy-3'-fluoro-thymidine in somatic tumors: mathematical studies, *J Nucl Med* 46, 371-380 (2005).
39. M. Muzi, H. Vesselle, J. R. Grierson et al., Kinetic analysis of 3'-deoxy-3'-fluoro-thymidine PET studies: validation in patients with lung cancer, *J Nucl Med* 46, 274-282 (2005).
40. Y. Yang, L. Xing, Towards biologically conformal radiation therapy (BCRT): Selective IMRT dose escalation under guidance of spatial biology distribution, *Med Phys* 32 (6), 1473-1483 (2005).
41. M. C. Joiner, S. M. Bentzen, in: *Basic clinical radiobiology*, G. G. Steel (ed.), 120-134, (Oxford University Press, New York, 2002).
42. R. O. Duda, P. E. Hart, *Pattern classification and scene analysis* (Wiley and Sons, New York, 1973).

# الجزء IV الطب الجزيئي



## الفصل الخامس عشر

### الطب الجزيئي ثورة في الرعاية الصحية

هانس هوفشترات

شركة بحوث فيليبس، آيندهوفن، هولندا

Hans Hofstraat

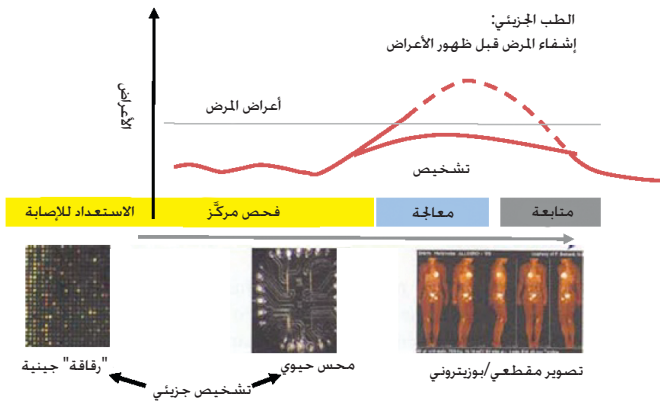
*Philips Research, Eindhoven, The Netherlands*

#### ملخص

سوف يكون للطب الجزيئي القائم على خصائص المرض الجزيئية، المستخلصة من التقدم الأخير في فهم الجينوم البشري ووظائفه، مفعول ثوري في الرعاية الصحية. وسوف تحتل الرعاية الصحية الوقائية والمشخصة موقعا متزايد الأهمية في الممارسة الطبية الحالية التي ما زال يهيمن عليها التشخيص والمعالجة القائمين على الأعراض. أما عناصر التغير الجوهري الطبيعي في الرعاية الصحية الجزيئية فهي معالجة المرض المبكرة الفعالة والناجعة مع أعراض جانبية أصغر، ومتابعة أعلى كفاءة فيما بعد المعالجة. وينطوي الطب الجزيئي على مكون تكنولوجي شديد الأهمية. فالتكنولوجيا جيتان الرئيسيتان الفاعلتان فيه هما التصوير الجزيئي الذي يتم بتحديد موضع المرض واتساعه داخل الجسم الحي للمريض، والتشخيص الجزيئي القائم على كشف واسمات حيوية (Biomarker) خارج الجسم الحي في عينات تُؤخذ من المريض، وهي دم عادة. وسوف نستقضي كلا التكنولوجيتين وتطبيقاتهما المتكاملة في "دورة رعاية" (Care Cycle) المرض.

## 1. تقديم

تفتح التطورات الحديثة في بحوث الجينوم البشري الباب أمام أسس جديدة في ممارسة الطب تُعد بتغيير الرعاية الصحية. فالطب «الجزئي» المشخص، واستعمال التشخيص بمساعدة الواسمات القائم على الاختبارات خارج الجسم الحي، والتصوير الهادف للجسم الحي، وتخطيط المعالجة، والمعالجة الهادفة المتكيفة مع خصائص الفرد الجزيئية سوف تؤثر جميعها في طريقة تطوير العقاقير وممارسة الطب<sup>(1)(2)</sup>. يُضاف إلى ذلك أن رعاية المريض سوف تتطور من خلال استعمال طرائق مبتكرة، مثل تحديد القابلية الجزيئية للإصابة بالمرض، وفحص الأفراد الأكثر عرضة للخطر، وذلك باستغلال الواسمات الحيوية التشخيصية والتنبئية والدوائية والوراثية والرقابية. ومع أن ثمة تحديات عديدة يجب التصدي لها لجعل الطب المشخص حقيقة، فإن هذا النهج سوف يستعيز عن طب التجربة والخطأ الشائع بطب قائم على الدليل (انظر الشكل 1-15). أما خصائص الطب الجزئي فهي: تشخيص سريع مبكر، وتنبؤ أفضل، وعلاج مفصل ذو كفاءة أعلى وأعراض جانبية أقل مقارنة بآخر ما توصل إليه. وأساس هذه الثورة هو النمو الانفجاري في معرفة بنية الجينوم البشري، وترجمته إلى عناصر وظيفية، هي البروتينات. ومفتاح استعمال الطب القائم على الدليل هو توافر التجهيزات الطبية المتطورة، خاصة من أجل التشخيص داخل وخارج الجسم الحي، ولدعم المعالجة، وتكنولوجيا المعلومات المتقدمة بغية إدماج سيل البيانات المتعددة المعقدة المولدة، وذلك دعماً لاتخاذ القرار الطبي.



الشكل 1-15: بالتشخيص والتصوير الجزيئيين والمعالجة سوف تتغير الممارسة الراهنة للرعاية الصحية.

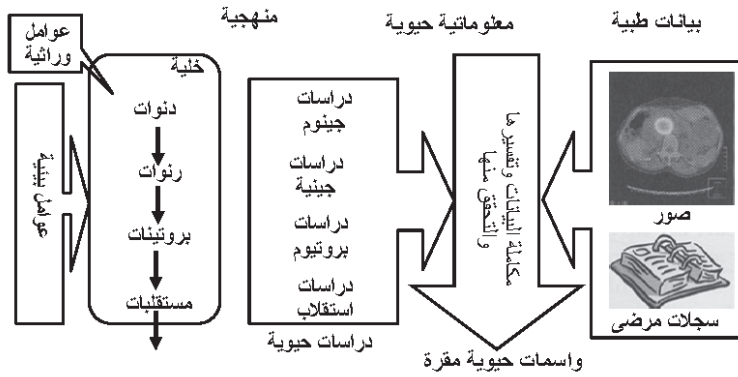
## 2. البيولوجيا النظامية وواسماتها الحيوية

ما زالت الخطوة التالية، المتمثلة بتحديد الصلة بين معرفة دورة الترجمة الجزيئية، وبدء معالجة المرض وتطويرها، شديدة التعقيد. فهي تقوم على رؤية التركيب الجيني للفرد المحدد بعوامل وراثية في المقام الأول، والمتضمن في الدنا، والمُصاغ بالرنا على شكل بروتينات، وهي الجزيئات الفعالة في جميع العمليات الحيوية الرئيسية التي تحصل في الخلايا والأنسجة والأعضاء البشرية. وقد أدت التطورات التكنولوجية إلى توضيح البنية الجينية لكثير من الأجناس، ومنها البشر، وذلك من خلال مشروع الجينوم البشري الطموح. ومن ناحية أخرى، تستمر الجهود لتحديد أنماط للرنا (سجل جيني (Transcriptome))، وتكوين فكرة عن حيز البروتينات الموجودة (سجل بروتيني أو بروتيوم (Proteome))، وهذه مهمة ما زالت شديدة الصعوبة. لكن معرفة الجينوم والبروتيوم ليست كافية بحد ذاتها. فمعرفة وظائف وتأثير البروتين ومفعولها في تكاثر الخلايا وتفاعلاتها وتحولاتها تمثل الصعوبة الرئيسية في "البيولوجيا النظامية". ففي البيولوجيا النظامية، أو البيولوجيا التكاملية، يحاول المرء إدماج جميع المعلومات المتوافرة من الجينوم والبروتيوم والعمليات الاستقلابية في خلايانا وأعضائنا (السجل الاستقلابي) في مسعى لفهم العمليات العويصة التي تحكم الجسم البشري، وتوفير الأساس لفهم أصول الأمراض. ولتحقيق الربط مع المرض، ليس كافياً أن يحصل تحديد البنى الجينية الرئيسية. يُضاف إلى ذلك أنه علينا معرفة مفاعيل العوامل البيئية، مثل تأثير التغذية ونمط المعيشة والمحيط والضغط... إلخ. ويمكن أن يكون لهذه العوامل الخارجية تأثيرات جوهرية في بنية الجينوم (مثلاً تعديل الدنا بالميثلة، أو بالتعديل اللاجيني (Epigenetic))، وهي سوف تُترجم إلى البروتيوم. وفهم هذه العوامل ضروري على وجه الخصوص لوضع اليد فعلاً على أصول معظم الأمراض، والتمكّن من وصف العلاج الشافي لها.

وفي مسعى للوصول إلى هذا الهدف، من الممكن ربط ثروة المعلومات المتوافرة من عينات المرضى (معلومات من أنسجة سليمة ومريضة تتألف عموماً من دنوات ورنوات وبروتينات ومستقلبات)، والمعلومات الطبية، بغية تحديد الواسمات الحيوية المميزة لمرض معين، والتي يمكن استعمالها للتشخيص المبكر. ويمكن اكتشاف الواسمات الحيوية تلك في سوائل الجسم، مثل الدم أو المصل، وتحديد بطرائق تشخيص خارج الجسم الحي، وفي الأنسجة والأعضاء، لتوفير حوامل لمواد التباين المستهدفة التي يمكن أن تُرى في الجسم الحي باستعمال تجهيزات التصوير المتطورة. ويمكن استعمال واسمات



حيوية معينة للتشخيص المبكر ومراقبة الأمراض، ولتسريع عملية اكتشاف الدواء وتطويره أيضاً: باستعمال الواسمات الحيوية مؤشرات أداء في التجارب الطبية يمكن كشف فعالية الدواء (وسُمّيته وغير ذلك من التأثيرات الجانبية) على نحو أبكر كثيراً مما يمكن تحقيقه في الممارسة العيادية الشائعة، وذلك اعتماداً على معدل البقاء على قيد الحياة (Survival Rate). ويمكن مفتاح تفسير البيانات هذا والتصدي لصعوبات التحليل في ربط المعلومات الجزئية الغنية مع بيانات المريض الشحيحة نسبياً والمعقدة بسبب تنوعها الحيوي المتأصل. وهنا، تؤدي المعلوماتية الحيوية دوراً مركزياً. يُرى الشكل 15-2 مخططاً صندوقياً لهذه العملية المعقدة. إن الهدف الرئيسي للعملية هو تحديد واسمات حيوية مميزة للأمراض ومقرة عيادياً، ومعرفة تأثيرات العوامل الخارجية، مثل الغذاء والأدوية في الحالة الصحية للأفراد، وتحديد حيزات التفاعلات الغذائية الجينية والتفاعلات الدوائية الجينية، والتنفيذ الكفوء للطب المشخصن. ويصف الفصل 17 الوضع الراهن لاستعمال الواسمات الحيوية في تطبيقات تشخيص ومعالجة الأمراض.

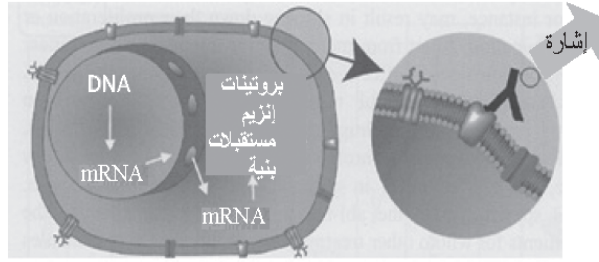


الشكل 15-2: الواسمات الحيوية المقرّة هي مفتاح الاستعمال الناجح للطب الجزيئي. ويتطلب تحديدها تفسير مجموعات بيانات كبيرة ومعقدة بمساعدة أدوات المعلوماتية الحيوية.

### 3. فرص الطب الجزيئي

إن فهم الأصل الجزيئي للأمراض في تزايد، وقد أصبح من الواضح أن معظم الأمراض المهذدة للحياة ذات منشأ جيني، أو على الأقل تتأثر بالمفاعيل الجينية. وتتحدد الحساسية لجميع الأمراض، التي تُعتبر السبب الرئيسي للوفاة، ومنها أمراض القلب والسرطان والسكري والأمراض المعدية (السل، الملاريا، الإيدز)، جينياً إلى حد ما.

وينطبق الشيء نفسه على الأمراض المنهكة التي تؤثر بشدة في جودة الحياة: أمراض التنكس العصبية (Neuro-Degenerative) (مثلاً مرض ألزهايمر وباركنسون) وأمراض المناعة الذاتية (مثل التهاب المفاصل الروماتزمي). والكشف المبكر عن هذه الأمراض يحسّن كثيراً من فرص نجاح المعالجة، ويؤدي إلى إطالة مدة حياة الشخص الصحية السليمة والمتنجة، وإلى تأثيرات جانبية قليلة أثناء المعالجة. يُضاف إلى ذلك أنه يؤدي إلى تقليص التكاليف الصحية أيضاً. وعلى وجه الخصوص، يؤدي تأخير بدء الأمراض المنهكة إلى تخفيض كبير في التكاليف الشخصية العالية جداً اللازمة لرعاية المريض الدائمة.



#### تشخيص جزيئي:

- اختبارات خارج الجسم الحي
- لجزيئات معينة مقترنة بالمرض
- استعمال المحسسات الحيوية

#### تصوير جزيئي:

- قياسات داخل الجسم الحي لجزيئات معينة مقترنة بالمرض
- استعمال تجهيزات تصوير طبية ومواد تباين متخصصة

الشكل 15-3: التشخيص الجزيئي والتصوير الجزيئي هما تكنولوجيتان مفتاحيتان لتحقيق الطب الجزيئي. وفي كليهما ثمة حاجة إلى واسمات حيوية مميزة مقررة.

ويمكن للطب الجزيئي أن يغير كلياً من صناعة الرعاية الطبية. فالممارسة الطبية الشائعة، القائمة على التجربة والخطأ، تؤدي إلى نقص أو إلى إفراط في المعالجة، وإلى زيارات متعددة إلى العيادات الطبية، وإلى الحاجة إلى مراقبة تناول الدواء، وإلى تغييرات متكررة في النظام الغذائي. ويُعزى أكثر من 100 ألف وفاة سنوياً (في الولايات المتحدة وحدها) إلى تفاعلات دوائية سيئة<sup>(1)</sup>. أما في الطب الجزيئي، فسوف يصبح النهج المشخصن للرعاية المفصلة لكل فرد على حدة هو المعتمد. ويمكن للعقاقير الموجهة التي تعيق المستقبلات في غشاء خلايا السرطان، على سبيل المثال، أن تؤدي إلى تبطيء تكاثرها، أو حتى إلى إبادتها. وإضافة إلى المعالجة الجزيئية التي هي أعلى كفاءة، يمكن احتواء بعض السرطانات كلياً، وتحويلها في المحصلة إلى مرض «مزمن» قابل للعناية به. وقد ظهرت أولى العقاقير الموجهة الناجحة فعلاً، ومن أمثلتها العقار إيماتينيب (Imatinib) (غليفك (Gleevec))

من شركة نوفارتيس)، الذي طُوِّر بعد اكتشاف ترجمة الكروموزومات التي تكوّن بنية جينية جديدة، وهي جينة (Abl-bcr)، في مرض الابيضاض النخاعي المزمن (Myeloid Leukemia). ويرتبط الغليفك نوعياً مع البروتين (Abl-bcr)، ويمكنه تحفيز وطأة ابيضاض الدم (اللوكيميا) لدى المرضى الذين فشلت معهم العلاجات الأخرى<sup>(3)</sup>. ومن أمثلة العقاقير الموجهة الأخرى هرسبتين (من Genentech/Roche)، ويوصف لسرطان الثدي الانتشاري)، والأدوية الليمفومية غير الهودجكينية (Non-Hodgkin's Lymphoma) بكسار (Bexxar) (من GlaxoSmithKline)، وزفالين (Zevalin) (من BiogenIdec). إن جميع هذه الأدوية تقوم على مضادات أجسام أحادية التكاثرتربط انتقائياً بخلايا الورم، ويمكن أن تزوّد بمواد سامة لتحسين فعاليتها (مثلاً، يوجد النظير المشع <sup>131</sup>I في بكسار لإحداث معالجة مناعية شعاعية). لكن العقاقير الموجهة، أو الذكية، غالية جداً. فعلى سبيل المثال، تكلف مداواة المريض الواحد بالزفالين أو البكسار 25-30 ألف دولار. لذا، ولأسباب مالية أيضاً، من الضروري جداً تحديد أولئك المرضى الذين يستجيبون جيداً للدواء قبل المعالجة.

#### 4. التكنولوجيا هي المفتاح

يتحقق الطب الجزيئي بالتكنولوجيات الطبية، وخاصة بالتشخيص الجزيئي الذي يُستعمل لكشف المرض ومراقبته، وبالتصوير الجزيئي الذي يعتمد على الاستعمال المشترك لتجهيزات تصوير متقدمة ومواد تباين وظيفية أو موجهة (انظر الشكل 15-3). ويوفر التصوير الجزيئي فرصاً فريدة للمشاركة مع المعالجة (الموجهة) التي يمكن أن تخطّط وتراقب على نحو أفضل كثيراً بمساعدة تجهيزات متقدمة، وخاصة الأدوات البرمجية المتطورة التي تمكّن من نمذجة التأثير الدوائي. ويُطبّق التشخيص الجزيئي والتصوير الجزيئي عادةً في نفس الوقت بهدف توفير حلول مفصلة لطيف واسع من الأمراض. وثمة فرصة ثانوية أيضاً تكمن في استعمال تقنيات التصوير لدفع وتبسيط اكتشاف الأدوية وتطويرها، وذلك بالتعاون بين الشركات الصيدلانية وشركات التكنولوجيا الحيوية من ناحية، وشركات التكنولوجيا الطبية من الناحية الأخرى. إن الدور المتزايد الأهمية للتكنولوجيات الطبية في الطب الجزيئي يوفر فرصاً لمساهمين جُدد في هذا الحيز، وخاصة الشركات التكنولوجية الغنية.

وفيما يلي، سوف نناقش باختصار هذين الحيزين الرئيسيين من التكنولوجيا.

#### 1.4 التشخيص الجزيئي والمحسّات الحيوية

سوف يصبح لا مفر من طرائق التشخيص خارج الجسم الحي للتشخيص المبكر، وانتقاء المعالجة المشخصة، والمتابعة الفعالة بعد اكتحال المعالجة، والحفاظ على استقرار الأمراض المزمنة. ويجب التمييز هنا بين التقنيات التي تُستعمل لتحديد البصمات الجينية للأمراض، والطرائق الملائمة لتحديد واسمات حيوية معينة.

لقد استُعملت البصمات الجينية حتى الآن غالباً لتحديد العوامل المُمرضة، وثمة اختبارات متوافرة تجارياً مثلاً لفيروس الورم الحليمي البشري (الثآليل الزهرية)، وللأشكال المختلفة من فيروس نقص المناعة البشري، ومرض التهاب الكبد الفيروسي B و C. وتهيمن منتجات تشخيص الأمراض الالتهابية على السوق حالياً، وفيها يقوم الكشف بالدرجة الأولى على تضخيم سلسلة النيوكليوتيدات المميزة باستعمال تفاعل سلسلة البوليميراز (Polymerase Chain Reaction) (PCR)، وبإليه تحليل اختبار التهجين (Hybridization Assay).

وتُستعمل البصمات الجينية على نحو متزايد لتحليل التركيب الجزيئي للمضيف، بدلاً من العامل الممرض، وهي تطبّق على النمط الشكلي الظاهري للشخص لتحديد استعداده للإصابة بأمراض معينة، أو لتفصيل مداخلات علاجية فردية (مثل اختيار الجرعة الدوائية الملائمة على أساس خصائص استقلابية). وتعتمد البصمات الدوائية الجينية المحصلة بهذه الطريقة على استعمال المصفوفات العالية الكثافة (مثل الـ GeneChips التي تُنتجها الشركة الأميركية (Affymetrix)، أو الـ (DNA Microarrays) التي تبعتها الشركة (Agilent) المتمركزة في الولايات المتحدة). تحتوي هذه المصفوفات العالية الكثافة عادة على عدة ألوف من شرائط قليلة النيوكليوتيدات تتوضع في مواضع معروفة مختلفة. ويمكن كشف وجود قليلات النيوكليوتيدات المتممة في العينة بصرياً من خلال الكشف الحساس لعلاّمة تألّقية. وحتى إنه يمكن تحديد عدم التطابقات المنفردة، والتي تسمى تعدد أشكال النيوكليوتيد المنفرد. وتنفيذ إجراءات القياس بعناية، يمكن جعل هيئات التجلي الجيني التي تشير إلى زيادة أو نقصان أجزاء معينة من الدنا أو الرنا مرئية أيضاً. ويمكن استعمال السمات المرصودة لتصنيف التشخيص واختيار المعالجة وتقييم التنبؤات<sup>(4)</sup>. ويُرى الشكل 15-3 صورة لجزء من قطعة من الدنا. ومن التكنولوجيات الأخرى التي تكتسب قبولا خاصة في تشخيص السرطان التهجين المحلي والتهجين المحلي التآلقي.

ويمكن أيضاً تركيز القياسات في تحديد مجموعة (صغيرة عموماً) من الواسمات الحيوية. والواسمات الحيوية هي بروتينات تنقذ بوجود مرض، ومنها بروتينات الغشاء

التي تُركَّب استجابة لمرض (مثل البروتينات التي تدل على الموت الخلوي المبرمج، أو الإنزيمات التي تنطلق عقب سكتة دماغية أو احتشاء العضلة القلبية). وعلى وجه العموم، تُستعمل تقنيات مناعية راسخة، مثل تحليل الممتز المناعي القائم على الإنزيم- (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) (ELISA) الواسع الانتشار، في التشخيصات البروتينية التي تقوم جميعاً على استعمال مضادات أجسام نوعية جداً. ومن الضروري لكثير من الأمراض تحديد مقدار كبير من البروتينات، وأحياناً من الواسمات الحيوية الإضافية، التي تحتاج إلى تطوير منهجيات جديدة (انظر الفصل 17). ويمكن استعمال تحليل الإنتاج العالي للبروتينات لكشف أهداف دوائية جديدة وواسمات تشخيص، ولاستقصاء أحداث حيوية<sup>(5)</sup>. وثمة إمكانية لدراسة البروتينات لتصبح أداة قوية جداً في الطب الحديث، إلا أنها ما زالت في قيد التطوير الحثيث.

وثمة نوع آخر من الواسمات الحيوية هو وجود نوع معين من العامل الممرض الذي يمكن كشفه باتباع المنهجية المذكورة آنفاً، وبذلك يمكن تحديد سبب العدوى والعلاج الأمثل للمرض فوراً.

ومن الأشياء الضرورية للاستعمال الواسع للتشخيص الجزيئي توافر تكنولوجيات رخيصة وسهلة التعامل معها. ومن أجل التطبيقات التي تكون الاستجابة الزمنية السريعة فيها هامة، وخاصة في حالات العناية المشددة (مثل تشخيص مشكلة قلبية في سيارة إسعاف)، ثمة حاجة إلى طرائق سريعة وبسيطة للتشخيص قائمة بذاتها. ويمكن لأدوات مدمجة صغيرة الحجم، مثل «مخبر الرقاقة Lab-on-a-chip»، القائمة على حلول السوائل المكروية، والتي أصبحت ممكنة بفضل التقدم في التكنولوجيا المكروية والنانوية، أن تخدم هذا الغرض. ويُرى الشكل 1-15 صورة لرقاقة محس حيوي مغناطيسي عالي الحساسية من شركة فيليبس، وهو منتج فعلي من منتجات تكنولوجيا المنظومات المكروية المتقدمة<sup>(6)</sup>.

وفي الفصل 21، ثمة مناقشة أكثر تفصيلاً للتطورات في استعمال البروتينات وتطبيقاتها في الرعاية الصحية، خاصة في حيز المطيافية الكتلية (Mass Spectrometry) بوصفها تقنية لتشخيص الأمراض بالقياس الآني لبروتينات متعددة، ومن ذلك البصمة البروتينية.

## 2.4 التصوير والمعالجة الجزيئيان

والإمكانات التي يوفرها التصوير الجزيئي رائعة أيضاً. فالتطورات في منظومات التصوير الطبي، التي يتزايد فيها إدماج أجهزة القياس المتقدمة العالية الميز مع المعالجة المعقدة للبيانات والصورة، والهادفة إلى توفير معلومات عالية الجودة للوسط الطبي، تمضي

جنباً إلى جنب مع تطوير مواد تباين معقدة وموجهة<sup>(7)(8)</sup>. وعلى وجه الخصوص، فإن التطورات في تكنولوجيات التصوير النووي، ومن أمثلتها الـ SPECT والـ PET، مكنت من قياس وتحديد مواضع الأهداف ذات التركيز الشديدة الانخفاض. ويمكن استعمال هذه التقنيات لرؤية التراكيز المولية النانوية والبيكوية للجزيئات (المشعة). ويمكن استعمالها لكشف مواد التباين الموجهة، وللمراقبة الوظيفية أيضاً (قياس وتأثر الاستقلاب الزائدة ذات الصلة بنمو الورم، على سبيل المثال). وضم تقنيات التصوير النووي الحساسة، لكن ذات الميز غير العالي، إلى تقنيات تصوير أخرى يوفر بيانات شكلية عالية الميز، مثل الـ CT، أدوات تصوير جزيئي قوية جداً. وفي الـ MRI، تحققت تحسينات كبيرة في الحساسية أيضاً. وباستعمال الجسيمات النانوية الموجهة، يمكن قياس تراكيز مولية دون مكروية لمواد تباين مناسبة. وتوافر الجسيمات النانوية عموماً فرصاً متزايدة بوصفها منصات متعددة الوظائف يمكن استعمالها لنقل مواد التباين والأدوية في المعالجة الموجهة<sup>(9)</sup>.

ومن الفرص المثيرة في الـ MRI استعمال جهاز التصوير مباشرة من دون مواد تباين، ومن أمثلة ذلك قياس أنشطة الدماغ. وتمتاز هذه التقنية المسماة بالتصوير الوظيفي بالرنين المغناطيسي بأنه يمكن إجراء توصيف حقيقي غير متعدي بواسطتها.

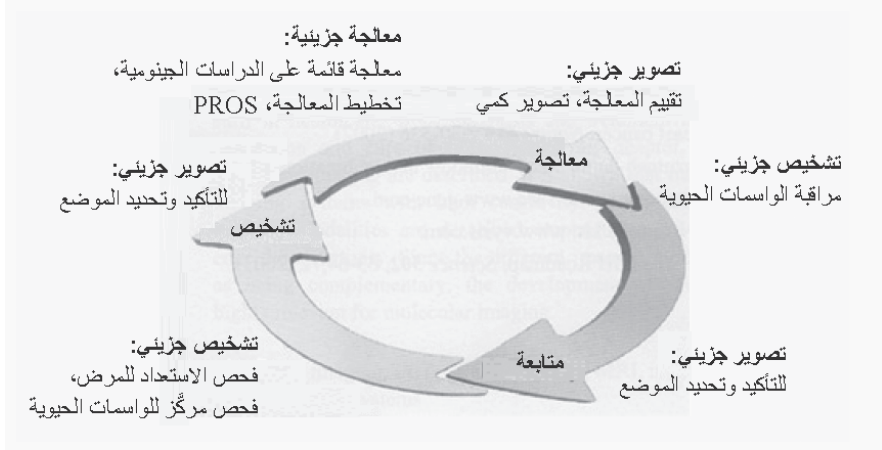
ويتطلب دخول طرائق التصوير الجزيئي الممارسة الطبية تطورات في الأدوات وفي الكيمياء الحيوية. لذا يستقصي الفصل 16 الخاص بمنظومات التصوير الجزيئي الموضوع الأول. ويغطي الفصل 18، بالمعنى العام، مواد التصوير. ويهتم الفصل 19 بوجه خاص بتطبيقات الجسيمات النانوية الموجهة. ويقدم الفصل 20، الذي يدور حول التصوير الجزيئي مع الأنكسين A5 (Annexin A5) وصفاً مفصلاً لإمكانات التصوير الطبي في الجسم الحي في الرعاية الصحية المستقبلية، متمثلة باستعمال مواد التباين الموجهة لتحديد المبكر لمؤشرات الأمراض القلبية والوعائية.

## 5. التنفيذ: دورة الرعاية

يُعدُّ الدخول الناضج الكامل للطب الجزيئي إلى الممارسة الطبية أساس النهج المتكامل إلى الرعاية الصحية المستقبلية ذات الخصائص الآتية:

- الكشف المبكر للمرض بالفحص الدقيق للأشخاص المعرضين لمخاطر كبيرة ذات صلة بالإرث الجيني أو بنمط الحياة، وذلك باستعمال واسمات حيوية معينة.
- تشخيص أفضل من أجل معالجة أفضل قائمة على الكيمياء الحيوية الخاصة بالمريض نفسه.

- معالجة موجهة وأصغرية التعدي بكفاءة أعلى وتأثيرات جانبية أقل.
- تقوم هذه الصورة المستقبلية على التطورات التكنولوجية، لكنها تعتمد أيضاً على تطورات هامة وصعبة في العلوم الطبية الحيوية وتكنولوجيا المعلومات أيضاً.



الشكل 15-4: تقوم دورة الرعاية المستقبلية في الطب الجزيئي على التطبيق المشترك للتشخيص والتصوير الجزيئيين لتحقيق المعالجة الموجهة في الوقت المناسب.

إن طموح شركة فيليبس هو طرح الرعاية الصحية على نحو متكامل من جميع جوانب دورة الرعاية وفقاً لما هو مبين تخطيطياً في الشكل 15-4. يتبدى نهج دورة الرعاية بتحديد استعداد الشخص للمرض بغية معرفة المخاطر المورثة جينياً أو ذات الصلة بنمط الحياة، وذلك باستعمال التشخيص الجزيئي. ثم ينتقل إلى فحص مركز للأشخاص المعرضين للخطر، باستعمال تكنولوجيات التشخيص الجزيئي أولاً، والتصوير الجزيئي لتأكيد التشخيص وتحديد موضع الإصابة وقياسها كميًا بهدف الكشف المبكر عن المرض في بدايته. وبعده، وإذا اقتضى الأمر، تبدأ المعالجة المشخصنة الموجهة وفقاً لخطة، ومراقبة نتائج المعالجة بمساعدة التصوير (الجزيئي). يُضاف إلى ذلك أنه يمكن اللجوء إلى تقنيات التصوير الخاصة بالمعالجة الأصغرية التعدي والتي تحقق جراحة ومعالجة أكثر توجيهها. أخيراً، ويمكن استعمال التشخيص والتصوير الجزيئيين بعد المعالجة لمراقبة عودة المرض أو احتوائه. والطرائق المقترحة، التي يجب أن تُضم إلى إجراءات طبية راسخة، تؤدي إلى زيادة انفجارية في البيانات، كما ونوعاً (لتحقيق طب أكثر موضوعية قائم على الدليل)، تجعل من اتخاذ القرار الصحيح أشد تعقيداً. لذا يجب الحرص على اشتقاق المعلومات من

مجموعات بيانات غنية، ومساعدة الطبيب على تحقيق التشخيص والمعالجة الصحيحين. وقد أخذت فيليبس على عاتقها التصدي لهذا التحدي، وهي تقوم بتطوير «منظومات دعم القرار الطبي CDSS لتلبية هذه الحاجة.

لقد دخلت عناصر الطب الجزيئي الأولى الممارسة الطبية فعلاً. ومن أمثلة ذلك فحص الاستعداد لسرطان الثدي الذي توافره الشركة (Myriad Genetics). فالفحص المركز للنساء المعرضات لخطر الإصابة يمكن أن يؤدي إلى كشف سرطان الثدي في مرحلة مبكرة حينما يكون متموضعاً محلياً، وذلك باحتمال يقترب من 100% لنجاح المعالجة. وطورت الشركة الهولندية الجديدة، (Agendia) اعتماداً على عمل لاورا فان ت'فير (Laura van't Veer) وزملائها الرائد، أداة لتصنيف المرضى تبعاً لـ 70 واسمة جينية تسمح بتقديم أفضل معالجة للمريض<sup>(10)</sup>. وتوافر منظومات فيليبس لمعالجة الأورام شعاعياً (Philips Radiation Oncology Systems) (PROS) حلاً مبتكرة لإدارة شؤون المريض تشتمل على التصوير وتحديد موضع الورم ومحاكاة وتخطيط عمليات موجهة بالصورة أصغرية التعدي، وتخطيط الحزم الخارجية المتكيفة لتحقيق معالجة شعاعية أكثر فعالية. أخيراً، طورت شركة (Genentech) عقاراً موجهاً قائماً على المضادات يمكن استعماله لمعالجة نسوة مصابات بسرطان ثدي منتشر، على أن يُبدن تعبيراً مفرطاً عن مستقبل الغشاء<sup>(11)</sup> (Her2/Neu). وطورت الشركة (Vysis) اختبار تشخيص جزيئياً لكشف هذا المستقبل وتحديد المرضى الذين يمكن أن يستفيدوا من المعالجة<sup>(12)</sup>.

لكن برغم توافر تلك الاختبارات المتفرقة، سوف يمضي وقت قبل دخول الطب الجزيئي دورة الرعاية. فليس ثمة من فكرة شاملة عن أصول كثير من الأمراض، ولم تُحدد حتى الآن واسمات حيوية غير ملتبسة. ولمواجهة هذا التحدي، ثمة حاجة إلى جهود جبارة تشتمل على بحث أكاديمي متقدم، إضافة إلى إسهامات من الشركات الصيدلانية وشركات التكنولوجيا الحيوية التي يجب أن تُضافر جهودها لتحقيق فتح طبي علمي في ذلك الحيز. وفي نفس الوقت، من الضروري الربط بين الفهم المتزايد لكيمياء المرض الحيوية والملاحظات الطبية. وعلى وجه الخصوص يمكن للتصوير الجزيئي أن يؤدي دوراً حاسماً في مواجهة هذا التحدي الانتقالي. أخيراً، تصف حرفة الطب بأنها محافظة (وهذا أمر جيد). لذا يجب توفير دليل مقنع على فعالية طرائق الطب الجزيئي قبل قبولها. وقد أدرك مدير المعهد الصحي القومي الأميركي زرهوني (Zerhouni) تلك التحديات، وحدد في وصفه لخارطة طريق المعهد أكثر الفرص إغراء في ثلاثة حيزّات: طرائق جديدة



للاكتشاف، وفرق بحث (متعددة التخصصات) للمستقبل، وإعادة هندسة لمشاريع البحوث الطبية<sup>(13)</sup>.

وما أتوقعه هو أنه خلال العقود القادمة سوف يظهر عدد كبير من طرائق التشخيص والتصوير الجزيئيين التي يمكن أن توافر دورات رعاية طبية لكثير من الأمراض الهامة.

## المراجع

1. G .S. Ginsburg, and J. J. McCarthy, Personalized medicine: revolutionizing drug discovery and patient care, *Trends Biotechnol* 19, 491-496 (2001).
2. R. I. Pettigrew, C. A. Fee, K. C. Li, Changes in the world of biomedical research are moving the field of 'personalized medicine' from concept to reality, *Nucl Med* 45, 1427 (2004).
3. B. J. Druker, Imatinib alone and in combination for chronic myeloid leukemia, *Semin Hematol* 40, 50-58 (2003).
4. R. Simon, Using DNA microarrays for diagnostic and prognostic prediction, *Expert Rev Mol Diagn* 3, 587-595 (2003).
5. M. Fountoulakis, Proteomics in drug discovery: potential and limitations, *Biomed Health Res* 55, 279-293 (2002).
6. M. Megens, M. W. J. Prins, Magnetic biochips: a new option for sensitive diagnostics, *J Magn Magn Mat* 293, 702-708 (2005).
7. R. Weissleder, U. Mahmood, Molecular imaging, *Radiology* 219, 316-333 (2001).
8. F. A. Jaffer, R. Weissleder, Molecular imaging in the clinical arena, *JAMA* 293, 855-862 (2005).
9. S. A. Wickline, G. Lanza, Nanotechnology for molecular imaging and targeted therapy, *Circulation* 107, 1092-1095 (2003).
10. L. van 't Veer, H. Dai, M. van de Vijver, Y. D. He, A. A. M. Hart, M. Mao, H. L. Petersar, K. van der Kooy, M. J. Marton, A. T. Witteveen, G. J. Schreiber, R. M. Kerkhoven, C. Roberts, P. S. Linsley, R. Bernards, S. H. Friend, Gene expression and profiling predicts clinical outcome of breast cancer, *Nature* 415, 530-536 (2002).

11. 'Herceptin', or Trastuzumab humanized antibody in combination with paclitaxel; for therapeutic details and mode of action see [www.gene.com](http://www.gene.com).
12. PathVysion HER-2 DNA probe kit; [www.vysis.com](http://www.vysis.com).
13. E. Zerhouni, Medicine. The NIH Roadmap, *Science* 302, 63-64, 72 (2003).



# الفصل السادس عشر

## منظومات التصوير الجزيئي

### نحو كشف شديد الحساسية من أجل عمليات جزيئية للتشخيص والمعالجة المبكرين

توبياس شيفتر

شركة بحوث فيليبس، هامبورغ، ألمانيا

Tobias Schaeffter

*Philips Research, Hamburg, Germany*

#### ملخص

التصوير الجزيئي هو تخصص جديد في الطب يعد بتغيير أساسي في الرعاية الصحية: من تشخيص ومعالجة الأعراض المتأخرة، حتى الوقاية من الأمراض وإشفاؤها. وفي هذا الفصل، نَصِف المبادئ الأساسية للتصوير الجزيئي، ونُري أنه يتطلب منظومات تصوير شديدة الحساسية. وثمة وصف للمبادئ الأساسية لأنماط التصوير المختلفة مع تركيز الاهتمام في العوامل الرئيسية التي تؤثر في الحساسية. ونظراً إلى أنه يمكن اعتبار أنماط التصوير المختلفة منظومات يكمل بعضها بعضاً، فإن تطوير المنظومات المتعددة الأنماط على صلة وثيقة بالتصوير الجزيئي.

## 1. تقديم

أدت التطورات في علم الأحياء الجزيئي والعلم الجيني، في العقد الأخير، إلى فهم أفضل للعمليات الأساسية التي تحصل في الأمراض. ويمكن لهذا الفهم المتعمق الجديد أن يؤدي إلى إعادة تعريف للأمراض. وبالمثل، سوف تُصمَّم استراتيجيات تشخيص ومعالجة جديدة مخصصة لاستهداف مسارات جزيئية غير معتادة. وعلى وجه الخصوص، يوقف كثير من العقاقير الحديثة العمليات الجزيئية أو يعدها، في حين أن تقييم المفاعيل العلاجية الناجمة عن تلك العقاقير ما زال يستند إلى تشخيص أعراض متأخرة، من مثل حجم الورم. أما تطوير التشخيص القائم على الجزيئات فيمكن أن يساعد على كشف الأمراض في مراحل مبكرة، وعلى تقييم مفاعيل المعالجة على نحو أسرع. يضاف إلى ذلك أن توافر تقنيات التشخيص الجزيئي يمكن أيضاً أن تدعم تطوير طرائق معالجة جزيئية جديدة وتساعد على إقرارها. وعلى المدى الطويل، يمكن لتطوير الطب الجزيئي (أي التشخيص والمعالجة الجزيئيين) أن يُحدث انتقالاً جوهرياً من تشخيص ومعالجة الأعراض المتأخرة إلى الوقاية من الأمراض أو إشفائها.

ومن التطورات الهامة في الطب الجزيئي تقدم التصوير الجزيئي في تقييم المعلومات الجزيئية الخاصة بمرض معين. ويهدف هذا الحقل السريع التطور من "التصوير الجزيئي" إلى الكشف المبكر للعمليات المرضية بغية تشخيص المرض ومراقبة المعالجة على نحو أفضل.

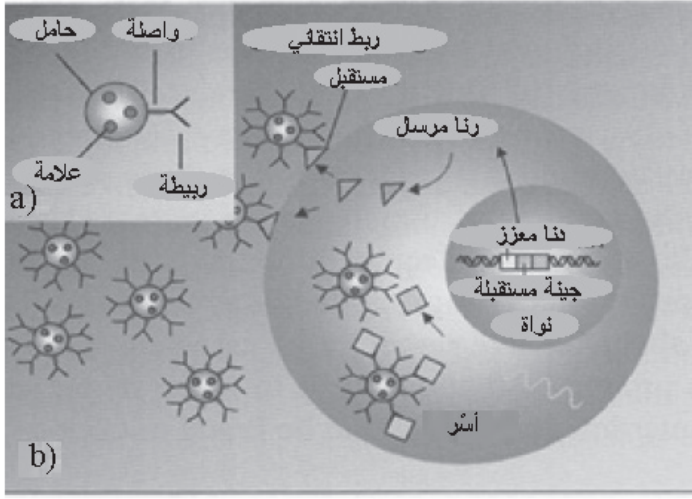
لكن التصوير الجزيئي لا يحلل بنية الجزيء باستعمال ميز مكاني عالٍ جداً، بل يهدف إلى استغلال جزيئات معينة بوصفها مصدراً لتباين الصورة<sup>(1)</sup>. ومن حيث المبدأ، يمكن استغلال جميع تقنيات التصوير التشخيصي الرئيسية، مثل التصوير النووي، والتصوير بالرنين المغناطيسي، والتصوير بالموجات فوق الصوتية، والتصوير بالأشعة السينية والضوء المرئي، في التصوير الجزيئي. وفيما يلي، سوف نقدم مبدأ التصوير الجزيئي، ونصّف أنماط التصوير المختلفة لاستعمالها فيه.

## 2. مبادئ التصوير الجزيئي

في مرحلة مبكرة من المرض، يمكن للخلايا أن تُبدي في الواقع عدداً من المظاهر المرضية: فيمكن أن تكون ثمة طفرات معينة في جينة واحدة أو أكثر من دنا الخلية، أو يمكن للخلايا أن تُظهر أنشطة مختلفة من التجلي (التعبير) الجيني، وهذا ما يؤدي إلى زيادة أو نقصان في جزيئات معينة داخل الخلية أو خارجها. ويهدف التصوير الجزيئي إلى كشف وتحديد مقادير تلك الجزيئات. ونظراً إلى أن الجزيئات نفسها صغيرة جداً لتصويرها

مباشرة باستعمال تقنيات تصوير غير متعدية، لهذا تُستعمل عوامل تباين مستهدفة. وعلى وجه العموم، تتألف عوامل التباين المستهدفة تلك من عدد من المكونات (انظر الشكل a1-16): ربيطة (Ligand)، وواصلة (Linker)، وحامل (Carrier)، وعلامة (Label) واحدة أو أكثر. وترتبط الربيطة انتقائياً بالهدف الذي يمكن أن يكون ببتايد (Peptide)، أو أبتامر (Aptamer)، أو مضاداً أو جزيئاً صغيراً آخر. وترتبط الوصلة الربيطة مع الحامل. ومواد الحوامل هي عادة دندريمرات<sup>(2)</sup> (Dendrimers)، أو بوليمرات<sup>(3)</sup> (Polymers)، أو لبيوسومات<sup>(4)</sup> (Liposomes)، أو جزيئات برفلوركربون نانوية<sup>(5)</sup> (Perfluorocarbon Nanoparticles)، أو فلرينات<sup>(6)</sup> (Fullerenes). ويحتوي الحامل على عدد من العلامات التي تؤثر في تباين الصورة. ويعتمد تركيب العلامة على نمط التصوير. على سبيل المثال، يمكن للمكون العلامة المستهدف أن يكون نظيراً مشعاً للتصوير النووي<sup>(7)</sup>، أو جزيئاً متألّقاً للتصوير الضوئي<sup>(8)</sup>، أو أيونات مادة مؤقتة المغناطة للتصوير بالرنين المغناطيسي<sup>(9)</sup>، أو فقاعات مكروية<sup>(10)</sup> أو/ وجسيمات نانوية<sup>(5)</sup> للتصوير بالموجات فوق الصوتية. وعموماً ثمة تفاعلات مختلفان في عوامل التباين المستعملة لكشف الأهداف الجزيئية (انظر الشكل b1-16). أولاً، يمكن لمادة تباين مستهدف أن ترتبط انتقائياً بالهدف الجزيئي (أي مستقبل على سطح الخلية). وبعد إزالة مواد التباين غير المرتبطة، تكون ثمة علاقة واحد لواحد بين مادة التباين والمستقبل. لذا تحدد كثافة المستقبلات عدد المواد المستهدفة التي يمكن عندئذ تصويرها. ثانياً، يمكن لمادة التباين المستهدف أن يتفاعل مع جزيئات (من مثل الإنزيمات) داخل الخلايا مؤدياً إلى أسر مادة التباين داخل الخلية. ومزية هذه الطريقة هي أن إنزيمياً يمكن أن يأسر عدداً من جزيئات مادة التباين المستهدف. لذا، ومع مرور الوقت، تترام مادة التباين في الخلايا التي تحتوي على جزيء هدف. أي إن هذه الآلية تقود إلى تضخيم جيد للإشارة. وثمة فئة أخرى من مواد التباين المستعملة في التصوير قابلة للتفعيل أو توصف بأنها ذكية. وتلك مواد يمكن لآلية التباين فيها أن تُفعل أو توقف عندما تصدم مادة التباين الهدف الجزيئي<sup>(11)(12)</sup>.

وإحدى الخطوات الهامة في استعمال التصوير الجزيئي هي تحديد أهداف ملائمة للتصوير مع الربيطات الموافقة لها. ويعتمد تحديد أهداف التصوير على الفهم العلمي المتوافر للمرض. ففي بعض الحالات، يمكن أن تكون الأهداف والربيطات الملائمة لها محددة في المنشورات العلمية. ومن ناحية أخرى، تُستعمل تقنيات الفحص العالية الخرج، التي تتضمن بيانات من فحوصات جينية وبروتومية، على نحو متزايد للبحث عن جزيئات تتجلى بمستويات عالية أو منخفضة على نحو غير مألوف في أمراض معينة.



الشكل 16-1: (a) مكونات مادة التباين الموجهة. (b) تفاعل مادة التباين الموجهة: ربط انتقائي وأسر.

ويتضمن كثير من أمراض البشر عدداً من الجينات والبروتينات، وينجم فرط أو نقص تجلي الجزيئات من آليات التنافس المعقدة المتأثرة بالعوامل الجينية والبيئية والمنظومة المناعية. لذا غالباً ما يكون من الصعب التمييز بين الجزيئات المقترنة بالمرض والجزيئات ذات الصلة بالاستجابة المناعية. يُضاف إلى ذلك، أن زيادة أو نقصان الجزيئات تتصفان بأنهما عمليتين ذات طابع متغير، أي إن الأمراض تمر عبر مراحل مختلفة، ومن ثم يحصل تجل لأنواع ومستويات مختلفة من الجزيئات. لذا فإن تحديد الأهداف الملائمة هو مفتاح تطوير مواد التصوير المستهدفة والعقاقير. وتوجّه العقاقير المتوافرة حالياً إلى نحو 500 هدف جزيئي (45% منها هي مستقبلات، و 30% إنزيمات، و 25% أهداف أخرى)، ويُقدّر أن الأهداف الدوائية الممكنة في المستقبل سوف تزيد على  $10000-5000$ <sup>(13)</sup>. ويمكن العثور على مزيد من الوصف المفصل للأهداف الجزيئية الممكنة في الفصل 17.

وفي كثير من الحالات، يعتمد تراكم مواد تباين التصوير المستهدفة على الانتقاء المناسب لتراكيب الأهداف والربيطات، وعلى الخواص الكيميائية الفيزيولوجية لمركب التباين. وبعد الحقن، تنتشر مادة التباين في الجسم وتنطرح، ويوصف ذلك بالحراك الدوائي لمادة التباين. ويمكن لخصائص، مثل الوزن الجزيئي والنفور من الماء والشحنة، أن تجعل مادة التباين تتراكم تفضيلاً في خلايا أو أنسجة معينة. ويُستعمل هذا الاستهداف غير

المباشر، على سبيل المثال في تصوير الأورام، لأن نفاذية الورم الوعائية تسمح للجزيئات المكروية بأن تتسرب من الأوعية وأن تتراكم بكثرة في نسيج الورم<sup>(14)</sup>. لكن استعمال مادة التباين المستهدفة يجب ألا يُنسى الاستهداف غير المباشر. فمادة التباين المستهدفة تحتاج أيضاً إلى التمتع بخواص تمكنها من الوصول إلى هدفها. ويحتوي الفصل 18 على وصف مفصل لمواد تباين التصوير الجزيئية.

### 3. منظومات التصوير الجزيئية

تُطوّر مواد التباين المستهدفة لأنماط التصوير المختلفة. ويعتمد مقدار تباين الصورة الناجم عن مادة التباين على المبدأ الفيزيائي الذي يستند إليه نمط التصوير. أي إنه يعتمد على نوع الطاقة المشعة وتفاعلها مع النسيج. وتستعمل طرائق التصوير إما أشعة مؤينة أو غير مؤينة تتفاعل مع النسيج في المستوى الجزيئي أو الذري، وتشتمل على تنوع من آليات التفاعل، مثل الامتصاص والانعكاس والتناثر والانتشار. وإضافة إلى تباين الصورة، يحدّد نوع الطاقة مع آليات تفاعلها الميز المكاني والحساسية. وتعتمد هذه الخواص الثلاث عادة على بعضها: فحتى لو كانت الصورة ذات نسبة إشارة إلى ضجيج عالية جداً، فإنها لا تكون مفيدة إلا إذا كانت نسبة التباين إلى الضجيج عالية بقدر كاف للتمييز بين تراكم مادة التباين والمحيط. وتعتمد نسبة التباين إلى الضجيج أيضاً على الميز المكاني للصورة. وإذا كان الميز المكاني (بالتحديد كامل عرض نصف القيمة العظمى - Full-width-half Maximum) لتابع انتشار النقطة (Point Spread Function) من رتبة مقاسات أشكال الصورة، أي مادة التباين المتركمة، فإن غشاوة الصورة تقلص التباين كثيراً. وفيما يلي، وصف المبادئ الفيزيائية الأساسية لأنماط التصوير المختلفة، والعوامل الرئيسية التي تؤثر في حساسية التصوير.

### 1.3 التصوير النووي

يستند التصوير النووي إلى كشف أشعة غاما التي تُصدرها نويدات مشعة (Radionuclides). تُحقن مقادير صغيرة (من رتبة النانو غرام عادة) من نويدات مشعة (من مثل  $^{99m}\text{Tc}$  أو  $^{111}\text{In}$  أو  $^{123}\text{I}$  أو  $^{201}\text{Tl}$  أو  $^{11}\text{C}$  أو  $^{13}\text{N}$  أو  $^{15}\text{O}$  أو  $^{18}\text{F}$ ) في العضو. وخلافاً لأنماط التصوير الأخرى، مثل التصوير بالرنين المغناطيسي أو الأشعة السينية أو الموجات فوق الصوتية، لا يوفر التصوير النووي معلومات عن الشكل، بل صوراً للتوزع المكاني للنويدات المشعة في العضو. ويعتمد هذا التوزع كثيراً على السلوك الحيوي للدواء المشع. لذا فإن تطوير وتركيب الأدوية المشعة مفتاحيان في التصوير النووي من أجل



الحصول على معلومات فيزيولوجية واستقلابية، وجزئية على وجه الخصوص. ويمكن تمييز تقنيتين رئيسيتين للتصوير النووي تبعاً لاستعمال أنواع مختلفة من النويدات: انحلال إصدار الفوتون المفرد (Single Photon Emitters Decay) أثناء إشعاع أشعة غاما بطاقات بين 100 و 360 كيلو إلكترون فولط. وانحلال إصدار البوزيترون (Positron Emitters Decay) أثناء إشعاع بوزيترون يعطي زوجاً من أشعة غاما العالية الطاقة (511 كيلو إلكترون فولط) بعد تفانيه مع إلكترون. وتسمى التقنية الأولى بالتصوير المقطعي المحوسب بإشعاع الفوتون المفرد (SPECT)، وتسمى الثانية التصوير المقطعي بإشعاع البوزيترون (PET).

### 1.1.3 التصوير المقطعي المحوسب بإشعاع الفوتون المفرد

في الـ SPECT، يتراكم الدواء المشع في منطقة مشبوهة من الجسم. وأثناء تحلل النويدات المشعة، تنطلق أشعة غاما في جميع الاتجاهات. ويتخامد جزء من تلك الأشعة ويتناثر في الجسم. وبغية كشف أشعة غاما الصادرة، تدور كاميرة أشعة غاما حول الجسم. وقد وصف هال أنغر<sup>(15)</sup> في عام 1953 التصميم الأساسي لكاميرة أشعة غاما تتألف من ثلاثة أجزاء رئيسية: تلسكوب تسديد، وبلورة وميضية وعدد من مضاعفات الضوء.

ويمرّر تلسكوب التسديد أشعة غاما ذات المنحى المعامد لمستوى الكاشف ويمنع بقية الأشعة من المرور. ويتألف تلسكوب التسديد عموماً من بنية من الرصاص فيها مصفوفة ثقوب على غرار قرص العسل (خلية النحل). وقد صُممت الجدران الرصاصية (الحواجز) لمنع نفاذ أشعة غاما من ثقب إلى آخر. وتلسكوب التسديد المتوازي الثقوب هو الأكثر شيوعاً، إلا أنه يمكن استعمال أنواع أخرى، لتكبير مقاسات الأشياء في الصورة. وتلسكوب التسديد ذو الثقب الدقيق هو شكل خاص جداً من تلسكوب التسديد التقاربي، وهو يمكن من تكبير الأشياء الصغيرة القريبة جداً من الثقب الدقيق<sup>(16)</sup>. أما عيب تلسكوبات التسديد فهو الكفاءة المنخفضة في استعمال أشعة غاما لأنها تمتص معظم أشعة غاما الصادرة.

وتحوّل أشعة غاما التي تمر عبر تلسكوب التسديد إلى إشارة قابلة للكشف. وعادة، تُستعمل للكشف بلورة مفردة من يود الصوديوم المشوب بالثاليوم. وعندما تصطدم أشعة غاما تلك البلورة الوميضية، تفقد طاقة من خلال التفاعلات الكهروضوئية، ولذا تُشع ضوءاً. وبالمحصلة، يتحوّل نحو 15% من الطاقة الممتصة إلى ضوء مرئي. ومن أجل تحويل الإشارة الضوئية إلى إشارة كهربائية، تُربط مضاعفات ضوء البلورة الوميضية.

ويتحدد موضع نقطة الوميض في مخارج الإشارة النسبية في المضاعفات الضوئية باستعمال شبكة موضع أنغر (Anger Position Network). يُضاف إلى ذلك أن مجموع الإشارات يتناسب مع طاقة أشعة غاما الممتصة، ولذا يمكن استعماله للتمييز بين أشعة غاما المتناثرة وغير المتناثرة. ويمكن استعمال نوافذ طاقة أيضاً للتصوير الآني لقائفات متنوعة.

وفي الـ SPECT، تُدَوَّر كاميرة أشعة غاما واحدة أو أكثر حول المريض. وتُحَصَّل الكاميرة عدداً من الصور الثنائية الأبعاد من زوايا رؤية مختلفة في نمط التوقف والحركة (Stop-And-Go). ويُحَصَّل عادة 128-32 مشهداً من أجل تركيب صورة ثلاثية الأبعاد للجسم باستعمال خوارزمية إسقاط خلفي مرشح (Filtered Backprojection). عادة يعاد تركيب صور بميز رقمي يساوي 64×64 أو 128×128 وبغية تحسين جودة الصورة، يجب تصحيح التخميد الناجم عن الأنسجة.

ويعتمد الميز الرقمي في الـ SPECT على عدد من العوامل. ومع أن الميز المتأصل في تركيب البلورة الوميضية ومضاعفات الضوء من رتبة 3 ميليمتر، فإن الميز الفعلي في كاميرات غاما أقل من ذلك، وهو محدود عموماً بتلسكوب التسديد. ويقع الميز المكاني الكلي في الـ SPECT عادة بين أقل من 1 سنتيمتر ونحو 2 سنتيمتر، تبعاً لنوع تلسكوب التسديد وتبعده عن مصدر أشعة غاما. وفي المنظومات المخصصة للحيوانات، تُستعمل تلسكوبات تسديد خاصة، مثل تلسكوبات الثقب الدقيق التي يمكن لميزها أن يقل عن 3 ميليمتر.

إن معظم تطبيقات الـ SPECT هي تقييم الوظائف القلبية، وقياسات الإرواء الدموي في الأعضاء المختلفة (أي القلب والدماغ والرئتين) وكشف الأورام وقياس الوظيفة الكلوية. وقد استُعمل بنجاح في طب الأورام لتصوير مستقبلات السوماتوستاتين (Somatostatin) التي يحصل تجلُّ مفرط لها في كثير من الأورام<sup>(17)</sup>.

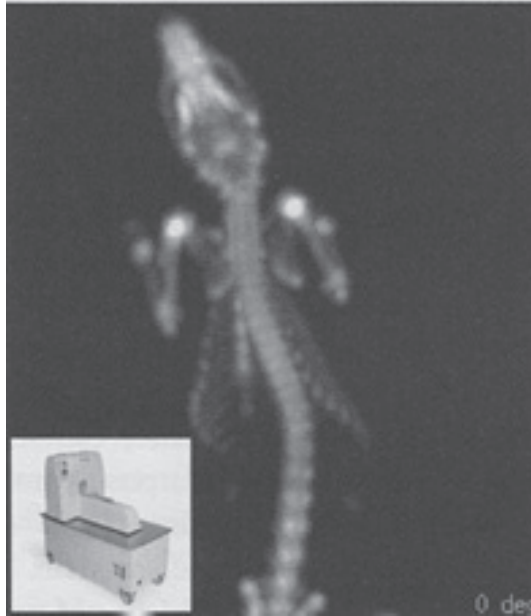
### 2.1.3 التصوير المقطعي بالإشعاع البوزيتروني

ثمة تقنية تصوير نووي مختلفة أكثر تطوراً هي الـ PET. يتحلل الدواء المشع في هذه التقنية أثناء إشعاع البوزيترونات. وتعتمد الطاقة الحركية للبوزيترونات المشعة على النوية المشعة. وينتقل البوزيترون المشع مسافة قصيرة (2-0.3 ميليمتر) ضمن النسيج إلى أن يلتقي بالكترون. فيتفانى الجسيهان وتتحول كتلتاهما إلى طاقة على شكل شعاعي غاما بطاقة تساوي 511 كيلو إلكترون فولط. ويمكن كشف أشعة غاما تلك بمنظومة كشف تحيط بالجسم. ويشابه تصميم تجهيزات الـ PET تصميم تجهيزات الـ SPECT، مع فارق رئيسي هو أن الـ PET يحتاج إلى كشف طاقات أعلى كثيراً، وإلى الاستعاضة

عن التسديد الهندسي بالتسديد الإلكتروني الذي يتطلب تصميم دائرة كشف التصادف (Coincidence).

ويقع الميز المكاني الممكن تحقيقه نظرياً في المشعات البوزيترونية في نطاق المليمتر الواحد، تبعاً لطاقة البوزيترونات. إلا أن الميز المكاني الفعلي في منظومات الـ PET أقل من ذلك، وهو يعتمد بالدرجة الأولى على مقاسات عناصر الكاشف، وهو من رتبة 4-8 مليمتر في المنظومات العيادية، و 2-4 مليمتر في المنظومات الحيوانية ذات الثقب الصغير (الشكل 16-2).

والتطبيق الرئيسي للـ PET هو تصوير الأورام، لأن الخلايا الخبيثة تتصف بمعدل عالٍ من استقلاب السكر، وهذا يؤدي إلى امتصاص زائد للسكر الموسوم بالمادة المشعة FDG. وفي الآونة الأخيرة، أصبح الـ PET قادراً على تصوير التجليّ الجيني باستعمال مسابر جينات مراسلة (Reporter Probe) جديدة في الحيوانات الصغيرة<sup>(18)(19)</sup>، ومراقبة المعالجة الجينية للمرضى<sup>(20)</sup>.



الشكل 16-2: صورة بوزيترونية لجرذ حُصّلت بمنظومة PET ذات تلسكوب ثقب دقيق مخصصة لهذا الغرض (Mosaic, Philips Medical Systems).

### 2.3 حساسية التصوير النووي

تعتمد حساسية التصوير النووي على مادتين مستقلتين: خواص مادة التباين وحساسية منظومة الكشف. وعلى وجه الخصوص، تُحسَّن جرعة الدواء المشع نسبة الإشارة إلى الضجيج، في حين أن فعالية الدواء المشع، أي درجة الامتصاص النوعي في الموضوع مقارنة بالخلفية، تحسَّن نسبة التباين إلى الضجيج. وتحدّد حساسية منظومة الكشف مقدار أشعة غاما القابلة للكشف. وثمة حاجة إلى كفاءة عالية للكشف بغية الحصول على المعلومات الأعظمية بمقدار أصغري من النشاط الإشعاعي. وفيما يلي، سوف نَصِف العوامل الرئيسية التي تؤثر في حساسية التجهيزات، وتوجهات تحسينها.

#### 1.2.3 حساسية كاميرات غاما

تعتمد حساسية منظومة الـ SPECT على مادتين رئيسيتين: كفاءة الكاشف وكفاءة تلسكوب التسديد. ويُقصد بكفاءة الكشف وتيرة تحويل الكاشف للإشعاع إلى إشارة مفيدة. وتتأثر هذه الخاصية بعدد من العوامل<sup>(21)</sup>. فأولاً ثمة الكفاءة الهندسية التي يعترض بها الكاشف الإشعاع الصادر عن المنبع. وثانياً، ثمة مادة الامتصاص المتأصلة في الكاشف التي تمثل مقدار الإشعاع المحول إلى إشارات خرج. وثالثاً، نسبة إشارات الخرج التي تُسجَّل بواسطة منظومة العد الانتقائية الطاقة التي تمكّن من التمييز بين الإشعاع المتناثر والإشعاع غير المتناثر. وتساوي الكفاءة الكلية للكاشف جداء تلك العوامل معاً.

ويمثل أداء تلسكوب التسديد مادة رئيسية أخرى تؤثر في حساسية الـ SPECT التي تتأثر بنوع وهندسة تلسكوب التسديد. يَصِف كفاءة التلسكوب نسبة أشعة غاما التي تمر عبر التلسكوب إلى أشعة غاما الكلية التي تنطلق من المنبع، وتختلف قيمها عادة<sup>(22)</sup> بين  $10^{-4}$  و  $5 \times 10^{-4}$ . ووفقاً لما ورد آنفاً، يحدّد تلسكوب التسديد الميز المكاني أيضاً، ولا يمكن تحسين الميز إلا على حساب تخفيض كفاءة التلسكوب، والعكس صحيح. وتساوي حساسية الـ SPECT، مع تلسكوب التسديد المتوازي الثقوب والمتعدد الأغراض، في حالة منبع صغير الحجم نحو  $10^4$  عدّة في الثانية للبيكويريل (Count Per Second/ Becquerel) [يساوي البيكويريل تحللاً واحداً في الثانية]، أي إن معدل كشف منظومة الـ SPECT يساوي نحو 0.01%. وعادةً، يمكن لعوامل تباين تراكيزها تقع في حيز النانو مول حتى البيكو مول أن تُكشف بهذه المنظومة.

وبغية تحسين الحساسية، يشتمل تصميم منظومات الـ SPECT الجديدة على العوامل المذكورة آنفاً. فمثلاً، يهدف تطوير بلورات الكشف الجديدة إلى كفاءة امتصاص عالية. تتصف البلورة المثالية بكثافة عالية وعدد ذري كبير، وهذا يؤدي إلى كفاءة عالية في كشف أشعة غاما. لكنها يجب أن تعطي خرجاً ضوئياً كبيراً وشفافية بصرية عالية لضمان نقل كفوء للضوء. ويهدف أحد التوجهات الأخرى إلى تطوير كاشفات من أنصاف نواقل من مثل كادميوم زنك تيلورايد (CZT) الذي يسمح بتحويل مباشر لأشعة غاما إلى إشارة كهربائية. ويوفر هذا الكشف بأنصاف النواقل ميز طاقة جيد يضمن إلغاء تناثر كومبتون (Compton-scatter). وأحد التصميمات اللافتة هو مصور أنصاف النواقل مع إلكترونيات مترابطة<sup>(23)</sup> (SOLid STate Imager with Compact Electronics') (SOLSTICE). تجمع هذه المنظومة بين التحويل المباشر لأشعة غاما بواسطة كاشفات من أنصاف النواقل، وتلسكوبات التسديد الدوارة<sup>(24)</sup> ذات الشرائح التي تتصف بكفاءة عالية. وخلافاً لمنظومات الـ SPECT المعهودة، تقاس في هذا التصميم تكاملات في المسطح بسبب استعمال تلسكوبات التسديد ذات الشرائح.

### 2.2.3 حساسية التصوير بالإصدار البوزيتروني

تحدّد حساسية الـ PET بمردود الكشف والمردود الهندسي في المقام الأول. والفرق الرئيسي بين الـ PET والـ SPECT هو استعمال عنصري كشف في كشف التلاقي المتزامن، وأنه لا حاجة فيه إلى تلسكوب تسديد. لذا تتناسب حساسية الـ PET مع مربع كفاءة الكاشف الأصلية، أي إن مادة الكاشف تمثل عنصراً هاماً في هذا النوع من التصوير. ويتصف الـ PET عادة بكفاءة هندسية أعلى كثيراً من كفاءة الـ SPECT لأن الحلقات الوحيدة الكاشف والمتعددة الكاشفات تغطي نسبة كبيرة من الزاوية الكلية. يُضاف إلى ذلك أنه بسبب طاقة أشعة غاما العالية الـ PET (511 كيلو إلكترون فولط)، فإن امتصاص النسيج يكون أقل أهمية، ما يسمح بكشف المزيد من أشعة غاما.

تساوي الحساسية الكلية لمنظومة الـ PET في حالة المنبع الصغير الحجم نحو 0.005 عدّة في الثانية للبيكيريل (أي يُكشف %0.5 من أحداث الإصدار) في المنظومة الوحيدة الحلقة، وتصل إلى 0.1 عدة في الثانية للبيكيريل (أي يُكشف %10 من أحداث الإصدار) في المنظومة المتعددة الحلقات والتحصيل الثلاثي الأبعاد. أي إن حساسية الـ PET يمكن أن تكون أكبر بألف مرة من حساسية الـ SPECT، وهذا يعني أنه

يمكن كشف مواد تباين تركيزها يقل عن 1 بيكو مول. أما العنصر الحرج في صور الـ PET فهو البلورة الومضية. ومع أنه يمكن كشف أشعة غاما الصادرة في الـ PET ببلورات يود الصوديوم المشوب بالثاليوم (NaI(Tl)، فإن حساسية تلك البلورات تقل بنحو عشر مرات عن حساسية البلورات الأخرى. على سبيل المثال، تتصف جرمانات البزموت BGO أو سليكات الغادولينيوم المشوبة بالسيريوم (GSO) أو سليكات الليثيوم المشوب بالسيريوم (LSO) بكفاءة كشف أعلى. ويجري حالياً اختبار مواد كشف جديدة، تُستعمل في فيزياء الجسيمات، وذلك لاستعمالها في الـ PET الحيوي الطبي<sup>(25)</sup>. وثمة طريقة أخرى لتحسين نسبة الإشارة إلى الضجيج هي قياس الفوارق بين أوقات وصول أشعة غاما واستغلالها. وتمكّن تقنية مدة التحليق تلك في الـ PET من تحديد موقع حدث الإصدار ضمن حدود 4-10 سنتيمتر. وبتضمن تلك المعلومات في عملية الكشف يمكن تقليص عدم التيقن الإحصائي في الصورة المعاد تركيبها، ومن ثم زيادة نسبة الإشارة إلى الضجيج التي يمكن أن تكون أعلى بعشر مرات منها في الـ PET العادي.

### 3.3 التصوير الضوئي

يشتمل التصوير الضوئي على مجموعة كبيرة من تكنولوجيات التصوير التي يُستعمل فيها ضوء من منطقة الأشعة فوق البنفسجية حتى منطقة الأشعة تحت الحمراء لتصوير خصائص النسيج. وتعتمد هذه التقنيات على آليات التباين المختلفة، مثل الانتقال والامتصاص والانعكاس والتناثر والتألق والوميض. وتوافر تلك الآليات معلومات عن بنية النسيج ووظائفه الفيزيولوجية والكيميائية الحيوية والجزيئية. طبعاً، تقتصر هذه التقنيات حالياً على التصوير السطحي أو التصوير التجريبي للحيوانات، لأن عمق اختراق الضوء محدود جداً. لكن الضوء الموجود ضمن نافذة طيفية صغيرة من المنطقة تحت الحمراء القريبة (900-600 نانو متر) يمكن أن يخترق النسيج حتى مسافة أكبر من 10 سنتيمتر بسبب معدلات الامتصاص المنخفضة عند أطوال الموجات تلك<sup>(26)</sup>. أما ميز التصوير الضوئي فهو محدود بتناثر الضوء: تتوزع فوتونات الضوء المنتشرة عبر النسيج متبعة مسارات عشوائية. والامتصاص والتناثر هما موسطاً تباين متأصلان في النسيج يمكن تقديرهما بالتصوير الضوئي. وقد طور كاتلر في عام 1929 تقنية تسمى الإضاءة العابرة<sup>(27)</sup> (Transillumination): أضيء جانب من الثدي وفُحص سلوك الامتصاص في الجانب الآخر. وهذا مشابه للتصوير بإسقاط الأشعة السينية. لكن مقارنة بالتصوير بالأشعة السينية، يكون الميز المكاني منخفضاً جداً بسبب تناثر فوتونات الضوء. ونظراً

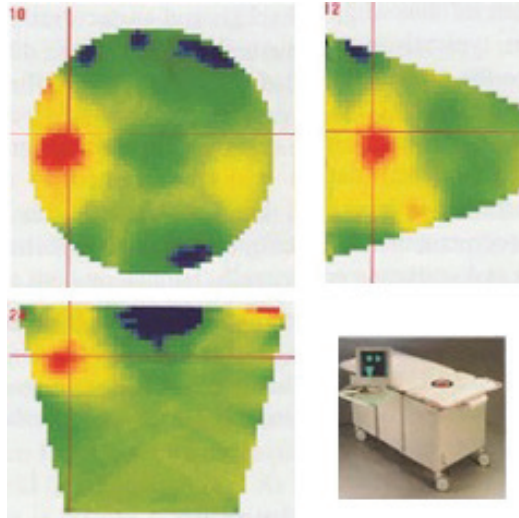
إلى أن امتصاص الهيموغلوبين يعتمد على حالة أكسجته، يمكن كشف المناطق ذات الأوعية الكثيرة بهذه التقنية. وأثناء العقد الماضي، جرى تطوير التصوير المقطعي بالضوء الموزع<sup>(28)</sup> (Diffuse Optical Tomography) (DOT)، وفيه يسלט الضوء من زوايا مختلفة ويكشف الضوء المتناثر من جميع الاتجاهات. وخلافاً للـ CT بالأشعة السينية، تُعتبر النمذجة الصحيحة لعملية التناثر في التصوير المقطعي الضوئي جوهرية. ويُستعمل عادة حل رقمي لمعادلة الانتشار لوصف انتشار فوتونات الضوء في وسط الانتشار وللتنبؤ بنتائج قياسات الترتيبات التجريبية.

وعلى غرار التصوير النووي، يتصف التصوير الضوئي بأنه نمط حساس يمكن أن يكشف تراكيز منخفضة جداً من الأصبغة الضوئية. وخلافاً للـ PET والـ SPECT، لا يتضمن التصوير الضوئي إشعاعات مؤينة، والمسابر الضوئية مستقرة عموماً، والتكنولوجيا أقل تكلفة. ويشهد التصوير الضوئي الجزيئي تطوراً سريعاً في بحوث وتطوير الأدوية ومواد التباين في حيّز تصوير الحيوانات الصغيرة، حيث لا يمثل تخميد الأنسجة الشديد للضوء مشكلة كبيرة في الفئران. ويمكن التمييز بين مبدئين لتوليد الضوء: التآلق والإضاءة الحيوية. في التصوير التآلقي يُفعل مسبر متألق (صبغة ضوئية) بمنبع ضوء خارجي، وتُسَّع إشارة بطول موجة مختلف. وفي التصوير بالإضاءة الحيوية، يُستعمل تفاعل إنزيمي منبعاً داخلياً للإشارة. واللوسيفرازات (Luciferases) هي فئة من الإنزيمات (الأكسيجنازات Oxgenases) التي تشع ضوءاً (إضاءة حيوية) ذا طيف واسع بوجود الأكسجين. وهذا التفاعل هو المسؤول عن مفعول الإضاءة أمام خلفية معتمة. فخلافاً لتقنيات التآلق، ليس ثمة من إشارة موجودة في الخلفية في التصوير بالإضاءة الحيوية، ويؤدي ذلك إلى نسبة إشارة إلى خلفية عالية، ومن ثم إلى حساسية ممتازة. لكن تصوير الإضاءة الحيوية يتضمن هندسة جينية للنسيج موضوع الاهتمام، ولذا لم تُستعمل هذه التقنية إلا لتصوير الحيوانات الصغيرة حتى الآن<sup>(29)</sup>.

ليس الميز المكاني للتصوير المقطعي الضوئي جيداً، وهو من رتبة 10-5 ميليمتر، وذلك بسبب وجود تناثر شديد، وما زالت مشكلة إعادة تركيب الصورة قائمة. وبالمقارنة بالإضاءة الحيوية، يمكن التصوير المقطعي بالضوء الموزع من تحديد كمي أفضل للامتصاص والتناثر والتآلق في الأبعاد الثلاثة. وقد استُعمل التصوير المقطعي بالضوء الموزع في المرحلة قبل العيادة (تصوير الفئران) والتطبيقات العيادية (تصوير الصدر، الشكل 16-3).

### 1.3.3 حساسية التصوير الضوئي

تعتمد حساسية التصوير المقطعي الضوئي على عدة عوامل، مثل منبع الضوء (مصباح زئبقي أم ليزر)، والكاشف وتقنية إعادة تركيب الصورة. وتُستعمل في هذا النوع من التصوير أنواع مختلفة من الليزر: ليزر موجة متواصلة أو ليزرات موجة مضمنة أو نبضات قصيرة. يُشع ليزر الموجة المتواصلة حزمة ثابتة من الضوء، وهذا يعطي حساسية عالية. ويُستعمل في طريقة أخرى ضوء ليزري مضمن بغية التعويض عن الاختلافات في التخميد. ويُشع الليزر النبضي ضوءاً ليزرياً متقطعاً. ويمكن استعمال هذه الليزرات من انتقاء فوتونات قذفية، أي فوتونات ليست متناثرة، أو ذات تناثر قليل، تصل أولاً إلى الجانب الآخر. ويوفر شكل هذا التوزيع معلومات عن موسسات النسيج الضوئية ويمكن من تحسين الميز المكاني<sup>(30)</sup>. وتعتمد حساسية التصوير الضوئي على منبع الضوء، وخاصة على الكاشف. ويمكن للكاشف أن يكون ثنائي انهييار ضوئي (Avalanche Photo-Diode) أو كاميرة قرن بالشحنة CCD عادية. ويقلل تبريد كاميرات قرن الشحنة تيار الظلام ثناء التصوير، ولذا يحسّن الحساسية. وجرت تحسينات أيضاً لتكنولوجيا القرن بالشحنة خاصة باستعمال تجهيزات القرن بالشحنة الرقيقة الخلفية (Back-thinned CCD) والطلاءات المانعة للانعكاس<sup>(31)</sup>. يُضاف إلى ذلك أنه يمكن استمثال الحساسية أيضاً من خلال الربط الضوئي الأفضل.



الشكل 16-3: مقاطع عرضانية للثدي الأيمن لمريضة التُّقطت بالتصوير المقطعي الضوئي (بحوث فيليبس، آيندهوفن). يشير التخميد الشديد (اللون الأحمر) إلى الورم.



وثمة مادة رئيسية أخرى تؤثر في حساسية التصوير المقطعي الضوئي هي خوارزمية إعادة تركيب الصورة، لأن نسبة التباين إلى الضجيج في هذا التصوير تتأثر غالباً بالتشوهات السطحية أكثر من تأثرها بالضجيج. ويُستعمل لإعادة تركيب الصورة عادة حل رقمي لمعادلة الانتشار لوصف انتشار فوتونات الضوء في وسط الانتشار وللتنبؤ بنتائج قياسات الترتيبات التجريبية (المسألة الأمامية). بعدئذ يجري تحسين موسطات النموذج باستعمال التحليل الاسترجاعي (Regression Analysis) الذي يقارن البيانات التجريبية بتنبؤات التقريب المباشر لتكوين الصور. ويمكن تحسين جودة الصورة باستعمال تقنيات إعادة تركيب متقدمة تُطبَّق فيها القيود الطيفية لحوامل اللون (Chromophore) وطيف التناثر<sup>(32)</sup>. يتصف التصوير المقطعي الضوئي بحساسية مشابهة لحساسية التصوير النووي. وعلى وجه الخصوص، يمكن كشف نماذج التصوير التجريبية التآلفية عند تراكيز تساوي 100 فمتو مول (1 فمتو =  $10^{-15}$ ) في ماسح التصوير المقطعي الضوئي المستعمل للحيوانات الصغيرة<sup>(33)</sup>. وبينت اعتبارات نظرية أن 100 نانو مول من مادة التباين يجب أن تكون قابلة للكشف بالمساحات العيادية.

### 4.3 التصوير بالرنين المغناطيسي (المرنان)

التصوير بالمرنان (MRI) هو تقنية غير مؤينة تتصف بتباين أنسجة وميز مكاني ممتازين وميز زمني جيد. ويستطيع هذا النوع من التصوير قياس طيف واسع من آليات التباين الداخلية، منها كثافة البروتونات ومدة استرخاء شبكة السبين (Spin-lattice Relaxation Time) ( $T_1$ ) ومدة استرخاء سبين السبين (Spin-spin Relaxation Time) ( $T_2$ ) والانزياح الكيميائي (Chemical Shift) ودرجة الحرارة وأنواع الحركة المختلفة، مثل تدفق الدم والإرواء والانتشار. وقد أصبح المرنان النمط المفضل في كثير من التطبيقات العيادية وقبل العيادية (تجارب على الحيوانات) لأنه يوفر معلومات بنيوية ووظيفية.

يستند المرنان إلى مفعول الرنين المغناطيسي النووي الذي اكتشفه بلوخ (Bloch) وبورسل (Purcell) في عام 1946. يجب أن تتحقق ثلاثة متطلبات لقياس إشارة الرنين المغناطيسي. أولاً يجب أن تتصف النوى موضوع الاهتمام بعزم مغناطيسي (Magnetic Moment) غير معدوم. ومن النوى الشائعة مثلاً الهيدروجين (1-H) والفوسفور ( $^{31}\text{P}$ ) والكربون ( $^{13}\text{C}$ ) والصدوديوم ( $^{23}\text{Na}$ ) والفلور ( $^{19}\text{F}$ ). والمتطلب الثاني هو وجود حقل مغناطيسي خارجي ساكن  $B_0$ . وتساوي شدة الحقل الشائعة في المرانين الطبية ما بين

0.23 و 3 تسلا، في حين أنها يمكن أن تكون أكبر كثيراً في المنظومات قبل العيادية (4.7 تسلا، 7 تسلا، وحتى أكبر من 10 تسلا). ونتيجة لمفعول زيمان (Zeeman)، تصطف العزوم المغناطيسية بزوايا معينة موازية أو معاكسة للحقل المغناطيسي الخارجي، فتكتسب حركة استباقية Precessional. ويعطى تردد الحركة الاستباقية، الذي يسمى أيضاً تردد لارمر Larmor، بالعلاقة  $f_0 = \gamma B_0$ ، حيث  $\gamma$  هي النسبة الهندسية، وهي ثابتة من أجل نواة معينة. ونظراً إلى أن الاضطفاف بموازاة الحقل هو حالة الطاقة الدنيا، يكون هو المفضل، وتصطف نوى موازية للحقل أكثر قليلاً من النوى المعاكسة له. ونتيجة لذلك، سوف يُبدي النسيج مغناطة صافية موازية للحقل المغناطيسي الخارجي تسمى المغناطة الطولانية. ويعتمد مقدار المغناطة الصافية على شدة الحقل وعلى الزيادات في الحقل المغناطيسية التي هي أعلى. والمتطلب الثالث هو حقل مغناطيسي  $B_1$  متغير مع الزمن يُطبَّق عمودياً على الحقل الساكن  $B_0$  ويدور المغناطة الطولانية بزواوية اعتبارية (تسمى أيضاً زاوية القتل) في المستوي العرضاني. وهذه المغناطة الاستباقية تستحث جهداً كهربائياً في وشيعة استقبال للترددات الراديوية.

ولا تدوم المغناطة العرضانية التي تُكشف إلى الأبد، بسبب حصول عمليتي استرخاء مستقلتين. الأولى هي استرخاء شبكة السبين الذي يحدد السرعة التي تعود بها المغناطة الطولانية بعد تطبيق نبضة  $B_1$ . وتتحدد وتيرة عملية العودة بمدة الاسترخاء  $T_1$ . والثانية هي استرخاء سبين السبين الذي يحدد سرعة فقدان المغناطة العرضانية لتماسكها، ومن ثم تلاشيها. وتتحدد وتيرة زوالها بمدة الاسترخاء  $T_2$ . وإضافة إلى تفاعلات السبين مع السبين، يمكن أن يحصل تلاش لفرق الطور بين العزمين المغناطيسيين الاستباقيين المترابطين بسبب تفاوتات الحقل  $B_0$ . ونتيجة لذلك تصبح عملية الاسترخاء التي هي أقوى ظاهرياً مرئية، وتسمى الاسترخاء  $T_2^*$ . وتتغير مدتا الاسترخاء  $T_1$  و  $T_2$  تبعاً لنوع النسيج. يُضاف إلى ذلك أنه يمكن استعمال عوامل تباين للرنين المغناطيسي تقصّر مدتي الاسترخاء. وعلى وجه الخصوص، تتناسب وتيرة الاسترخاء (مقلوب مدة الاسترخاء) مع مدى استرخاء مادة التباين ومع تركيزها.

وبغية تمييز الإشارات الواردة من مواضع مختلفة، تُستعمل تدرجات الحقل المغناطيسي. لذا يقترن بشدة الحقل المتغيرة مكانياً تردد استباق متغير مكانياً. وتقع القيم الشائعة للميز المكاني في المساحات العيادية بين 0.5 و 1 ميليمتر. ويمكن الحصول على ميز أفضل باستعمال شدات حقل أكبر تعطي نسب إشارة إلى ضجيج أعلى (الشكل 16-4a). ومن الممكن إجراء

تصوير عالي الميز لحيوانات صغيرة بواسطة مرانين عيادية، وذلك باستعمال وشائع ترددات راديوية مخصصة لزيادة الحساسية. وبواسطة هذه الوسائط يمكن تحقيق ميز مكاني يساوي نحو 100 ميكرون (الشكل 16-4b). ويمكن تحقيق ميز مكاني أفضل من 100 ميكرون في المرانين المخصصة للحيوانات التي تعمل بشدات حقل عالية (7 تسلا مثلاً) والتي تستعمل تدرجات أقوى.

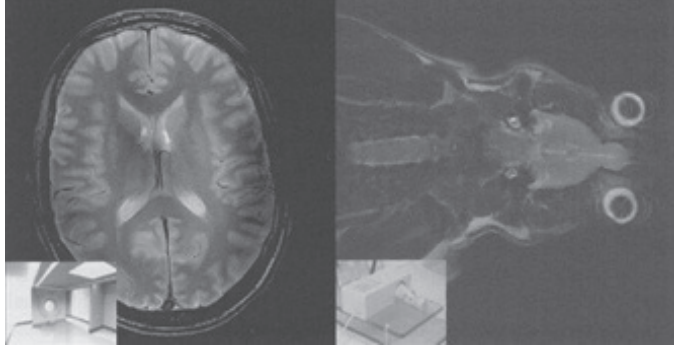
### 1.4.3 حساسية المران

تعتمد حساسية المران على خواص النوى التي سوف تُصوّر، وعلى جوانب تقنية الأجهزة المستخدمة، وطريقة إجراء القياسات. ووفقاً لما ذكر آنفاً، تتصف النوى المختلفة بنسب مغناطيسية دورانية مختلفة تعطي حساسيات مختلفة. على سبيل المثال، يتصف الهدروجين بأكبر مغناطيسية دورانية بين جميع النوى. ومن الواضح أن الهدروجين وفير جداً في الأنسجة الحية. والفلور-19 هو أحد أكثر نوى تصوير الرنين المغناطيسي النووي حساسية (نحو 80% من نسبة المغناطيسية الدورانية للهدروجين-1). إلا أنه ليس ثمة من مركبات داخلية تعطي إشارات فلور-19 قابلة للكشف في الجسم الحي. لذا يجب استعمال مركبات خارجية تحتوي عليه. على سبيل المثال، استعمال مران فلور-19 لتحديد المرضى الذين يستجيبون للمعالجة الكيميائية بالفلوروروراسيل<sup>(34)</sup> (Fluorouracil). وجرى مؤخراً تصوير بمران فلور-19 لدراسة<sup>(35)</sup> جسيمات نانوية من البرفلوروكربون (Perfluorocarbon) الموجه إلى الفيبرين. والكربون-13 ليس وثيراً في الطبيعة، وحساسيته الطبيعية أقل من حساسية الهدروجين-1 للرنين المغناطيسي. لذا، وفي حالة عدم وجود إغناء بنظير مشع، تكون إشارات الكربون-13 ضعيفة جداً. وقد اقترحت تقنية جديدة مؤخراً لزيادة حساسية مران الكربون-13 باستعمال الاستقطاب الفائت<sup>(36)</sup> (Hyper-polarization).

وتعتمد حساسية المران بشدة على جهاز الرنين المغناطيسي المستعمل. على سبيل المثال، تعطي قيمة  $B_0$  التي هي أعلى إشارة أقوى. وتعتمد حساسية المران كثيراً أيضاً على وشيعة الترددات الراديوية المستعملة للكشف. وبوجه خاص، يجب أن يغطي شكل الوشيعة المنطقة موضوع الاهتمام مع الإبقاء على الحجم صغيراً لجعل الضجيج الناجم عن المريض أصغرياً.

وتعتمد حساسية كشف مادة التباين بشدة على نسبة التباين إلى الضجيج. ويتأثر تباين الصورة بالدرجة الأولى بالفوارق بين مدد الاسترخاء وكثافة البروتونات ونوع

وموسطات سلسلة قياسات الرنين المغناطيسي. ويمكن تقريب قيمة عتبة كشف مادة التباين من قيم وتائر الاسترخاء الشائعة في النسيج ومدى استرخاء مادة تباين الرنين المغناطيسي.



الشكل 16-4: a) صورة دماغ بميز يساوي 0.25 مم التقطت بمرنان عيادي شدة الحقل فيه تساوي 7 تسلا (منظومات فيليبس الطبية). b) صورة جرد بميز يساوي 100 مكرون التقطت بمرنان عيادي شدة الحقل فيه تساوي 3 تسلا (اقتبست بعد موافقة ج. آدم G. Adam من UKE بهامبورغ) باستعمال وشيعة ترددات راديوية مخصصة لهذا الغرض (من شركة بحوث فيليبس في هامبورغ).

فمثلاً، معدلات الاسترخاء في النسيج هي من رتبة  $1/s$ ، في حين أن قيمة مدى الاسترخاء الشائعة للعوامل (Gd-DTPA) هي من رتبة  $4 \text{ (mM s)}^{-1}$ . وبافتراض أن تغيراً بمقدار 10% في وتائر الاسترخاء ( $\Delta R_1 = 0.1/s$ ) يُنتج تبايناً في الصورة قابلاً للكشف، يكون تركيز المادة القابلة للكشف (Gd-DPTA) من رتبة  $25 \mu\text{M}$ . وقد اقترح مؤخراً مستحلب جسيمات نانوية مشوب بنحو 100.000 من جزيئات الـ Gd-DTPA، وأدى إلى استرخاء بلغ نحو  $10^6 \text{ (mM s)}^{-1}$ . وقد أُثبت أن مواد تباين من هذا النوع تمكّن من كشف إبيتوبات (Epitope) تراكيها من رتبة البيكو مول<sup>(37)</sup>. ويمكن تطبيق نفس الاعتبارات على العوامل الوسطائية الفائقة التي تؤثر في قيم  $R_2$  و  $R_2^*$ . وتتصف تلك العوامل باسترخاء يساوي نحو  $100 \text{ (mMs)}^{-1}$ . ويمكن تحديد تركيز مادة التباين المحلية بقياس التوزيع المكاني (على شكل مخطط) لوتائر الاسترخاء. ووفقاً لما ذكر آنفاً، تتأثر هذه القيمة كثيراً بعدم تجانس  $B_0$ . وقد طُوّرت طريقة في الآونة الأخيرة تمكّن من تصحيح عدم التجانس ذلك من بيانات الصورة وتحسّن دقة مخطط وتيرة الاسترخاء<sup>(38)</sup>. وأُثبت أيضاً أنه يمكن تحديد تراكيز مواد أكسيد الحديد المقرة بـ 40 ميكرو مول تقريباً. ومن الممكن تحقيق حساسية أعلى بواسطة عوامل تزيد من استرخاء مادة التباين.

### 5.3 التصوير بالموجات فوق الصوتية

التصوير بالموجات فوق الصوتية هو تقنية غير متعدية محمولة ورخيصة نسبياً، وتُستعمل كثيراً في العيادات. يرسل محوّل فوق صوتي (يسمى أيضاً رأس المسح) نبضات قصيرة من الموجات الصوتية العالية التردد (10-1 ميغا هرتز) عبر الجسم. وعند سطوح التواصل بين نوعين من الأنسجة، تنكسر الموجة ويرتد جزء منها وفقاً لقانون سنل. ويعتمد المقدار المنعكس على كثافة النسيجين، ومن ثم على سرعة موجات الصوت ضمن الأنسجة المختلفة. ويتناثر جزء من الموجات الصوتية أيضاً منعكساً عن بني صغيرة عند حدود النسيج أو ضمن النسيج نفسه. ويقوم المحوّل، الذي يرسل الموجات إلى الجسم، باستقبال الجزء المنعكس أو المتناثر من الموجة أيضاً الذي يسمى بالصدى.

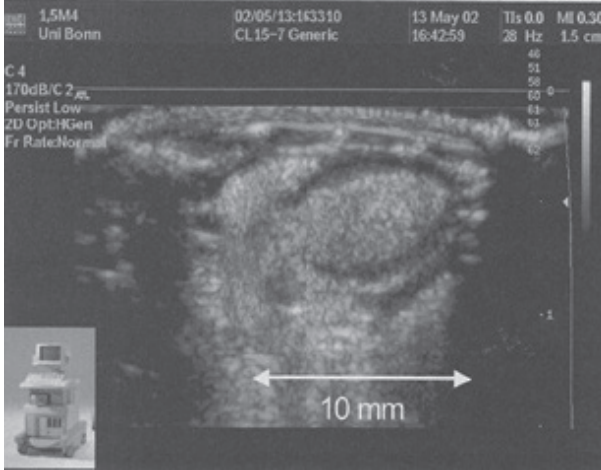
وتتألف صورة الصدى من عدد من الخطوط التي يمكن تحصيل كل منها في غضون أقل من 100 ميكرو ثانية. لذا، يمكن تحصيل الصورة التي تتألف من 100 خط في أقل من 10 ميلي ثانية، وهذا يعني أنه يمكن إجراء التصوير في الزمن الحقيقي. وإضافة إلى إعطاء الصورة للشكل، فإن تصوير الصدى يستطيع قياس سرعة تدفق الدم الجاري باستعمال مفعول دوبلر. لكن تباين الصدى في العديد من الحالات ليس جيداً بقدر كافٍ. وفي تلك التطبيقات، يمكن لفقاعات مكروية مملوءة بالغاز أن تحسن تباين الصدى من خلال آليتين مختلفتين. الأولى هي الرنين المغناطيسي في الفقاعات المكروية التي تتمدد وتتقلص في الحقل فوق الصوتي. وعند تردد الرنين، تتولد إشارات قوية ذات ترددات من مضاعفات التردد المرسل، تسمى بالتوافقيات. وتستند الآلية الثانية إلى الفروق في المقاومة الصوتية التي تزيد من التناثر إلى الوراء<sup>(39)</sup>.

ويعتمد الميز المكاني لمنظومة تصوير الصدى على تقنية المسح والتردد المستعملين. وفي المنظومات العيادية يكون الميز (المحوري) من رتبة 2-1 ميليمتر عند 1 ميغا هرتز، و 0.3 ميليمتر عند 5 ميغا هرتز. وباستعمال رؤوس المسح والمنظومات المخصصة للحيوانات التي تعمل عند ترددات عالية جداً (تصل حتى 50 ميغا هرتز)، يمكن الحصول على ميز أفضل كثيراً (أقل من 100 ميكرون) (الشكل 16-5).

### 1.5.3 حساسية التصوير بالموجات فوق الصوتية

تعتمد حساسية التصوير بالموجات فوق الصوتية (USI) على شدة وتردد نبضة الموجات المرسله. فكلما كانت النبضة أقوى، كان مطال الإشارة المكشوفة أكبر. إلا أن ثمة حدود أمان لشدة الموجات فوق الصوتية، لأن تراكم الطاقة يؤلّد

حرارة في النسيج. ويمكن تحسين حساسية الـ USI أيضاً باستعمال مادة تباين. فعلى سبيل المثال، يمكن كشف الفقاعات المكروية باستعمال الـ USI التوافقي ذي النبضة المتناوبة القطبية<sup>(40)</sup> (Pulse Inversion Ultrasound Imaging).



الشكل 16-5: نوفر مادة تباين من فقاعات مكروية تباينا جيدا بين الدم (أبيض) والعضلة القلبية (اقتُبست الصورة بعد موافقة ك. تيمان (K. Tiemann)، جامعة بون، ألمانيا).

يُضاف إلى ذلك أنه يمكن كشف الجسيمات المكروية المستهدفة أيضاً نتيجة للتناثر المحسّن. فانعكاسية الجسيمات المنخفضة المتأصلة فيها عندما تكون معلقة هي سمة تمكّن من التمييز بين الجسيمات النانوية المقيدة المستهدفة وتلك التي تتجول حرة في الجسم<sup>(39)</sup>. وتقوم إحدى تقنيات الكشف الحساسة للفقاعات المكروية على مفعول الإصدار الصوتي المستحث (Effect Stimulated Acoustic Emission) (SAE) الذي يحصل بعد تدمير الفقاعات المكروية أثناء الـ USI الدوبلري. ويمكن القياس الصوتي الجسيمي الحساس هذا من قياس التعداد القائم على إشارات مفعول الإصدار الصوتي المستحث بدقة عالية<sup>(41)</sup>. وقد أثبت أن هذه التقنية قادرة على كشف فقاعة مكروية واحدة فقط<sup>(41)</sup>. وقد استعملت هذه التقنية لتحديد مفاعيل معالجة التهاب الدماغ والنخاع الناجم عن المناعة الذاتية باستعمال فقاعة مكروية هدفاً في نموذج حيواني<sup>(42)</sup>.

### 6.3 التصوير بالأشعة السينية

التصوير بالأشعة السينية هو تقنية قائمة على إرسال الأشعة الصادرة عن منبع أشعة سينية عبر جسم المريض وكشفها في الجانب الآخر منه. وينشأ التباين في الصورة عن

التخميد متفاوت للأشعة السينية في الأنسجة المختلفة، ويعتمد مقدار امتصاصها على تركيب النسيج. على سبيل المثال، تمتص مادة العظم الكثيفة أشعة سينية أكثر من تلك التي يمتصها النسيج الرخو، مثل العضلات والدهون. وفي التصوير الثنائي الأبعاد بالأشعة السينية، يُقاس التكامل الخطي للتخميد التابع للموضع، وتُظهر الشدة الناتجة في صورة ثنائية الأبعاد. إلا أنه من الصعب تفسير طبقات النسيج والبنى العظمية المترابطة في صورة إسقاط من هذا النوع. وبغية تحليل تلك البنى الثلاثية الأبعاد، يُستعمل الـ CT الذي يولد صوراً ثنائية الأبعاد لمقاطع عرضانية من الجسم. لذا يُدوّر أنبوب أشعة سينية مع كاشف بسرعة بمقدار 360 درجة حول الجسم خلال 0.3 حتى 1 ثانية. ويُستعمل في مساحات الـ CT الحديثة عدد من صفوف الكاشفات (16-64) التي تمكّن من الالتقاط الفوري لشرائح متعددة.

ويعتمد الميز المكاني في CT الأشعة السينية على حجم نقطة بؤرة أنبوب الأشعة السينية وعلى مقاسات عناصر الكاشف. ويقل الميز المكاني لمسح الـ CT العيادي عن نصف ميليمتر في مركز المسح. أما الميز المكاني في المساحات المخصصة للحيوانات الصغيرة فهي أفضل كثيراً<sup>(43)</sup>، ومن رتبة الـ 20 ميكروناً. والميزة الرئيسية لـ CT الأشعة السينية هي سهولة استعماله (تكنولوجيا كبسة زر واحدة) لتحصيل مجموعات بيانات كبيرة ثلاثية الأبعاد مع معلومات بنيوية يميز مكاني عالٍ جداً. أما عيبه فهو استعمال إشعاع مؤين يمكن أن يؤدي إلى موت الخلايا أو إلى الإصابة بالسرطان نتيجة لطفرات جينية.

### 1.6.3 حساسية التصوير بالأشعة السينية

تعتمد حساسية التصوير بالأشعة السينية على خواص الجسم الذي يجري تصويره، وعلى مكونات نظام التصوير الرئيسية. ويحدّد حجم الجسم عدد الأشعة السينية التي لا يمكن كشفها بسبب التخميد وتناثر كومبتون. ويحدّد تيار أنبوب الأشعة السينية عدد الفوتونات المشعة الذي يتناسب عكسياً مع ضجيج الصورة. ويحدّد جهد تسريع الإلكترونات في أنبوب الأشعة السينية طاقة تلك الأشعة. وتحترق الأشعة السينية العالية الطاقة الجسم إلى عمق أكبر، ولذا يزداد مقدار الإشارة التي تصل إلى الكاشف. إلا أن طاقة الأشعة السينية تحدّد تباين الصورة أيضاً. وإذا استعملت أشعة سينية عالية الطاقة، كان تناثر كومبتون هو التفاعل المهيمن، وهو مستقل عن العدد الذري. لذا ينخفض التباين كثيراً.

وتقع الحساسية الكلية لـ CT الأشعة السينية الذي يُستعمل لكشف مواد التباين في حيزّ ميلي مول. وعلى وجه الخصوص، فقد أُثبت أنه يمكن مراقبة إرسال مادة التباين القائمة على اليود (من مثل الأيوهكسول (Iohexol)) كميّاً. وأعطى استمثال موسطات التحصيل في الـ CT حساسية تساوي نحو 0.4 ميلي مول لمادة التباين هذه<sup>(44)</sup>. ويمكن تحقيق كشف أفضل حساسية (بما يصل إلى عشر مرات) لمواد التباين باستعمال تصوير الحافة<sup>(45)</sup> k.

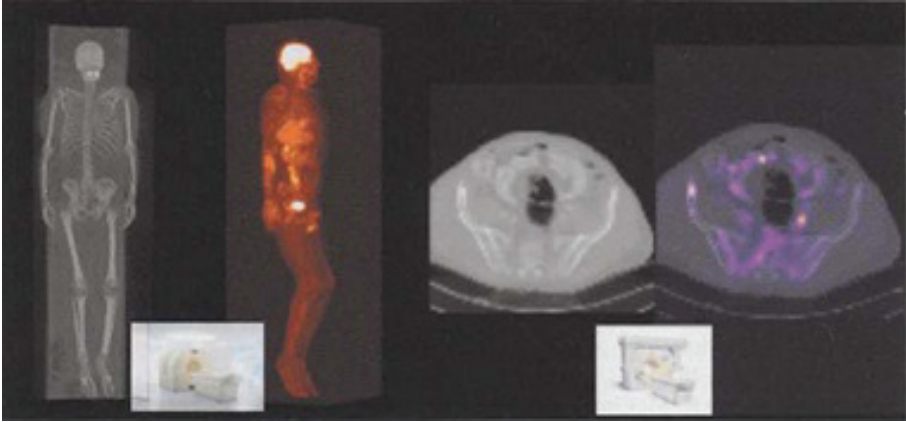
#### 4. الخلاصة

تختلف أنماط التصوير الحيوي الطبي من حيث محتوى الصورة والحساسية والميز المكاني والميز الزمني (انظر الجدول 1-16). ومن الواضح أن التصوير القائم على الأشعة السينية يمكن أن يوفر ميّزاً مكانيّاً جيداً، لكنه يفتقر إلى الحساسية. وفي حين أن التصوير النووي والتصوير الضوئي يتصفان بحساسية عالية، فإنهما يعطيان ميّزاً مكانيّاً سيّئاً. ويتصف التصوير بالمرنان والموجات فوق الصوتية بحساسية وميز مكاني متوسطين. وتوافر الأنماط المختلفة عموماً معلومات مختلفة، ومن ثم يمكن اعتبارها مكاملة لبعضها، بدلاً من أن تكون متنافسة. لذا يكون من المفيد جداً ضمّ الأنماط معاً، ويمكن لهذا أن يحصل بمطابقة إحداثيات الصور أو باستعمال منظومات مدمجة. وفي هذه الأيام، ثمة منظومات عيادية مركبة من ماسحات الـ PET والـ CT وماسحات الـ SPECT والـ CT متوافرة تجارياً (الشكل 16-6)، وما زالت تشكيلات أخرى من مثل الـ PET والـ MRI<sup>(46)</sup> والتصوير المقطعي بالضوء الموزع والـ MRI<sup>(47)</sup> في قيد البحث والتطوير. وإضافة إلى إدماج أنماط مختلفة ضمن منظومة واحدة، يمكن استعمال سرير مشترك لتبديل المريض أو الحيوان بسرعة وعلى نحو يعطي نفس دقة النتائج. وقد أبدت أنماط التصوير المنفردة أو تلك المكونة من أكثر من نمط واحد قابليتها للاستعمال في تطبيقات التصوير الجزيئي. لكن برغم ما ينطوي عليه التصوير الجزيئي من إمكانات هائلة للرعاية الصحية، فإنه ما زال في مهده. ومفتاحه هو تطوير وإقرار مواد التباين المستهدفة. وتتطلب خواص هذه المواد الجديدة تطوير تقنيات كشف شديدة الحساسية وقياسات عالية الدقة. ونظراً إلى أن هذا الحقل متعدد التخصصات، فثمة حاجة إلى تعاون وثيق بين الشركات الصيدلانية ومطوري مواد التباين والشركات المصنعة لتجهيزات التصوير. وسوف تبين السنوات القادمة السرعة التي سوف تشق بها منظومات التصوير الجزيئي طريقها بها إلى الممارسة العيادية.



الجدول 1-16 خصائص تقنيات التصوير المختلفة.

التقنية	الحساسية	الميز	مدة التحصيل
تصوير CT للحيوانات	$\approx 10^{-4}$ مول	$< 500$ ميكرون $< 50$ ميكرون	$<$ ثواني
تصوير SPECT للحيوانات	$\approx 10^{-10}$ مول	5-20 مم 1-3 مم	$<$ ساعات
تصوير PET للحيوانات	$\approx 10^{-12}$ مول	4-10 مم 2-4 مم	$<$ ساعات
تصوير US للحيوانات	فقاعة واحدة	100 ميكرون-1 مم 40 ميكرون	$<$ ثواني
تصوير MR للحيوانات	$\approx 10^{-6} - 10^{-12}$ مول	250 ميكرون-1 مم $< 100$ ميكرون	$\geq$ دقائق
تصوير ضوئي	$\approx 10^{-10}$ مول	100 ميكرون-10 مم	ثوان



الشكل 6-16: اليسار: تصوير انتشار الورم في كامل الجسم باستعمال ماسح مركب لك PET و الـ CT (Gemini, Philips Medical Systems). اليمين: كشف عقدة ليمفاوية بماسح CT/SPECT (Precedence, Philips Medical Systems).

1. R. Weissleder, Molecular imaging: exploring the next frontier, *Radiology* 212 (3), 609-614 (1999).
2. E. C. Wiener, M. W. Brechbiel, H. Brothers, R. L. Magin, O. A. Gansow, D. A. Tomalia, P. C. Lauterbur, Dendrimer-based metal chelates: a new class of magnetic resonance imaging contrast agents, *Magn Reson Med* 31, 1-8 (1994).
3. G. Schuhmann-Giampieri, H. Schmitt-Willich, T. Frenzel, W. R. Press, H. J. Weinmann, In vivo and in vitro evaluation of Gd-DTPA-polylysine as a macromolecular contrast agent for magnetic resonance imaging, *Invest Radiol* 26, 969-974 (1991).
4. E. Unger, D. K. Shen, G. L. Wu, T. Fritz, Liposomes as MR contrast agents: pros and cons, *Magn Reson Med* 22, 304-308 (1991).
5. G. M. Lanza, K. D Wallace, M. J Scott, W. P Cacheris, D. R Abendschein, D. H Christy, A. M Sharkey, J. G Miller, P. J Gaffney, S. A Wickline, A novel site-targeted ultrasonic contrast agent with broad biomedical application, *Circulation* 95, 3334-3340 (1996).
6. M. Mikawa, H. Kato, M. Okumura, M. Narazaki, Y. Kanazawa, N. Miwa, H. Shinohara, Paramagnetic water-soluble metallofullerenes having the highest relaxivity for MRI contrast agents, *Bioconjug Chem* 12, 510-514 (2001).
7. V. Sharma, G. Luker, D. Piwnica-Worms, Molecular imaging of gene expression and protein function in vivo with PET and SPECT, *J Magn Reson Imaging* 16, 336-351 (2002).
8. W. C. W. Chan, D. J. Maxwell, X. H. Gao, R. E. Bailey, M. Y. Han, S. Nie, Luminescent quantum dots for multiplexed biological detection and imaging, *Curr Opin Biotechnol* 13, 40-46 (2002).
9. S. Aime, C. Cabella, S. Colombatto, S. G. Crich, E. Gianolio, F. Maggioni, Insights into the use of paramagnetic Gd (III) complexes in MR-molecular imaging investigations, *J Magn Reson Imaging* 16, 394-406 (2002).
10. J. R. Lindner, Molecular imaging with contrast ultrasound and targeted microbubbles, *Nucl Cardiol* 11, 215-221 (2004).

11. C. Bremer, C. H. Tung, R. Weissleder, In vivo molecular target assessment of matrix metalloproteinase inhibition, *Nat Med* 7, 743-748 (2001).
12. A. Y. Louie, M. M. Huber, E. T. Ahrens, U. Rothbacher, R. Moats, R. E. Jacobs, S. E. Fraser, T. J. Meade, *Nat Biotechnol* 18, 321-325 (2000).
13. R. Weissleder, U. Mahmood, Molecular imaging, *Radiology*, 219, 316-333 (2001).
14. Y. Matsumura, H. Maeda, A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumoritropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs, *Cancer Res* 46, 6387-6392 (1986).
15. H. O. Anger, Radioisotope cameras, in: *Instrumentation in nuclear medicine*, edited by G. J. Hine, Vol. 1, 485-552 (Academic Press, New York, 1967).
16. F. J. Beekman, D. P. McElroy, F. Berger, S. S. Gambhir, E. J. Hoffman, S. R. Cherry. Towards in vivo nuclear microscopy: iodine-125 imaging in mice using micro-pinholes. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29, 933-938 (2002).
17. Y. Menda, D. Kahn, Somatostatin receptor imaging of non-small cell lung cancer with <sup>99m</sup>Tc depreotide, *Semin Nucl Med* 32, 92-96, (2002).
18. J. G. Tjuvajev, G. Stockhammer, R. Desai, H. Uehara, K. Watanabe, B. Gansbacher, R. G. Blasberg. Imaging the expression of transfected genes in vivo, *Cancer Res* 55, 6126-6132 (1995).
19. S. S. Gambhir, J. R. Barrio, L. Wu, M. Iyer, M. Namavari, N. Satyamurthy, E. Bauer, C. Parrish, D. C. MacLaren, A. R. Borghei, L. A. Green, S. Sharfstein, A. J. Berk, S. R. Cherry, M. E. Phelps, H. R. Herschman. Imaging of adenoviral-directed herpes simplex virus type 1 thymidine kinase reporter gene expression in mice with radiolabeled ganciclovir, *J Nucl Med* 39, 2003-2011 (1998).
20. A. Jacobs, J. Voges, R. Reszka, M. Lercher, A. Gossmann, L. Kracht, C. Kaestle, R. Wagner, K. Wienhard, W. D. Heiss, Positron-emission tomography of vector-mediated gene expression in gene therapy for gliomas, *Lancet* 358, 727-729 (2001).

21. S. R. Cherry, J. Sorenson, M. Phelps, Physics in Nuclear Medicine, Chapter 11, 3<sup>rd</sup> Edition Saunders (2003).
22. J. A. Sorenson, Quantitative measurement of radioactivity in vivo by whole body counting, *Instrumentation of Nuclear Medicine*, edited by G. J. Hine, J. A Sorenson, Vol 2, 311-348 (New York, Academic Press, 1974).
23. D. Gagnon, G. L. Zeng, J. M. Links, J. J. Griesmer, F. C. Valentino, Design considerations for a new solid-state gamma-camera: Soltice, *IEEE Nuclear Science Symposium*, Vol 2, 1156-1160 (2001).
24. S. Webb, M. A. Flower, R. J. Ott, Geometric Efficiency of a Rotating Slat-Collimator for Improved Planar Gamma-Camera Imaging, *Phys Med Biol* 38, 627-638 (1993).
25. P. Lecoq, New Scintillating materials for PET scanners, *Proc Calorimetry in Particle Physics*, 262-273 (2002).
26. W. F. Cheong, S. A. Prahl, A. J. Welch, A review of the optical properties of biological tissues, *IEEE J Quantum Electronics* 26, 2166-2185 (1990).
27. M. Cutler, Transillumination as an aid in the diagnosis of breast lesions, *Surg Gynecol Obstet* 48, 721-729 (1929).
28. S. R. Arridge. Optical tomography in medical imaging, *Inverse Problems* 15, 41-93 (1999).
29. P. R. Contag, LN. Olomu, D. K. Stevenson, C. H. Contag, Bioluminescent indicators in living mammals, *Nat Med* 4, 245-247 (1998).
30. D. Grosenick, H. Wabnitz, H. H. Rinneberg, K. T. Moesta, P. M. Schlag, Development of a time-domain optical mammograph and first in vivo applications, *Applied Optics* 48, 2927-2943, (1999).
31. C. H. Contag, M. H. Bachmann, Advances in in vivo bioluminescence imaging of gene expression, *Ann Rev Biomed Eng* 4, 235-260 (2002).
32. S. Srinivasan, B. W. Pogue, S. Jiang, H. Dehghani, K. D. Paulsen, Spectrally constrained chromophore and scattering near-infrared tomography provides quantitative and robust reconstruction, *Applied Optics* 44, 1858-1869 (2005).

33. V. Ntziachristos, R. Weissleder, Charge-coupled-device based scanner for tomography of fluorescent near-infrared probes in turbid media, *Med Phys* 29, 803-809 (2002).
34. C. A. Presant, W. Wolf, M. J. Albright, K. L. Servis, R. Ring, D. Atkinson, R. L. Ong, C. Wiseman, M. King, D. Blayney, Human tumor fluorouracil trapping: clinical correlations of in vivo  $^{19}\text{F}$  nuclear magnetic resonance spectroscopy pharmacokinetics, *Clin Oncol* 8, 1868-73 (1990).
35. A. M. Morawski, P. M. Winter, X. Yu, R. W. Fuhrhop, M. J. Scott, F. Hockett, J. D. Robertson, P. J. Gaffuey, G. M. Lanza, S. A. Wickline, Quantitative 'magnetic resonance immunohistochemistry' with ligand-targeted ( $^{19}\text{F}$ ) nanoparticles, *Magn Reson Med* 52, 1255-1262 (2004).
36. K. Golman, J. H. Ardenkjaer-Larsen, J. S. Petersson, S. Mansson, I. Leunbach. Molecular imaging with endogenous substances, *Proc Natl Acad Sci USA* 100, 10435-10439 (2003).
37. A. M. Morawski, P. M. Winter, K. C. Crowder, S. D. Caruthers, R. W. Fuhrhop, M. J. Scott, J. D. Robertson, D. R. Abendschein, G. M. Lanza, S. A. Wickline Targeted nanoparticles for quantitative imaging of sparse molecular epitopes with MRI, *Magn Reson Med* 51, 480-486 (2004).
38. H. Dahnke, T. Schaeffter, Limits of detection of SPIO at 3.0 T using T2 relaxometry, *Magn Reson Med*, 53, 1202-1206 (2005).
39. M. S. Hughes, J. N. Marsh, C. S. Hall, R. W. Fuhrhop, E. K. Lacy, G. M. Lanza, S. A. Wickline, Acoustic characterization in whole blood and plasma of site-targeted nanoparticle ultrasound contrast agent for molecular imaging, *J Acoust Soc Am* 117, 964-972 (2005).
40. M. Averkiou, J. Powers, D. Skyba, M. Bruce, S. Jensen, Ultrasound contrast imaging research, *Ultrasound Q* 19(1), 27-37 (2003).
41. M. Reinhardt, P. Hauff, A. Briel, V. Uhlendorf, R. A. Linker, M. Maurer, M. Schimer, Sensitive particle acoustic quantification (SPAQ): a new ultrasound-based approach for the quantification of ultrasound contrast media in high concentrations, *Invest Radiol* 40, 2-7 (2005).
42. M. Reinhardt, P. Hauff, R. A. Linker, A. Briel, R. Gold, P. Rieckmann, G. Becker, K. V. Toyka, M. Maurer, M. Schimer, Ultrasound derived imaging and quantification of cell adhesion molecules in

experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) by Sensitive Particle Acoustic Quantification (SPAQ), *Neuroimage* 16, 267-278 (2005).

43. E. L. Ritman, Micro-computed tomography-current status and developments, *Annu Rev Biomed Eng* 6, 185-208 (2004).

44. A. Szymanski-Exner, N. T. Stowe, K. Salem, R. Lazebnik, J. R. Haaga, D. L. Wilson, J. Gao, Noninvasive monitoring of local drug release using X-ray computed tomography: optimization and in vitro/in vivo validation, *J Pharm Sci* 92, 289-296 (2003).

45. H. Elleaume, A. M. Charvet, S. Corde, F. Est' eve, J. F. Le Bas, Performance of computed tomography for contrast agent concentration measurements with monochromatic x-ray beams: comparison of K-edge versus temporal subtraction, *Phys Med Biol* 47, 3369-3385 (2003).

46. P. K. Marsden, D. Strul, S. F. Keevil, S. C. Williams, D. Cash, Simultaneous PET and NMR, *Br J Radiol* 75, 53-59 (2002).

47. V. Ntziachristos, A. G. Yodh, M. Schnall, B. Chance, Concurrent MRI and diffuse optical tomography of breast after indocyanine green enhancement, *Proc Natl Acad Sci USA* 97, 2767-2772 (2000).

48. H. Xu, R. Springett, H. Dehghani, B. W. Pogue, K. D. Paulsen, J. F. Dunn, Magneticresonance-imaging-coupled broadband near-infrared tomography system for small animal brain studies, *Applied Optics* 44, 2177-2188 (2005).



## الفصل السابع عشر

### الواسمات الحيوية في تشخيص الأمراض ومعالجتها إدماج الواسمات الحيوية لتحسين رعاية المريض

رالف هوفمان

شركة بحوث فيليبس، آيندهوفن، هولندا

Ralf Hoffmann

*Philips Research, Eindhoven, The Netherlands*

#### ملخص

أصبحت الواسمات الحيوية أكثر أهمية في تشخيص الأمراض والتنبؤ بتطورها، وفي تطوير العقاقير الصيدلانية أيضاً. أما دور هذه الواسمات الحيوية فهو تحسين التشخيص المبكر لاضطرابات الإنسان وتوفير تقدير للحالة الراهنة للمرض المشخص وتطورها، والتنبؤ بفعالية المعالجة ومراقبتها. وفيما يخص تطوير المركبات الدوائية الطبية، فإن دور الواسمات يكمن في التنبؤ بالتأثيرات السيئة والمفاعيل السامة لتلك الأدوية، وتحديد الفعالية العلاجية للمركبات الكيميائية الجديدة في جسم الإنسان.



## 1. علاقة الواسمات الحيوية

في عام 2001، قدمت رابطة الجينوم البشري (Human Genome Consortium) أول تقرير لها عن سلسلة الجينوم البشري، وقدمت تحديثاً نهائياً له بعد ثلاث سنوات<sup>(1)(2)</sup>. ورغم أهمية التقرير العيادية الكبيرة، تبين أن فوائده في معالجة اضطرابات الإنسان سوف تبقى محدودة إلى أن نفهم على نحو أفضل الكيفية التي يُترجم بها الجينوم إلى ظاهرة نمطية، وماهية التغيرات التي تؤدي في المستوى الجزيئي إلى نشوء المرض بشكله المحسوس.

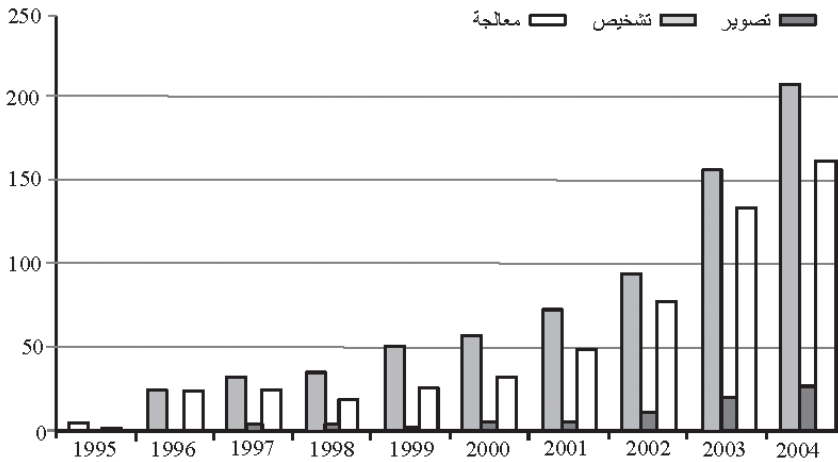
لكن معرفة سلسلة الجينوم البشري سوف تسرع تحديد الجينات التي تقترن وظيفتها بالأمراض البشرية. ويمكن لعدة طرائق أن تؤدي إلى اكتشاف جينات أمراض بشرية جديدة، ومن أمثلتها تحليل الاقتران الجيني<sup>(3)</sup> (Genetic Linkage Analysis)، أو قياس التجلي الجيني (Gene Expression Profiling) للأنسجة أو المنتجات البروتينية الموافقة لها في إطار الظروف المرضية<sup>(4)(5)</sup>.

ومع أننا شهدنا زيادة كبيرة في معرفة الأساس الجزيئي للحياة، فإننا ما زلنا لا نعرف جيداً كيفية ترجمة تلك الوفرة في المعلومات إلى تطبيقات عيادية. فعلى سبيل المثال، اقترح استعمال كثير من الواسمات الحيوية المفترضة في تطبيقات طبية مختلفة، منها معالجة الأورام المختلفة<sup>(6-14)</sup>، والأمراض العصبية<sup>(15-17)</sup> والاستقلابية<sup>(18)</sup> والوعائية القلبية<sup>(19)</sup><sup>(20)</sup>. لكن معظم تلك الواسمات لم يكن مقبولاً لدى الأطباء باستثناء عدد قليل نسبياً من الجزيئات المعروفة منذ مدة طويلة، مثل مستضد البروستات النوعي (Prostate Specific Antigen). وهذا منسجم مع ملاحظة مفادها أن عدد تحاليل التشخيص المطورة حديثاً والقائمة على واسمات جديدة، قد تناقص خلال العقد السابق<sup>(21)</sup> برغم العدد المتزايد من الواسمات الذي تُمكن رؤيته في منظومة تحليل المشورات الطبية في الإنترنت مدلاين (Medline) في حيز الواسمات الحيوية ومفاهيمها.

وأعطى استقصاء أخير في مدلاين أثناء البحث عن منشورات تحتوي على العبارة Biomarker\* (في العناوين والملخصات) خلال الفترة من عام 1995 حتى عام 2005، نحو 6000 نتيجة تقريباً (اختيرت في البحث بنود لها ملخصات بالإنجليزية وأعمال تخص البشر فقط).

ويبين الاستقصاء التفصيلي لتلك النتائج (الشكل 1-17) أن مصطلح الواسمة، أو

الواسمات، الحيوية «Biomarker(s)» قد استُعمل في عام 1995 في أقل من 100 مقالة فقط، في حين أننا وجدنا نحو 1250 بنداً يحتوي على ذلك المصطلح في عام 2004، ويبدو أن ذلك العدد قد ازداد في عام 2005 (البيانات غير معروضة). وحين إمعان النظر في حيّزات استعمال مفهوم الواسمة الحيوية، وجدنا أن عدداً كبيراً نسبياً من النتائج كان في حيّز التشخيص والمعالجة، في حين أن عدد الاستشهادات في حيّز التصوير لم يبدأ بالتزايد إلا حتى عامي 2001/2002. ويشير هذا التحليل المختصر على الأقل إلى أن الاهتمام بمفهوم الواسمات الحيوية ومصطلحاته في سياق تشخيص الأمراض ومعالجتها قد تزايد كثيراً خلال العقد الماضي (برغم أن مصطلحات أخرى قد تكون قد استُعملت في بحوث مشابهة قبل عام 1995).



الشكل 1-17: مقالات مدلاين بين عامي 1995 و 2005 التي تحتوي على العبارة «bio-marker\*» في العنوان أو الملخص (انظر النص). لاحظ أن التحليل المقدم لا يغطي جميع المنشورات عن الواسمات الحيوية، والقصد منه هو إعطاء فكرة عن استعمال مفهوم الواسمات الحيوية خلال العقد الماضي

## 2. مفهوم الواسمة الحيوية: تعاريف

مع نمو الاهتمام بمفهوم الواسمات الحيوية لتشخيص ومعالجة الأمراض خلال السنوات السابقة، استُعمل عدد من التعاريف لأنواع وتطبيقات الواسمات الحيوية. وثمة كثير من المصطلحات ذات المعاني المتداخلة في المنشورات، ومنها الواسمات الجزيئية، والواسمات الحيوية، والواسمات التشخيصية، والواسمات الوكيلية وغيرها.

وبغية تحسين المناقشة وتحقيق إجماع على أنواع الواسمات الحيوية واستعمالها في تشخيص ومعالجة الأمراض، اقترحت وحدة تعريف الواسمات الحيوية التابعة للهيئة القومية الأميركية للصحة (NIH Biomarker Definitions Working Group) استعمال التعريف الآتي<sup>(22)</sup>: "الواسمة الحيوية هي خاصية تُقاس وتُقيّم موضوعياً بوصفها مؤشراً إلى عمليات حيوية طبيعية، أو عمليات مرضية، أو استجابات دوائية لمدخلة علاجية".

ويشير هذا التعريف الفضفاض إلى أن طبيعة الواسمة الحيوية يمكن أن تكون متنوعة إلى حد ما، كأن تكون مثلاً نسخاً جينية معينة أو ببتايدات أو بروتينات جرى تحديدها حين تحرُّرها أثناء الانتقال إلى حالة مرضية، ويمكن أن تكون طفرة جينية أو عملية فيزيولوجية أيضاً.

ومن الأمثلة المعروفة للواسمات الحيوية البروتينية الواسمة CA125 (سرطان المبيض)، و CA15-3 و CA27-29 (سرطان الثدي)، و CEA (سرطانات المبيض والرئة والثدي والبنكرياس والمعدة والأمعاء)، و PSA (سرطان البروستات)، و Aβ42 (Phosphor) (مرض ألزهايمر)، و CRP (التهاب). ومن الأمثلة الأخرى واسمات ضغط الدم والكوليسترول LDL والإيدز، والواسمة FDG في التصوير بالإصدار البوزيتروني PET لمرض ألزهايمر، وانكماش الورم الخبيث، والخمائر الجرثومية والفيروسية والفطرية، والحساسية (الأمراض المعدية) والغلوكوز والهيموغلوبين (لدى السكريين)، وضغط العين الداخلي (الزرق).

وما هو على نفس القدر من الأهمية كمفهوم الواسمة الحيوية، هو التعريف المتعلق بالمصطلحين نقطة النهاية العيادية (Clinical Endpoint) ونقطة النهاية البديلة (Surrogate Endpoint). ووفقاً لتعريف وحدة تعاريف الواسمات الحيوية التابعة للهيئة القومية الأميركية للصحة، يُعرّف هذان المصطلحان بـ<sup>(22)</sup>:

نقطة النهاية العيادية هي خاصية تعبر عن الكيفية التي يشعر بها المريض ويتحرك ويعيش. ونقاط النهاية العيادية هي قياسات أو تحاليل مميزة للمرض تُجرى أثناء دراسة أو تجربة عيادية لمفعول المداخلة العلاجية. وتُعتبر نقاط النهاية العيادية أكثر الخواص وثوقية (مثلاً شفاء، احتشاء عضلة قلبية، سكتة دماغية، عودة انتشار ورم... إلخ)، وتُستعمل في تقييم مزايا ومخاطر المداخلة العلاجية (مثلاً استعمال الدواء أو الجراحة أو التجهيزات... إلخ) في تجارب عيادية عشوائية.

نقطة النهاية البديلة هي خاصية يُقصد بها أن تحل محل نقطة النهاية. ويتوقع أن تتنبأ بالفوائد العيادية (أو الأذية أو انعدام الفائدة) بناء على دليل وبائي أو علاجي أو فيزيولوجي مرضي أو علمي آخر. وتنطبق عبارة نقطة النهاية البديلة في المقاوم الأول على نقاط النهاية في إجراءات المداخلات العلاجية.

ووفقاً لهذين التعريفين، يمكن تمييز عدة أنواع من الواسمات الحيوية تبعاً لاستعمالها في تشخيص الأمراض أو معالجتها، أو في تطوير الأدوية (الشكل 17-2)<sup>(23)</sup>:

واسمات حيوية تشخيصية: تدل على وجود المرض (ومرحلته)

واسمات حيوية دلالية: تدل على سلوك المرض في المستقبل

واسمات حيوية تنبئية: تدل على الاستجابة النسبية للمعالجة

واسمات بديلة: بديلة لنقطة النهاية العيادية.

واسمات حيوية ميكانيكية: تدل على التأثير في مسار هدف مرغوب فيه.

واسمات حيوية للسمية: تدل على احتمال وجود تأثير سام أو سيء.

واسمات حيوية للحركية الدوائية: تدل على جرعة الدواء الفعالة.

### 3. الواسمات الحيوية في التشخيص

برغم أن طبيعة الواسمات الحيوية يمكن أن تكون شديدة التنوع وأن تتخذ أشكالاً مختلفة من مثل سلاسل الرنا والدنا، والطفرات الجينية، والمستلقيات، واسمات القياسات التشريحية والفيزيولوجية، وصور التشخيص، فإن الواسمات الحيوية البروتينية تنتمي إلى أكثر الواسمات الحيوية الكيميائية أهمية في الممارسات العيادية اليوم.

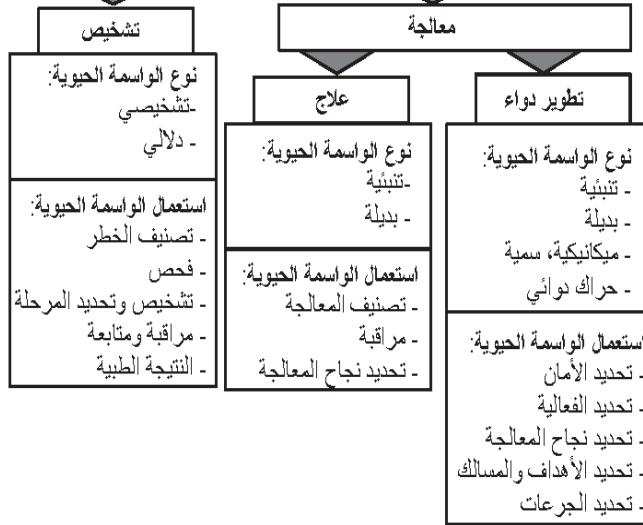
حالياً ثمة اهتمام بالغ في تحديد وإقرار واسمات حيوية بروتينية جديدة للتشخيص المبكر لجميع أنواع الأورام والاضطرابات العصبية والأمراض القلبية الوعائية وغيرها. وعلى وجه الخصوص، أدى ظهور ما يُسمى «البروتيومات العيادية (Clinical Proteomics)» إلى زيادة كبيرة في دراسات المواد العيادية، مثل سوائل الجسم المختلفة (المصل، البلازما، البول، اللعاب). بحثاً عن بروتينات جديدة تعطي مؤشرات نوعية دقيقة إلى حصول حالة مرضية في الماضي.

المرض: تعطل أو توقف أو اضطراب في وظائف الجسم أو أحد أعضائه أو أجزاء منه، ويتجلى غالباً على شكل تغيرات في المستوى الجزيئي.				
مناعة	استقلاب	قلب	أورام	أعصاب

واسمات حيوية: مؤشرات إلى عمليات حيوية طبيعية، وحالات مرضية، واستجابات دوائية في المداخلات العلاجية.

طبيعية الواسمات الحيوية: رنا، دنا، طفرات، SNP، بروتين، ببتيد، مستقلب، تصوير تشخيصي، قياسات فيزيولوجية، قياسات تشريحية. إلخ.

تكنولوجيا تحديد وقياس الواسمات الحيوية: دراسات جينومية، دراسات بروتينومية، دراسات استقلابية، تصوير تشخيصي. إلخ.



الشكل 17-2: نظرة شاملة إلى أنواع واستعمال الواسمات الحيوية في تشخيص ومعالجة الأمراض وتطوير الدواء. والواسمات الحيوية المستعملة لكشف الأمراض هي تشخيصية ودلالية غالباً، في حين أنها تُستعمل في مجال المعالجة وتطوير الدواء للتنبؤ وتحديد البدائل والميكانيكية (مع السمية) والحراك الدوائي.

وحتى آونة أخيرة، كانت الواسمة الحيوية قياساً لحادث مفرد. فمثلاً كان الوجود المفترض لمرض يقوم على كشف وتحديد بروتين معين، مثل تحليل الجسم المضاد النوعي للبروستات (Prostate-specific Antigen (PSA)) في تشخيص سرطان البروستات.

ومع أنه كان للاستعمال العيادي للـ PSA، بوصفه واسمة جزيئية، أثر كبير في

تشخيص سرطان البروستات<sup>(24)</sup>، فإنه ما زال ثمة قلق كبير من حيث التحديدية والتمييز بين الورم الخبيث والورم الحميد في البروستات. وقد تبين في الكثير من الدراسات العيادية أن تحديدية (أي احتمال أن يعطي اختبار تشخيصي نتيجة سلبية حين عدم وجود المرض) اختبار الـ PSA سيئة نسبياً (فهي من رتبة %20-50 تبعاً لتفاصيل الدراسة)<sup>(25-27)</sup>. وتجلي الـ PSA ليس حدثاً مقتصرًا على الورم، ومستواه يمكن أن يزداد كثيراً أيضاً في أورام بروستات حميدة مختلفة من مثل فرط التنسج والالتهاب. ومن الواضح أن قدرة جزيء الواسمة الحيوية هذا على التمييز بين الأورام الحميدة والخبيثة في البروستات ضعيفة جداً، ولذا يحصل الكثير من النتائج الإيجابية الزائفة في قياسات الـ PSA وحده في عينة من مصل المريض.

ووفقاً لحسابات أخيرة<sup>(28)</sup>، توجد لدى %8 من الذكور في الولايات المتحدة حالياً مستويات عالية من الـ PSA تزيد على 4 نانو غرام للميليلتر، وهذا مؤشر إلى ضرورة فحص خزعة من نسيج البروستات. وكان ذلك سوف يؤدي في عام 2004 إلى كشف 760 ألف حالة ورم خبيث من نحو 2.3 مليون حالة خزع غير ضرورية بسبب التحديدية المنخفضة لاختبار الـ PSA (من 3 ملايين رجل تقريباً تقع أعمارهم بين 45 و 74 سنة).

وثمة مشكلة حقيقية أخرى في الـ PSA تخص وجود مستويات منه لدى الرجال تقل عن 4 نانو غرام للميليلتر، وقد اعتُبرت تلك المستويات دليلاً على احتمال منخفض لوجود سرطان البروستات<sup>(29)</sup>. وقد تبين أن نحو %15 من هذه المجموعة توجد لديها أورام خبيثة في البروستات فعلاً، ومن بين هؤلاء كان ثمة %15 لديهم المرض في مراحل متقدمة. ويبدو أن ثمة احتمالاً كبيراً لوجود ورم في البروستات حتى لو كان مستوى البروتين المقاس في المصل أقل من الحد الأدنى المعتبر حداً للأمان والذي يساوي 4 نانو غرام للميليلتر من الـ PSA.

لذا ثمة اهتمام بالغ جداً في البحث عن بروتينات ذات مقدرة تشخيصية أقوى للتمييز بين الحالات السليمة الحميدة وحالات الأورام الخبيثة في البروستات لدى الذكور. وبرغم وجود طيف واسع من البروتينات المقترحة لاستعمالها واسمات حيوية في تشخيص سرطان البروستات<sup>(9)(30)</sup>، إلا أنه لم يُقدّم أي منها حتى الآن للممارسة العيادية.

وقد أُدخلت في الآونة الأخيرة تكنولوجيات جديدة في بحوث اكتشاف الواسمات الحيوية، وهذا ما أدى ليس إلى زيادة إمكانات تحديد بروتينات منفردة لتكون مؤشرات

ممكنة فحسب، بل أيضاً إلى البحث ضمن المتوسطات المقاسة عن تركيب من الجزيئات يحدّد بصمات أو أنماطاً تشخيصية<sup>(31)</sup>. والفكرة الجوهرية من ذلك هي أن البروتينات المفردة التي ترمّز تلك البصمات ليست بالضرورة مميزات هامة للحالات السليمة من الحالات المرضية، في حين أن تراكيب منها يمكن أن تؤدي في النهاية إلى فحص عيادي دقيق. إن استعمال تراكيب من عدة واسمات حيوية يمكن أن يساعد على جعل الفحص التشخيصي أدق من الفحوص التشخيصية المتنوعة المعتادة التي تطبّق على مرضى غير متجانسين عموماً. يُضاف إلى ذلك أن النتائج المفردة غالباً ما تتطوي على أخطاء تقنية، منها ما ينجم عن تغير العينات لدى جمعها وتحضيرها، ومنها ما ينتج عن عمليات وأجهزة القياس وغيرها.

وقد استعملت طرائق مختلفة ملائمة لتحديد واسمات حيوية أو بصمات واسمات حيوية جديدة، وذلك في تحليل سوائل أجسام المرضى (من مثل البول والمصل والبلازما والسائل البروستاتي) بغية إيجاد أجوبة أفضل لتشخيص سرطان البروستات (وأمرض كثيرة أخرى)، وخاصة لتحسين التمييز بين الحالات الحميدة والإصابات الخبيثة. وتشتمل تلك التكنولوجيات على الهجرة الكهربائية بتقنية الهلام الشائبة الأبعاد<sup>(32-34)</sup> (2-Dimensional Gel Electrophoresis)، والتأين الامتزازي الليزري المحسن السطح<sup>(35-37)</sup> (Surface Enhanced Laser Desorption Ionization) (SELDI)، والكروماتوغرافيا السائلة الشائبة الأبعاد المقترنة بقياس الكتلة الطيفي<sup>(38)</sup> (2-Dimensional Liquid Chromatography coupled to Mass Spectrometry).

وتشير بعض النتائج الأولية المحصّلة بطريقة الـ SELDI لتحديد أشكال واسمات حيوية لتشخيص سرطان البروستات إلى أنه قد يكون من المجدي تحسين حساسية وتحديدية التشخيص باستعمال تكنولوجيا الواسمات المتعددة. وأوردت عدة دراسات قيماً للحساسية تصل حتى 95%، وقيماً للتحديدية تصل إلى 97%<sup>(39-41)</sup>.

إلا أنه تجدر الإشارة، وفقاً لدراسة حديثة<sup>(42)</sup>، إلى أن النتائج المستقلة لدراسات مختلفة لشكل سرطان البروستات أُجريت باستعمال الـ SELDI، قادت إلى قرارات متباينة من حيث التمييز بين الأنواع المختلفة للعينات التي جرى تحليلها (طبيعية أو حميدة أو خبيثة مثلاً). لذا تُعتبر القيمة التشخيصية للبصمات المعروضة غير واضحة، ويجب انتظار إجراء مزيد من التحقيق في دراسات أوسع متعددة الاهتمامات.

#### 4. الواسمات الحيوية في المعالجة

تواجه الصناعة الدوائية حالياً تحدياً هائلاً بسبب الانخفاض الكبير في عدد الأدوية الكيميائية المقررة من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على مدى الخمس عشرة سنة السابقة<sup>(43)</sup>. وسبب ذلك ليس مفهوماً تماماً. وأكثر التفسيرات شيوعاً هو أن على الشركات أن تتعامل مع أمراض شديدة التعقيد، ومع عدد متزايد من الأهداف الجديدة، أو مع أهداف ليست مستقصاة تماماً حتى الآن، وما يقترن بذلك من احتمال كبير للإخفاق. وتُضاف إلى ذلك محدودية عدد الأدوات التنبئية المستعملة في اتخاذ القرار باكراً في عملية التطوير. وأخيراً هناك التعامل مع سلطات تشريعية كثيرة المتطلبات.

ومن اللافت أن صناعة الوسائل التشخيصية تبدو في حالة مشابهة تماماً من حيث أن العدد المعلن للاختبارات التشخيصية، القائمة على بروتين البلازما أو المصل، والمطورة والمقررة حديثاً أخذت بالتناقص بطريقة مماثلة لتناقص عدد البنود الكيميائية الجديدة في الصناعة الدوائية خلال الخمس عشرة سنة السابقة<sup>(21)</sup>. وفي حين التشخيص أيضاً، يُعتقد أن تعقيد الفيزيولوجيا البشرية يقلل من فرص النجاح في التشخيص الدقيق للمرض باستعمال مقدار بروتين (واحد) في سائل الجسم.

وحين النظر إلى الأسباب المختلفة التي تقف وراء تناقص أو نجاح معدلات التطوير الدوائي، تظهر ثلاثة توجهات عامة<sup>(43)</sup>:

- الأسباب الرئيسية لإخفاق المركب حالياً هي أمور ذات صلة بالأمان العيادي والسمية (وتيرة تناقص تساوي 10٪ تقريباً في الأمان، و 15٪ في السمية)، وانعدام الفعالية العيادية (وتيرة تناقص تساوي 30٪ تقريباً).
- انخفضت وتيرة التناقص الناجم عن الحركية الدوائية أو التوافر الحيوي انخفاضاً كبيراً خلال الخمس عشرة سنة السابقة من نحو 40٪ إلى 10٪ حالياً.
- وفي حين أن معدل النجاح الوسطي للقيام بالتسجيل القانوني في الطور العيادي الأول في اتجاهات الاستقصاء المختلفة يساوي نحو 11٪، فإن ثمة فوارق كبيرة بين وتائر النجاح في حيزات علاجية معينة، مثل معالجة الأورام وسرطان منظومة الأعصاب المركزية (7-5٪) والأمراض القلبية الوعائية وآلام والتهاب المفاصل (20-15٪).

وفيمما يخص الأمراض التي يمكن للنماذج الحيوانية من أجلها أن تمثل السلوك الفيزيولوجي المرضي البشري على نحو جيد، يبدو أن احتمال نجاح تطوير دواء ما عالٍ



مقارنة بحالة الأمراض التي لا توجد لها نماذج حيوانية تنبئية صحيحة (الأورام وسرطان المنظومة العصبية المركزية مثلاً). لذا فإن تلك الحيزّات أكثر عرضة لتناقص تطوير المركبات الدوائية.

وفي حين أن التنبؤ بخواص مركبات كيميائية، مثل الحركية الدوائية والتوافر الحيوي في الجسم الحي<sup>(44)</sup>، اللذين يمكن أن تُجرى محاكاة لهما خارج الجسم الحي على نحو جيد نسبياً، قد تحسن على نحو واضح خلال العقد الماضي، فإن ذلك لم يتحقق للتنبؤ بفعالية الدواء في البشر اعتماداً على منظومات تنمية الخلايا أو على النماذج الحيوانية. وتنطبق نفس الحالة على الأمان والسمية الطبيين للمركبات التي سوف يستعملها البشر.

يشير ذلك إلى أن صعوبة التنبؤ بالسلوك المعقد للفيزيولوجيا البشرية، وخاصة من ناحية التأثيرات الإيجابية أو السلبية لمركب مطور، تمثل حالياً العائق الرئيسي في وجه تحسين عملية تطوير الدواء.

ونظراً إلى أن تطوير الواسمات الحيوية التنبئية يبدو حلاً مغرياً لتجاوز تلك العوائق، تجب الإشارة إلى أن بضعة واسمات حيوية فقط هي المقبولة حتى الآن بوصفها بديلة مفيدة لنقاط النهاية في التجارب العيادية. ويعود ذلك ثانية بمعظمه إلى حقيقة أن الواسمة الحيوية المفردة لا تمثل جميع التأثيرات الممكنة للمداخلة العلاجية في منظومة شديدة التعقيد كجسم الإنسان.

لذا يبدو أن الخيار الواضح هو التوجه نحو استراتيجيات الواسمات الحيوية المتعددة للتنبؤ بفعالية العقاقير العيادية وأمانها وسميتها. وقد ظهرت بعض الأمثلة الأولية الناجحة خلال السنوات القليلة الماضية فعلاً. فمثلاً، بيّنت دراسة أخيرة أنه بناء على مجموعة من قيم التجلي لعدد من الجينات، كان من الممكن القيام بتصنيف صحيح لأكثر من ثلاثين عقاراً مستعملاً في ثلاثة حيزّات علاجية مختلفة لسرطان منظومة الأعصاب المركزية، وهي بالتحديد مضادات الاكتئاب ومضادات الذهان والأدوية الأفيونية. وأجري التحليل باستعمال تنمية خلايا عصبية بشرية رئيسية. وقد كان من الممكن التنبؤ بفئة الدواء الصحيحة من تلك المركبات التي استُبعدت من مجموعة التدريب الأصلية بدقة الـ 80% العليا<sup>(45)</sup>. وما يجدر ذكره هو أن عقاقير المنظومة العصبية المركزية هي شديدة الارتباط غالباً من حيث البنية الكيميائية والدوائية، وينطبق ذلك حتى على العقاقير المستعملة في حيزّات علاجية أخرى (مثل مضادات الاكتئاب ومضادات الذهان).

وفي حيزِ التنبؤ بتسمم الكبد، ثمة أيضاً عدد من المقالات الحديثة التي استطاعت تأكيد أهمية التكنولوجيات الجينية والبروتينية في تحديد أشكال وأنماط الواسمات التي تستطيع التنبؤ بسمية مسممات معروفة في خلايا كبدية بشرية مزروعة مخبرياً<sup>(50-46)</sup>.

ومن الجوانب الشديدة الأهمية التي يجب النظر فيها في هذا السياق، أن قوة التنبؤ بالتأثيرات المرغوب وغير المرغوب فيها في العقاقير بواسطة تكنولوجيات التصنيف والدراسة خارج الجسم الحي، تعتمد كثيراً على مقدار التأثيرات المُمثلة في مجموعة تدريب خوارزمية التنبؤ: فتلك التأثيرات (المرغوب وغير المرغوب فيها) فقط، التي تولدها كيموايات مجموعة العقاقير المستعملة لانتقاء أنماط الواسمة الحيوية التنبؤية، هي التي يمكن التنبؤ بها لاحقاً لمركب اختباري. وهذا صحيح على وجه الخصوص للتنبؤ بالمفاعيل العلاجية لأنها تتعلق عادةً بآلية جزيئية محددة جداً. على سبيل المثال، العقاقير العديدة المستعملة اليوم في علاج الاضطرابات النفسية موجهة غالباً إلى مستقبل الدوبامين D2. وقد أُثبت في مقالات مختلفة أن هذه العقاقير تُبدي ترابطاً جيداً بين ائتلافها النوعي لمستقبل الدوبامين D2 وإمكاناتها كمضادات للذهان<sup>(51)(52)</sup>. وفي حالة المعالجة بمضادات الاكتئاب، فإن الهدف الجزيئي لكثير من التطويرات في هذا الحيز يتركز في منظومة الرسائل العصبية ذات نهايات الأعصاب التي تطلق السيروتونين وتتأثر به (مبثطات الاسترداد الانتقائي للسيروتونين (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors)، مثلاً).

وأُثبت أيضاً أن تفعيل هدف جزيئي معين يؤدي إلى ظهور تأثيرات مميزة فيما بعد. ومن ثم فإن الخوارزميات المستعملة للتنبؤ بالفعالية العلاجية لعقار معين يمكن أن تصنّف فقط المركبات التي تستحث أحداثاً سابقة ولاحقة للتفعيل مقارنة بالكميائيات المعروفة فعلاً في حيزِ المعالجة ذي الصلة. أما العقاقير ذات آلية العمل الجديدة كلياً فلا تُرى على أنها تنتمي إلى فئة من المركبات العلاجية ضمن مجموعة تدريب خوارزمية التنبؤ. وهذا يضع قيوداً جلية على إمكانات طريقة شكل الواسمة الحيوية الكيميائية في التنبؤ بفعاليتها العلاجية في البشر.

وفي حالة الواسمات الحيوية الكيميائية، القدرة على التنبؤ بالتأثيرات السامة للكبد مثلاً، قد تكون تلك حالة مختلفة قليلاً. لقد جرى توصيف حالات السمية لكثير من المركبات النشطة دوائياً في الماضي. لذا يُتوقع أن تكون ثمة فرصة جيدة لأن تكون السمية المستحثة لأي عقار كيميائي جيد يجري اختبارها ممثلة فعلاً (جزئياً على الأقل) ضمن الفضاء الكيميائي للعقاقير الدوائية الموجودة. ومن ثم قد يكفي فحص عدد كبير من



إلا أن المنظومة المستهدفة الأكثر جلاءً هي المرسلات العصبية الأسيتيلكولينية (Acetylcholine) في المنظومة العصبية المركزية، ليس من حيث عدد المركبات التي هي قيد التطوير فحسب، بل أيضاً من حيث ما يخص مرحلة التطوير المتقدمة جداً مقارنة بتطورات أخرى (غير مبينة في الشكل). فعدد المركبات في تزايد كبير منذ بضع سنوات لدرء توليد ترسبات لويحات بيتا النشوية في بعض مواضع الدماغ. وبرغم أن بضعة أهداف أخرى موجودة قيد التطوير لعلاج مرض ألزهايمر، فإن التوجهات الكولينرجية والنشوية تسهم بنحو ثلثي جميع المركبات التي في الاستعمال العيادي (الشكل 17-3).

لكن نظراً إلى أن الترسلات الكولينرجية والنشوية تتضمن أهدافاً جزئياً من خلايا عصبية مختلفة كلياً، إضافة إلى مستقبلات وإنزيمات مختلفة، فإن من السهل تخيّل أن واسمات حيوية مختلفة يمكن أن تكون ضرورية لإثبات فعالية علاج معين لمرض معين. في الحالة الأولى، يمكن لتصوير عصبونات الدماغ الأمامي الكولينرجية باستهداف مستقبلات الأسيتيلكولينية النيكوتينية (Nicotinic Acetylcholine)، أو المراقبة غير المتعدية لنشاط الأسيتيلكولينايسترايز (Acetylcholinesterase)، أن يكونا طريقة لمتابعة فعالية المعالجة (54-58). وفي الحالة الأخيرة، يمكن للتصوير المباشر للويحات الشيخوخية الموجودة خارج الخلايا بمركبات الربط النشوية أن توافر واسمة حيوية هامة لمراقبة المعالجة (59-63).

وفي حالة التشخيص المبكر لمرض ألزهايمر، فإن الحاجة إلى واسمة حيوية مفيدة مختلفة أيضاً. يتصف مرض ألزهايمر بنقصان العصبونات في الفصين الجبهي والصدغي، وبحصول ترسبات مختلفة خارج وداخل الخلايا، وخاصة لويحات بيتا أميلويد الشيخوخية (Beta-amyloid (Senile) Plaques) والتشابكات الليفية العصبية<sup>(64)</sup> (Neurofibrillary Tangles). إلا أن التشخيص القاطع لمرض ألزهايمر ليس ممكناً حالياً في الأشخاص الأحياء، ويُجرى بالفحص المرضي الخزعي ما بعد الوفاة اعتماداً على معيار وضعه المعهد القومي للشيخوخة (National Institute on Aging) وجمعية تكوين سجل مرض ألزهايمر (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) (CERAD). يُضاف إلى ذلك أن أمراض التنكس العصبي تتصف بأن المرضى يقعون حاملين للمرض دون ظهور أعراضه عليهم سنوات كثيرة بعد الإصابة الفعلية به.

وقد دُرست مجموعة متنوعة من الواسمات الحيوية الكيميائية وواسمات التصوير

الحيوية خلال السنوات السابقة بهدف تحسين قيمتها التنبؤية الإيجابية في التشخيص المبكر لمرض ألزهايمر، والتشخيص التفاضلي (Differential Diagnosis) الذي يميز الخرف. ومن ناحية التصوير، يتضمن ذلك قياسات من مثل التصوير الثلاثي الأبعاد بالمرنان لكامل الدماغ ومناطق معينة منه مثل الحصين<sup>(65)(66)</sup>، ومطيفية المرنان<sup>(67-69)</sup> (Spectroscopy)، والتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني PET للويجات الأميلويدية (النشوية) أو العمليات الالتهابية<sup>(70)(71)</sup>. وفي الآونة الأخيرة، أقرت مراكز خدمات الرعاية والمساعدة الطبية (CMS) (Centers for Medicare and Medicaid Services) استعمال الـ FDG مع الـ PET للتشخيص التفاضلي لمرض ألزهايمر من أجل تعويضات التأمين الصحي في الولايات المتحدة<sup>(72)</sup>.

وفي مسار الكيمائية الحيوية، اقترح طيف كامل من الواسمات الحيوية المفترضة المختلفة في الماضي<sup>(15-17)(73)(74)</sup>. ومع أن بعضها من مثل بيتا أميلويد أو بروتينات تاو تبدو منغمسة في العمليات المرضية التي تؤدي إلى مرض ألزهايمر، فإنه ليس من بين المكونات المناقشة حالياً ما هو قادر على الوصف الكامل لمراحل المرض المختلفة أو التنبؤ بتطوره. وقد اقترح مؤخراً جداً أن طريقة واسمة حيوية تقوم على بصمة تتألف من عدد من بروتينات المصل، تنطوي على قيمة تشخيصية لمرض ألزهايمر<sup>(75)</sup>.

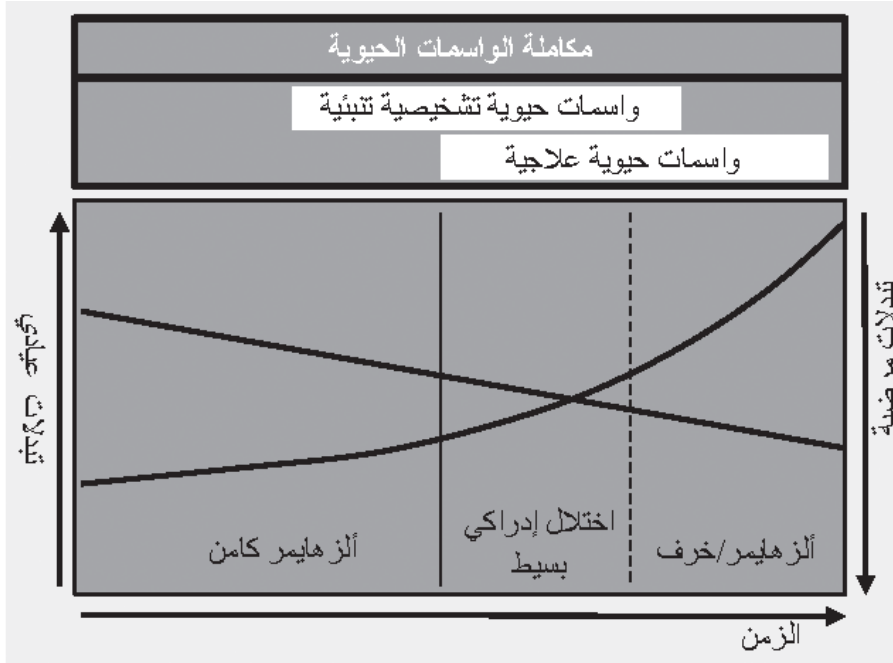
وثمة مشكلة عيادية هامة جداً في تشخيص مرض ألزهايمر لم تلق سوى قليل من الاهتمام في حيز الواسمات الحيوية المتوافرة حالياً، وهي التشخيص التفاضلي بين مرض ألزهايمر وأشكال الخرف الأخرى. وهذا هام جداً نظراً إلى أن نحو ثلث حالات الخرف الكلية لدى المسنين تُنسب إلى ظروف تختلف عن مرض ألزهايمر. ومن الأمراض الهامة جداً التي يجب تمييزها من مرض ألزهايمر مثلاً الخرف الناجم عن نقص تروية الدماغ، والخرف الصدغي الجبهي، وخرف أجسام لوي (Lewy Body Dementia)، والخرف الناجم عن الاكتئاب وغيرها. فبرغم أن الأعراض متشابهة، فإن عواملها المرضية الجزئية مختلفة تماماً عن تلك الخاصة بمرض ألزهايمر، وهذا ما ينطوي على مضامين هامة بخصوص اتخاذ القرار العلاجي.

وثمة دليل متزايد من دراسات حديثة على أن المرحلة الكامنة لمرض ألزهايمر (قبل ظهور الأعراض) التي يمكن أن تتطور ببطء شديد وتبقى بعيدة عن الأنظار عدة عقود، تتقدم إلى اختلال إدراكي بسيط (Mild Cognitive Impairment) أولاً قبل الانتقال إلى

مرحلة أكثر تقدماً من مرض ألزهايمر الخفيف<sup>(76)(77)</sup>. ويتميز الاختلال الإدراكي البسيط مقارنة بمرض ألزهايمر بأن المريض يُبدي عجزاً إدراكياً أقل تجلياً. وما زال ثمة جدل إزاء التعريف الدقيق للاختلال الإدراكي البسيط، وخاصة كيفية تقدم المرضي إلى مرض ألزهايمر، أو إن كان من الممكن للاختلال الإدراكي البسيط أن يبقى مستقراً لدى بعض المرضى. وثمة اعتقاد بأنه يمكن أن يكون لدى جميع مرضى الاختلال الإدراكي البسيط في النهاية سمات مرضية من مرض ألزهايمر، في حين أن آخرين أكثر اعتقاداً بأن نسبة معينة فقط من مرضى الاختلال الإدراكي البسيط سوف تتقدم في النهاية إلى مرض ألزهايمر<sup>(78)</sup>. وإحدى الدراسات الحديثة المؤيدة للنظرة الأخيرة تابعت عدداً من مرضى الاختلال الإدراكي البسيط واستطاعت أن تُري أن نحو 10% من المرضى قد انتقلوا سنوياً إلى أعراض مميزة لمرض ألزهايمر<sup>(80)</sup>. إلا أنه من المستحيل عملياً التنبؤ بالمرض الذي سوف ينتقل من الاختلال الإدراكي البسيط إلى مرض ألزهايمر، وبمرضى الاختلال الإدراكي البسيط الذين سوف يبقون مستقرين على أحوالهم الإدراكية. ومن الواضح أن هذه معلومات هامة لأنه يُعتقد عموماً بأن المعالجة المبكرة بالعلاجات المتوافرة اليوم (وهي مثبطات الأسيتيلكولينستيراز (Acetylcholinesterase) في المقام الأول) يمكن أن تبطئ تقدم مرض ألزهايمر على نحو أعلى كفاءة مقارنة ببدء العلاج المعتاد (الذي غالباً ما يكون متأخراً). وهذا يوكد حاجة ماسة إلى تطوير واسمات حيوية قادرة على التنبؤ بتقدم مرض ألزهايمر من مراحل مبكرة أو سابقة.

يُري الشكل 17-4 مخططاً بيانياً للإدماج الممكن لأنواع الواسمات الحيوية المختلفة في حيز الرعاية الطبية لمرضى ألزهايمر. أثناء الأطوار الكامنة المتأخرة للمرض، أو أثناء طور الاختلال الإدراكي البسيط، أي عندما تكون التبدلات المرضية قد أصبحت جلية فعلاً، لكن لا يمكن تشخيص أعراض مرضية أو مزيد منها، فإن من المرجح جداً ألا يكون من الممكن إلا لتراكيب من عدة واسمات حيوية في المستويات الفيزيولوجية والحيوية الكيميائية والتصوير العصبي أن توافر تشخيصاً دقيقاً لعملية التنكس العصبي، وتشخيصاً تفاضلياً لمرض ألزهايمر وأمراض أخرى ذات صلة، إضافة إلى التنبؤ بتقدم الاختلال الإدراكي البسيط إلى مرض ألزهايمر، أو إلى شكل آخر من الخرف.

ومن الواضح أن فائدة الواسمة الحيوية في مراقبة فعالية العلاج تعتمد على تشخيص المرض والتنبؤ بتقدمه (مثلاً من ألزهايمر إلى أشكال أخرى من الخرف)، إضافة إلى اختيار العلاج المناسب (كولينرجي أو أميلودي مثلاً).



الشكل 17-4: مكاملة الواسمات الحيوية من أجل رعاية مرضى الزهايمر (معدلة وفقاً للمرجعين 76 و 77). انظر النص للاطلاع على التفاصيل.

## 6. الخلاصة

لقد أصبح مفهوم الواسمات الحيوية في دعم تشخيص الأمراض وتطوير العقاقير العلاجية أكثر جلاءً مع ازدياد معرفتنا بالآليات الجزيئية الأساسية للأمراض.

ويمكن لطبيعة الواسمات الحيوية أن تكون شديدة التنوع، من الواسمات الكيميائية الحيوية (دنا، رنا، بروتين، مستقلب مثلاً) إلى قياسات فيزيولوجية مثل قياس ضغط الدم. وقد ظهر التصوير غير المتعدي في الجسم الحي بقوة بوصفه صيغة هامة من الواسمات الحيوية.

وتوجد أنواع مختلفة من الواسمات الحيوية تبعاً لدورها في تشخيص الأمراض أو تطوير العقاقير الدوائية (التشخيصية والتنبئية والبديلة والميكانيكية.. إلخ على سبيل المثال).

لكن نظراً إلى تعقيد كثير من الأمراض، فإن إدماج أنواع مختلفة من الواسمات الحيوية هو وحده الذي يمكن أن يؤدي إلى معالجة جيدة للمريض على أساس مشخص.

1. E. S. Lander et al., Initial Sequencing and Analysis of the Human Genome. *Nature* 409, 860-921 (2001).
2. International Human Genome Sequencing Consortium, Finishing the euchromatic sequence of the human genome, *Nature* 431, 931-945 (2004).
3. M. Eriksson et al., Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome, *Nature* 423, 293-298 (2003).
4. T. J. Aitman et al., Identification of Cd36 (Fat) as an insulin-resistance gene causing defective fatty acid and glucose metabolism in hypertensive rats, *Nat Genet* 21(1), 76-83 (1999).
5. K. Mirnics et al., Analysis of complex brain disorders with gene expression microarrays: schizophrenia as a disease of the synapse, *Trends Neurosci* 24, 479-486 (2001).
6. W. J., Gradishar, The future of breast cancer: the role of prognostic factors, *Breast Cancer Res Treat* 89 (Suppl), 817-26 (2005).
7. L. Van't Veer, et al., Gene Expression Profiling of Breast Cancer: A New Tumor Marker, *J Clin Oncol* 23, 1631-1635 (2005).
8. S. Braun et al., Circulating and disseminated tumor cells, *J Clin Oncol* 23, 1623-1626 (2005).
9. J. V. Tricoli et al., Detection of Prostate Cancer and Predicting Progression: Current and Future Diagnostic Markers, *Clin Cancer Res* 10 (12), 3943-3953 (2004).
10. R. M. Huber et al., Molecular Oncology - Perspectives in Lung Cancer, *Lung Cancer* 45 (Suppl2), S209-213 (2004).
11. C. Muller-Tidow et al., Genome-wide screening for prognosis-predicting genes in early-stage non-small-cell lung cancer, *Lung Cancer* 45 (Suppl2), S145-150 (2004).
12. R. J. Fischer et al., Validation of molecular and immunological factors with predictive importance in lungs cancer, *Lung Cancer* 45 (Suppl2), S 151-161 (2004).



13. J. Agrawal et al., Colon cancer screening strategies, *Curr Opin Gastroenterol* 21, 59-63 (2005).
14. N. P. Crawford et al., Tumor Markers and Colorectal Cancer: Utility in Management, *J Surg Onco* 84, 239-248 (2003).
15. H. Hampel et al., Core biological marker candidates of Alzheimer's disease -perspectives for diagnosis, prediction of outcome and reflection of biological activity, *J Neural Transm* 111, 247-272 (2004).
16. R. A. Frank et al., Biological markers for therapeutic trials in Alzheimer's disease Proceedings of the biological markers working group; NIA initiative on neuroimaging in Alzheimer's disease, *Neurobiology of Aging* 24, 521-536 (2003).
17. M. C. Irizarry, et al., Biomarkers of Alzheimer's Disease in Plasma, *NeuroRx* 1, 226-234 (2004).
18. I. Schulte et al., Peptides in body fluids and tissues as markers of disease, *Expert Rev Mol Diagn* 5, 145-157 (2005).
19. L. W. Dobrucki et al., Cardiovascular Molecular Imaging, *Semin Nucl Med* 35, 73-81 (2005).
20. E. M. Tuzcu et al., Atherosclerosis imaging: Intravascular ultrasound, *Drugs* 64 (Suppl2), S1-7 (2004).
21. N. L. Anderson et al., The Human Plasma Proteome, *Molecular & Cellular Proteomics* 1, 845-867, (2002).
22. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 6 (3), 89-95 (2001 ).
23. M. Baker, In Biomarkers we trust?, *Nat Biotechnol* 23(3), 297-304 (2005).
24. R. J. Ablin., Prostate-specific antigen: chronology of its identification, *Oncology* 12 (7), 1016 (1998).
25. A. F. Prestigiacomo et al., A comparison of the free fraction of serum prostate specific antigen in men with benign and cancerous prostates: the best case scenario, *J Urol* 156(2), 350-354 (1996).
26. W. J. Catalona et al., Prostate cancer detection in men with serum

PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements, *JAMA* 277 (18), 1452-1455 (1997).

27. W. J. Catalona et al., Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial, *JAMA* 279 (19), 1542-1547 (1998).

28. W. E. Grizzle et al., The Early Detection Research Network surface-enhanced laser desorption and ionization prostate cancer detection study: a study in biomarker validation in genitourinary oncology, *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 22, 337-343 (2004).

29. I. M. Thompson et al., The influence of finasteride on the development of prostate cancer, *New Eng J Med* 349(3), 215-224 (2003).

30. C. Kumar-Sinha et al., Prostate cancer biomarkers: a current perspective, *Expert Rev Mol Diagn* 3 (4), 459-470 (2003).

31. V. E. Bichsel et al., Cancer proteomics: from biomarker discovery to signal pathway profiling, *Cancer J* 7 (1), 69-78 (2001).

32. P. K. Grover et al., Analysis of prostatic fluid: evidence for the presence of a prospective marker for prostatic cancer, *Prostate* 269 (1), 12-18 (1995).

33. P. K. Grover et al., High resolution two-dimensional electrophoretic analysis of urinary proteins of patients with prostatic cancer, *Electrophoresis* 18 (5), 814-818 (1997).

34. A.W. Partin et al., Nuclear matrix protein patterns in human benign prostatic hyperplasia and prostate cancer, *Cancer Res* 53 (4), 744-746 (1993).

35. L. H. Cazares, et al., Normal, benign, preneoplastic, and malignant prostate cells have distinct protein expression profiles resolved by surface enhanced laser desorption/ionization mass spectrometry, *Clin Cancer Res* 8 (8), 2541-2552 (2002).

36. L. L. Banez, et al., Diagnostic potential of serum proteomic patterns in prostate cancer, *J Urol* 170 (2), 442-446 (2003).

37. S. Lehrer et al., Putative protein markers in the sera of men with prostatic neoplasms, *B J U Int* 92 (3), 223-225 (2003).

38. M. E. Wright et al., Mass spectrometry-based expression profiling of clinical prostate cancer, *Molec Cell Proteomics* 4 (4), 545-554 (2005).
39. E. F. Petricoin et al., Serum proteomic patterns for detection of prostate cancer, *J Natl Cancer Inst* 94 (20), 1576-1578 (2002).
40. B. L. Adam et al., Serum Protein Fingerprinting Coupled with a Pattern-matching Algorithm Distinguishes Prostate Cancer from Benign Prostate Hyperplasia and Healthy Men, *Cancer Res* 62, 3609-3614 (2002).
41. Y. Qu et al., Boosted decision tree analysis of surface-enhanced laser desorption ionization mass spectral serum profiles discriminates prostate cancer from noncancer patients, *Clin Chem* 48 (10), 1835-1843 (2002).
42. E. P. Diamandis, Mass Spectrometry as a Diagnostic and Cancer Biomarker Discovery Tool, *Mol Cell Proteomics* 3, 367-78 (2004).
43. I. Kola, Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates?, *Nat Rev Drug Discovery* 3 (8), 711-715 (2004).
44. D. D. Breimer et al., Relevance of the application of pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling concepts in drug development, *Clin Pharmacokinet* 32 (4), 259-267 (1997).
45. E. C. Gunther et al., Prediction of clinical drug efficacy by classification of drug-induced genomic expression profiles in vitro, *Proc Natl Acad Sci* 100 (16), 9608-9613 (2003).
46. A. J. Harris et al., Comparison of basal gene expression profiles and effects of hepatocarcinogens on gene expression in cultured primary human hepatocytes and HepG2 cells, *Mutat Res* 549 (1-2), 79-99 (2004).
47. Q. Huang et al., Gene expression profiling reveals multiple toxicity endpoints induced by hepatotoxicants, *Mutat Res* 549 (1-2), 147-167 (2004).
48. A. N. Heinloth et al., Gene expression profiling of rat livers reveals indicators of potential adverse effects, *Toxico Sci* 80 (1), 193-202 (2004).
49. G. Steiner et al., Discriminating different classes of toxicants by transcript profiling, *Environ Health Perspect* 112 (12), 1236-1248 (2004).
50. R. G. Ulrich et al., Overview of an interlaboratory collaboration

on evaluating the effects of model hepatotoxicants on hepatic gene expression, *Environ Health Perspect* 112 (4), 423-427 (2004).

51. P. Seeman et al., Dopamine receptor sequences. Therapeutic levels of neuroleptics occupy D2 receptors, clozapine occupies D4, *Neuropsychopharmacology* 7 (4), 261-284 (1992).

52. P. Seeman et al., Brain receptors for antipsychotic drugs and dopamine: direct binding assays, *Proc Nat Acad Sci* 72 (11), 4376-4380 (1975).

53. Thomson Scientific, Investigational Drugs Databases; <http://www.iddb.com>.

54. W. Sihver et al., Ligands for in vivo imaging of nicotinic receptor subtypes in Alzheimer brain, *Acta Neurol Scand* 176 (Suppl), S27-33 (2000).

55. A. Nordberg, Functional studies of cholinergic activity in normal and Alzheimer disease states by imaging technique, *Prog Brain Res* 145, 301-310 (2004).

56. W. Sihver et al., Development of ligands for in vivo imaging of cerebral nicotinic receptors, *Behav Brain Res* 113 (1-2), 143-157 (2000).

57. V. L. Villemagne et al., Imaging nicotinic acetylcholine receptors with fluorine-18-FPH, an epibatidine an, *J Nucl Med* 38 (11), 1737-1741 (1997).

58. A. Horti et al., Fluorine-18-FPH for PET imaging of nicotinic acetylcholine receptors, *J Nucl Med* 38 (8), 1260-1265 (1997).

59. A. Nordberg, PET imaging of amyloid in Alzheimer's disease, *Lancet Neurol* 3 (9), 519-257 (2004).

60. Y. Wang et al., Development of a PET/SPECT agent for amyloid imaging in Alzheimer's disease, *J Mo Neurosci* 24 (1), 55-62 (2004).

61. E. D. Agdeppa, et al., In vitro detection of (S)-naproxen and ibuprofen binding to plaques in the Alzheimer's brain using the positron emission tomography molecular imaging probe, *Neuroscience* 117 (3), 723-730 (2003).

62. M. P. Kung et al., Binding of two potential imaging agents targeting amyloid plaques in postmortem brain tissues of patients with

Alzheimer's disease, *Brain Res* 1025 (1-2), 98-105 (2004).

63. W. E. Klunk et al., Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B, *Ann Neuro* 55 (3), 306-319 (2004).

64. L. I. Binder et al., Tau, tangles, and Alzheimer's disease, *Biochim Biophys Acta* 1739 (2-3), 216-23 (2005).

65. C. R. Jack et al., MRI as a biomarker of disease progression in a therapeutic trial of milameline for AD, *Neurology* 60 (2), 253-260 (2003).

66. N. C. Fox et al., Presymptomatic hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. A longitudinal MRI study, *Brain* 119 (6), 2001-2007 (1996).

67. A. Lin et al., Efficacy of proton magnetic resonance spectroscopy in neurological diagnosis and neurotherapeutic decision making, *NeuroRx* 2 (2), 197-214 (2005).

68. A. Falini et al., A whole brain MR spectroscopy study from patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment, *Neuroimage* 26 (4), 1159-1163 (2005).

69. P. J. Modrego et al., Conversion from mild cognitive impairment to probable Alzheimer's disease predicted by brain magnetic resonance spectroscopy, *Am J Psychiatry* 162 (4), 667-675 (2005).

70. A. Cagnin et al., In vivo detection of microglial activation in frontotemporal dementia, *Ann Neurol* 56 (6), 894-897 (2004).

71. M. R. Turner et al., Evidence of widespread cerebral microglial activation in amyotrophic lateral sclerosis: an [IIC](R)-PKIII95 positron emission tomography study, *Neurobiol Dis* 15 (3), 601-609 (2004).

72. <http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewdecisionmemo.asp?id=104>.

73. T. Sunderland et al., Evidence of widespread cerebral microglial activation in amyotrophic lateral sclerosis: an [IIC](R)-PKIII95 positron emission tomography study, *JAMA* 289 (16), 2094-2103 (2003).

74. S. Brettschneider et al., Decreased Serum Amyloid PI-42 Autoantibody Levels in Alzheimer's Disease, Determined by a Newly Developed Immuno-Precipitation Assay with Radiolabeled Amyloid  $\beta$ 1-42 Peptide, *Biol Psychiatry* 57, 813-816 (2005).

75. O. Carrette et al., A panel of cerebrospinal fluid potential

biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's Disease, *Proteomics* 3, 1486-1494 (2003).

76. P. J. Nestor et al., Advances in the early detection of Alzheimer's Disease, *Nat Rev Neurosci* 5 (Suppl), S31-S41 (2004).

77. S. T. DeKosky et al., Looking Backward to Move Forward: Early Detection of Neuro-degenerative Disorders, *Science* 302, 830-834 (2003).

78. J. C. Morris et al., Cerebral amyloid deposition and diffuse plaques in "normal" aging: Evidence for presymptomatic and very mild Alzheimer's disease, *Neurology* 46 (3), 707-719 (1996).

79. J. C. Morris et al., Pathologic correlates of nondemented aging, mild cognitive impairment, and early-stage Alzheimer's disease, *J Mo Neurosci* 17, 101-118 (2001).

80. R. C. Petersen, Mild cognitive impairment: transition between aging and Alzheimer's disease, *Neurologia* 15 (3), 93-101 (2000).



## الفصل الثامن عشر

### مواد جزيئية مستهدفة للتصوير والمعالجة توجهات ومفاهيم في تطوير مواد التباين

هولغر غروول ومارك س. روبيلارد

شركة بحوث فيليبس، آيندهوفن، هولندا

Holger Grull and Marc S. Robillard

*Philips Research, Eindhoven, The Netherlands*

#### ملخص

يُمكن التصوير الجزيئي من رؤية العمليات الحيوية في الجسم الحي موفراً فرصاً جديدة للرعاية الطبية من حيث التشخيص المبكر والمعالجة المحسنة. وقد تعزز حقل التصوير الجزيئي الجديد بمنظومات التصوير التي هي أكثر حساسية، وبظهور مواد التصوير المستهدفة التي توجه إلى الجزيئات موضوع الاهتمام. ويصف هذا الفصل مبادئ التصوير الجزيئي والاستراتيجيات المختلفة لتصميم المواد المستهدفة، حيث توافر كل تقنية تصوير مزايا معينة، وتنطوي أيضاً على مثالب تؤثر في تصميم عوامل التصوير الموجهة وفي حيّزات تطبيقها المحتملة المختلفة.



## 1. تقديم

يقوم تشخيص الأمراض اليوم إلى حد بعيد على تصوير عام غير مختص للتغيرات الشكلية في جسم المريض، باستعمال التصوير المقطعي المحوسب CT والرنين المغناطيسي MRI والموجات فوق الصوتية USI. وتوافر تقنيات التصوير تلك معلومات تشريحية ووظيفية عن الجسم البشري حيث ينتج تباين الصورة عن الفروق في خواص الأنسجة الامتصاصية أو الصوتية أو المغناطيسية. ويمكن استعمال الأنماط الثلاثة أيضاً مع مواد تباين لتحسين التباين بين أنسجة الأعضاء السليمة والإصابات المرضية. ويعتمد نمطي التصوير النووي، أي التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني PET والتصوير المقطعي المحوسب بإشعاع الفوتون المفرد SPECT، دائماً على مستحضرات صيدلانية موسومة إشعاعياً لتوليد الصور. وفي التصوير النووي، يدل التوزع غير الطبيعي للمستحضر الصيدلاني المشع، بدلاً من المعلومات الشكلية، على وجود المرض.

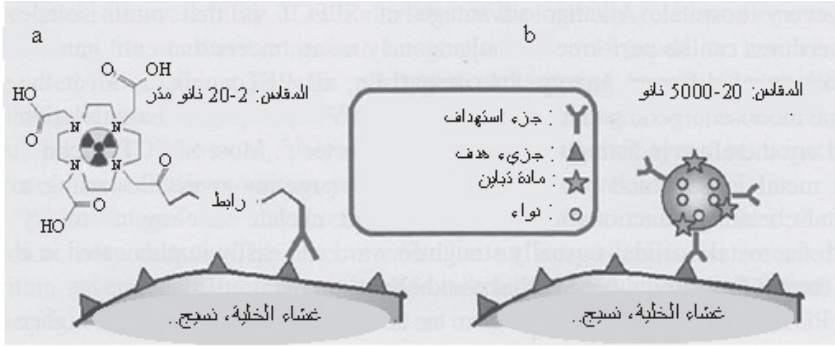
ويأخذ التصوير الجزيئي التصوير التشخيصي خطوة إضافية إلى الأمام: يُعرّف التصوير الجزيئي عموماً بأنه تصوير داخل الجسم الحي للعمليات الحيوية على مستوى الجزيئي الذي يتحقق بمساعدة مواد تباين مستهدفة إلى جزيئات حيوية معينة في الجسم<sup>(1)</sup>. ومن حيث المبدأ، يمكن اعتبار جميع لبنات بناء الخلية أهدافاً للتصوير الجزيئي<sup>(2)</sup>، ومن أمثلتها الرنا المرسال، والإنزيمات، والبروتينات، والبروتينات السكرية (Glycoprotein)، الموجودة على غشاء الخلية وفقاً للمبين في الشكل 3-15. والفكرة الأساسية ليست جديدة: فقد استعملت في بحوث علم الأحياء مواد تصوير مشعة وضوئية معينة طوال 100 سنة لدراسة العمليات الحيوية على أساس جزيئي. إلا أن مصطلح التصوير الجزيئي لم يُستعمل إلا بعد تطبيقه على كل من الحيوانات والبشر. ويُستعمل الـ MRI والـ USI، والنمطان النوويان PET و SPECT عموماً للتصوير الجزيئي حيث يوفر كل منها مزايا ومقايضات معينة من حيث الميزين المكاني والزمني والحساسية<sup>(3)</sup>. ولم يُستعمل التصوير المقطعي المحوسب CT حتى الآن للتصوير الجزيئي بسبب حساسيته المحدودة والإشعاع الذي يتعرض له المريض.

## 2. تطوير مواد التباين

تتألف عملية تطوير مواد التباين المستهدفة من عدة خطوات. أولاً، يجب تحديد واسات ملائمة مقترنة بالمرض (انظر الفصل 17). وفي حالات نادرة يكون المرض مقترناً بجينة أو إنزيم أو بروتين واحد، مفقود أو متغير. فمعظم الأمراض تنشأ من

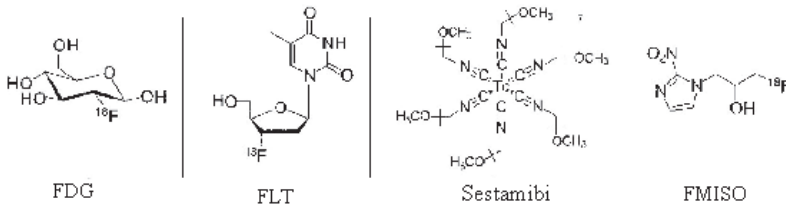
شذوذ معقد في التجلي [التعبير] الجيني والمسارات الخلوية، أو من تغيير في البروتينوم. والأهداف المفيدة للتصوير الجزيئي هي إما جزيئات مفرطة التجلي يمكن استهدافها مباشرة بمادة تباين، أو أنشطة زائدة يمكن استغلالها لمراكمة مادة تباين في الخلية المريضة. والخطوة التالية هي تطوير ربيطة استهداف ترتبط نوعياً وانتقائياً مع الواسمة ارتباطاً أمثلياً. ومن ربيطات الاستهداف الشائعة مضادات أجسام أو أجزاء منها، أو ببتايدات (Peptides) أو أبتامرات (Aptamers)، أو جزيئات عضوية صغيرة. وفي النهاية، يرتبط كل جزء استهداف بمادة تباين أو وحدة توفير إشارة، من مثل الحديد المؤقت المغناطيسية في حالة الـ MRI، أو نظير مشع في حالة الـ PET أو الـ SPECT (الشكل 1-18). إلا أن تعديل ربيطة الاستهداف يجب ألا يغير أو يُدخل اضطراباً في انجذابها للهدف. ومعظم المواد تُعطى بالحقن عبر الجلد، وعليها أن تحقق متطلبين: أن تكون غير سامة ومستقرة ضمن ظروف الجسم الحي، وأن يكون امتصاصها جيداً في موضع الإصابة مع تنظيف سريع منهجي لها من الدم والنسيج غير المستهدف. وتحدد نسبتا الامتصاص والتنظيف نسبة التباين إلى الضجيج بين المنطقة المريضة والمنطقة السليمة المحيطة بها. ويمكن تحقيق الامتصاص القوي عندما تكون مادة التباين جزءاً من طبيعة الخلايا الخبيثة. وفي حالة المواد الموسومة شعاعياً، يجب أن يكون نصف العمر النظير المشع متوافقاً مع التغيرات الزمنية للعملية الحيوية المستهدفة. ويتلخص مصير مادة التباين ضمن المنظومة الحية بموسطات الامتزاز والتوزع والاستقلاب والطرح (ADME) (Adsorption, Distribution, Metabolism, and Excretion). وتوافر الكيمياء الدوائية طرائق للتعامل مع تلك الموسطات لاستمثال أداء مادة التباين على غرار استمثال مركبات الرصاص في تطوير الأدوية. وبرغم أنه يمكن اختبار بعض خواص مواد التباين خارج الجسم الحي باستعمال تحاليل خلوية قبل الانتقال إلى الدراسة في الحيوان، فإن التنبؤ بموسطات الـ ADME صعب، وهذا ما يجعل تجارب الحيوانات لاختبار مواد التباين واستمثالها حتمياً.

وتتكون مواد التباين المستهدفة دائماً من ثلاثة عناصر أساسية: الربيطة أو الجزء المستهدف، ومادة التباين أو الجزء المعطي للإشارة، و رابط بينهما. وأكثر الأمثلة وضوحاً على ذلك موجودة في التصوير النووي حيث توسم ربيطة استهداف غالباً بنظير مشع (الشكل 1-18).



شكل 18-1: (a) وسم مباشر لربطة استهداف. (b) منصة حاملة لربيطات استهداف ومادة تباين وأدوية.

ويمكن تحقيق ذلك إما مباشرة من خلال رباط تكافؤ تشاركي مع ذرات من مثل  $^{18}\text{F}$  (في الـ FDG، الشكل 2-18)، أو من خلال مجموعة محلية متعددة التكافؤ من مثل حمض الـ Diethylene Triamine Pentaacetic Acid (DTPA) (الأوكترتويد Octreotide (الشكل 3-18)، أو حمض الـ 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10- tetraacetic acid (DOTA) الذي يستطيع الإمساك بنظائر مشعة معدنية من مثل  $^{111}\text{In}$  و  $^{68}\text{Ga}$  (الشكل 1a-18). وثمة طريقة أخرى لتصميم مواد التباين وهي استعمال منصة يمكن تحميلها بربيطات استهداف متعددة وكثير من مجموعات توفير مادة التباين لزيادة الحساسية، وأدوية للمعالجة في نفس الوقت أيضاً (الشكل 1b-18). والحوامل الشائعة هي دندريمرات وميسلات (Micelles) وليبوزومات وجسيمات نانوية وبوليمرات. ويرغم أن تلك المنصات تسمح بنهج «صندوق العدة» الذي يمكن أن يُفصل للتطبيقات المختلفة في الطب الجزيئي، فإن المقايضة تحصل بثلاثة مقاسات متزايدة وتوزيع حيوي أكثر تعقيداً لتلك البنى.



الشكل 18-2: بنى الـ FDG و FLT و  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi و  $^{18}\text{F}$ -FMISO.

### 3. التصوير النووي

تُستعمل في الـ SPECT مستحضرات دوائية تحتوي على نظير مشع يتحلل بإصدار أشعة غاما. والنمط الأحداث والأوسع انتشاراً، أي الـ PET، تستعمل مستحضرات دوائية تُصدر بوزيترونات. وعموماً، يمكن الـ SPECT من تصوير عمليات حيوية ذات تغيرات بطيئة (من رتبة الساعات أو الأيام)، ومن أمثلة ذلك التصوير القائم على المضادات (Antibody) بسبب نصف العمر الطويل نسبياً للنويدات (Nuclides) المشعة. إن معظم النويدات لا تحتاج إلى أن تُنتج بواسطة السايكلترون (Cyclotron)، ولذا كانت أسهل توافراً وأقل تكلفة. وأكثر النويدات المشعة استعمالاً في الـ (SPECT) هي  $^{99m}\text{Tc}$  التي تسمح بتحضير مريح وغير مركزي للمستحضر المشع في المستشفيات. وثمة ميزة أخرى للـ SPECT هي أنه يمكن القيام بإجراءات متعددة النظائر المشعة في نفس الوقت باستعمال قائلات تصدر أشعة غاما بطاقات مختلفة. وفي المقابل، تفعل جميع نويدات الـ PET نفس إشعاع غاما الوحيد الطاقة (511 كيلو إلكترون فولط) حينها يحصل تفاني البوزيترون، ولذا لا يمكن تمييزها عند الكاشف<sup>(4)(5)</sup>. أما معظم نويدات الـ SPECT فهي أيونات معدنية يمكن مزاجتها لاستهداف جزيئات باستعمال وظائفية خلب المعدن. إن كيمياء الوسم المخليبي اللاحقة بالنويدة المعدنية بسيطة وسهلة التنفيذ عادة في المستشفى، وذلك بمجرد هز عبوة وحقن المادة.

لكن الـ PET يتصف بحساسية أعلى بمرتين حتى ثلاث مراتب كبر من حساسية الـ SPECT<sup>(4)(6)</sup>. ويتصف الـ PET أيضاً بميز زمني أفضل، وبميز مكاني أفضل لمعظم التطبيقات العيادية اليوم على الأقل، ويوفر إمكان القياسات الحركية الكمية. وتتصف نويدات الـ PET بنصف عمر أقصر من نصف عمر نويدات الـ SPECT، ومعظمها يجب أن يولد بالسايكلترون. إلا أن ثمة اهتماماً متزايداً بـ  $^{68}\text{Ga}$  ( $t_{1/2}=68 \text{ min}$ ) و  $^{82}\text{Rb}$  ( $t_{1/2}=1.3 \text{ min}$ ) اللذين يمكن أن يُنتجا بواسطة مولد<sup>(5)</sup>. وأكثر نويدات الـ PET شيوعاً هي الذرات العضوية الصغيرة  $^{18}\text{F}$  و  $^{11}\text{C}$  التي يمكن أن تحل بسهولة محل الذرات الطبيعية من دون أن تُحدث اضطراباً في السلوك الكيميائي الحيوي للجزيء الأب الموسوم شعاعياً. وتخضع هاتان القائفتان إلى نفس طريقة الحراك الدوائي للجزيء الأب الذي اشتقتا منه، وتوافران معلومات كمية عن تلك الطريقة وعن الوسائط ADME. ونظراً إلى صغر حجم نويدات الـ PET العضوية وحساسيتها العالية، تُعتبر الخيار المفضل في القائلات التي عليها عبور غشاء الخلية أو حاجز دم الدماغ. لكن نصف العمر الأكبر ينطوي

على متطلبات تركيب أكثر تعقيداً من ناحية كيمياء الوسم: تفاعلات سريعة، ومردود عالٍ، وتنقية قليلة أو معدومة. أما الميزة الرئيسية للتصوير النووي مقارنة بأنماط التصوير الأخرى فهي الحساسية العالية<sup>(7)(4)</sup>. لذا تكون التراكيز الشديدة الانخفاض كافية لتحديد الإصابة بناء على خصائصها الحيوية مع درء جميع الآثار الدوائية السيئة.

ونظراً لانعدام الإشعاع في البيئة الخلفية تقريباً، فإن التصوير النووي يتصف طبيعياً بنسبة إشارة إلى ضجيج عالية. ونظراً إلى حجم الواسمة الصغير، وإلى توافر نويدات مشعة لعناصر هامة حيويًا ( $^{11}\text{C}$ )، وإلى الحساسية العالية، يُعتبر التصوير النووي النمط الوحيد الذي يمكن استعماله مع جميع أنواع مواد الاستهداف (ركائز استقلابية، جزيئات عضوية صغيرة، ببتيدات، جزيئات كبيرة، مضادات، جسيمات نانوية، ليبوزومات، بوليمرات، رنا) لتصوير جميع الأهداف (جينات، عمليات داخل الخلايا، تعبير البروتين والمستقبل).

أما مثالب التصوير النووي فهي استعمال إشعاع مؤين، وتخاذم النشاط الإشعاعي. والخاصية الأخيرة تعني أنه يجب التقاط الصورة في غضون بضعة أمثال من نصف العمر الخاص بالنوييدة، مع وجود إشارة غير محددة في البيئة الخلفية في الصورة بسبب ترابط غير محدد للقائفات الشعاعية، والقائفات الشعاعية المتبقية الموجودة في دوائر ومسارات الطرح<sup>(3)</sup>.

### 1.3 التصوير والمعالجة النوويان

يوفر استعمال جهاز تصوير واحد مع نظائر مشعة مختلفة الجتمع بين التصوير والمعالجة. ومن أجل المعالجة الشعاعية المستهدفة، دُرست مرسلات بيتا سامة للخلايا من مثل  $^{90}\text{Y}$  و  $^{188}\text{Re}$  بالتفصيل. يساوي طول مسار جسيمات بيتا عدة ميليمترات (أي 10-100 مرة من قطر الخلية)، وهذا يسمح بإطلاقها من أكثر من موقع إلى خلايا صعبة الوصول إليها، أو إلى خلايا مستضدة سالبة. ويمتلك  $^{90}\text{Y}$  طاقة عالية تجعله ملائماً لتعريض أورام كبيرة للإشعاع. لكن عدم إصداره لأشعة غاما يستبعد تصوير توزُّعه الحيوي في الجسم الحي. وهنا يمكن استعمال إما مشع غاما  $^{111}\text{In}$  أو الشبيه المشع للبوليزيترونات  $^{86}\text{Y}$  بديلاً لتعقب التوزع الحيوي<sup>(5)(8)(9)</sup>. واعتماداً على تشابه الخواص الكيميائية، يمكن استعمال  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  بوصفه نظيراً مشعاً متوافقاً مع  $^{188}\text{Re}$ ، حيث تُستعمل عوامل موسومة بـ  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  قائمات لتأكيد استهداف الورم وللتنبؤ بمقادير الجرعات للمعالجة الموسومة بـ  $^{188}\text{Re}$ .

### 2.3 مواد التصوير النووي

تختلف مواد تباين التصوير النووي من جزيئات صغيرة، من مثل المركبات المعدنية البسيطة وربيطات المستقبلات أو الركائز الإنزيمية، حتى بنى كبيرة من مثل المضادات الوحيدة النسيلة والبروتينات والبوليمرات<sup>(10)</sup>. ونظراً إلى أن التصوير النووي يعتمد كثيراً على خواص جهاز الاستهداف، فقد صنفنا في هذه المراجعة عدة أمثلة لعوامل تباين التصوير على أساس جزيئي.

لبنات البناء العامة للخلية: صُمِّم طيف واسع من القائفات التي تستهدف عمليات خلوية عامة تزداد أثناء الأمراض، مثل السرطان. وتشتمل تلك العمليات على استقلاب الغلوكوز وتركيب الدنا وتركيب البروتين وتركيب الغشاء. والطرائق الموافقة لها تقوم على الغلوكوز والنيوكلويزيدات والحموض الأمينية والكولين<sup>(4)(5)</sup>. وفيما يلي مثالان على ذلك.

أكثر قائفات الـ PET نجاحاً في السوق هو الـ  $[^{18}\text{F}]$ -fluoro- FDG (deoxyglucose، الشكل 2-18، وهو شبيه بالغلوكوز. وعلى غرار الأخير، يُنقل الـ FDG إلى الخلية بناقل غلوكوز ويُحوَّل بسرعة إلى FDG-6-phosphate. لكن نظراً إلى أن الـ FDG يفتقر إلى مجموعة الهدروكسيل في الموضع 2، لا يمكن أن يخضع إلى المزيد من الفسفرة Phosphorylation، ولذا يُؤسر ضمن الخلية. وتتصف خلايا الأورام بامتصاص عالٍ للغلوكوز مقارنة بالخلايا العادية، ولذا يرتفع مستوى الـ FDG فيها ويمكن من رؤية الإصابات الخبيثة فوق خلفية الامتصاص الطبيعي في النسيج السليم.

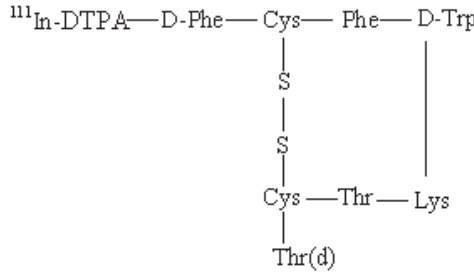
وينطبق نفس الشيء على الـ  $[^{18}\text{F}]$  Tuorothymidine (3-Deoxy-3-FLT، الشكل 19-2) الذي ما زال قيد الاستقصاء. وهذه القائفة هي الشبيه الموسوم لثيميدين النيوكليوزيد (Nucleoside Thymidine). يزداد انتشار الخلايا في السرطان، وهذا يؤدي إلى زيادة تضاعف الدنا، ومن ثم إلى زيادة الحاجة إلى النيوكليوتيدات.

مركبات لاعضوية صغيرة: الـ  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi (الشكل 18-2) هو مادة تباين للـ SPECT لتصوير إرواء العضلة القلبية. وهو أيون سالب وحيد التكافؤ أليف للدهون يدخل الخلية بالتغلغل، ربما بواسطة جهود كهربائية تنشأ على جانبي غشائها الثنائي الطبقات. والمنطقة من العضلة القلبية ذات تدفق الدم الضعيف (أي النسيج الضعيف التروية) تمتص كميات أقل من مادة التباين هذه<sup>(10)</sup>.

مركبات عضوية صغيرة: تشتمل المركبات العضوية الصغيرة على ربيطات

مستقبلات (أي الإستروجين وشبيهات البروجستيرون (Progesterone))، وركائز إنزيمية وكثيراً من العقاقير. وفي الخلايا ذات المحتوى المنخفض من الأكسجين، يمكن للنيتروإيميدازولات (Nitroimidazoles) أن تخضع إلى اختزال كيميائي حيوي لتكوّن روابط تكافؤية تشاركية مع ثيولات البروتين داخل الخلية. وفي الخلايا ذات المحتوى الطبيعي من الأكسجين، تستطيع هذه المركبات أن تدخل الخلية وتخرج منها بحرية. ونظراً إلى أسر المركب (FMISO) ( $^{18}\text{F}$ -Labeled Fluoromisonidazole، الشكل 18-2) انتقائياً في الخلايا الناقصة الأكسجين، فقد استعمل لتمييز النسيج الطبيعي من النسيج الفقير بالأكسجين في العضلة القلبية وفي الأورام<sup>(7)</sup> أيضاً. والحالة الأخيرة هامة لتخطيط معالجة الورم بالأشعة، ولتقييم العقاقير المضادة للإصابات الوعائية المنشأ.

**البيتايدات:** استعملت البيتايدات بالدرجة الأولى لاستهداف مستقبلات سطح الخلية<sup>(11)</sup>. وتتصف البيتايدات بخواص حركية دوائية مفيدة، منها الامتصاص السريع في النسيج الهدف والخروج السريع من الدم. إلا أن نصف العمر القصير للبلازما الحيوية التي تحتوي عليها يواجه مشكلة، لأن البيتايدات يمكن أن تتحلل قبل وصولها إلى الهدف. وهذا هو سبب أن كل القوائم القائمة على البيتايدات تقريباً هي حلقيه و/ أو تحتوي على حمض أميني-D-amino Acid أو أكثر. والسوماتوستاتين هو بيتايد خطي طوله 14 حمضاً أمينياً، ويدخل في تحرير وتنظيم عدة هرمونات<sup>(10)</sup>. ومستقبلات السوماتوستاتين موجودة على سطح الخلية في كثير من أنواع الأنسجة، إلا أنها مفرطة التجلي (خاصة النوع الجزئي SSTR2) في أنواع السرطان المختلفة، ومنها أورام العصب الصماوي، وهذا ما يجعلها هدفاً لتشخيص السرطان ومعالجته. ونظراً إلى أن بيتايد السوماتوستاتين نفسه يتصف بنصف عمر حيوي يساوي 3-2 دقيقة في الدم، فقد جرى تطوير شبيهات له حلقيه الشكل وأكثر استقراراً مثل الأوكترينويد (نصف عمر يساوي 90-120 دقيقة في الدم) يمكن استعمالها في المعالجة. وقد وُسم الأوكترينويد وشبيهاته أيضاً بنويدات مشعة لتصوير أورام رئيسية واستقلابية موجبة السوماتوستاتين (SSTR2). وأحد الأمثلة التي دُرست بالتفصيل هو الأوكترينويد ( $^{111}\text{In}$ -D-Phe-DTPA-octreotide)، الشكل 18-3). وهذه قائمة مفيدة ليس في كشف السرطان فحسب، بل في مراقبة معالجته والاستجابة للعلاج أيضاً. ويمكن إجراء المعالجة الشعاعية بالنظير المشع لأشعة بيتا  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-Tyr(3)-Octreotide.



الشكل 18-3: مثال لمادة قائمة على الأوكثريوتايد:  $^{111}\text{In-DTPA-Octreotide}$  (أوكتريوسكان Oc-treoscan).

و طُوِّرت شبيهات بالأوكثريوتايد  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  أيضاً، وأصبح أحدها، وهو الدبريوتايد  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  متوافراً تجارياً. ومن المرجح أن يُستعاض عن قائنات الـ SPECT بالشبيه الخاص بال PET، وهو الـ  $^{68}\text{Ga}$  الذي يمكّن من كشف إصابات أصغر أو إصابات ذات تجل مستقبلات أقل<sup>(14)</sup>. ويكتسب اللوتيتيوم  $^{177}\text{Lu}$ ، الشبيه بمشع بيتا، أيضاً شعبية بسبب طاقة بيتا الجيدة التي يتصف بها للمعالجة الشعاعية للأورام الصغيرة، وحقيقة أنه يُصدر أشعة غاما أيضاً، وهذا ما يمكّن من التصوير والمعالجة بنفس المركب<sup>(12)(13)</sup>. وثمة منحى لاف آخ هو استعمال أوكثريوتايد  $^{86}\text{Y}$  في دراسات تحديد جرعات الـ PET قبل الانتقال إلى المعالجة بشبيه الـ  $^{90}\text{Y}$ <sup>(14)</sup>.

**أضداد الأجسام (Antibodies):** أدت مقدرة أضداد الأجسام الوحيدة النسيلة (Monoclonal Antibody) على تمييز الأهداف الجزيئية الخاصة بمرض معين أيضاً إلى تطبيقات في التصوير النووي. وتوسم أضداد الأجسام التي تُستعمل لأغراض التصوير عادة بنيودات مشعة تُصدر أشعة غاما. ويتألف الـ CEA-Scan من ضد وحيد النسيلة موسوم بـ  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ويرى مستضد السرطان المضغي مفرط التجلي في سرطان القولون الانتشاري<sup>(15)</sup>.

ومن أجل تأكيد استهداف الورم بواسطة الضد الوحيد النسيلة العلاجي الموسوم شعاعياً (مثل الزيفالين الموسوم بـ  $^{90}\text{Y}$  لمعالجة الليمفومة اللاهودجكينية)، ولتقدير جرعة الأشعة للورم والأنسجة الطبيعية قبل تطبيق المعالجة الشعاعية، يمكن القيام بإجراءات استكشافية بواسطة جسم تشخيصي وحيد النسيلة موسوم شعاعياً (مثل  $^{111}\text{In}$ -labeled Zevalin)<sup>(16)(17)</sup>.

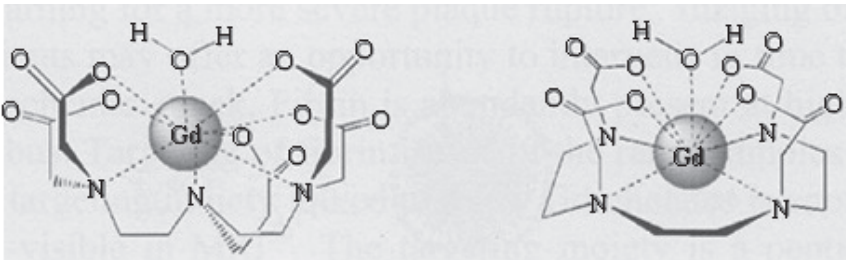


#### 4. التصوير بالرنين المغناطيسي

تُستعمل مواد التباين اليوم في 40% تقريباً من جميع الفحوص بال-MRI. وخلافاً للتصوير النووي، ليست مادة التباين نفسها هي التي تصوّر، بل مفعولها في مدتي استرخاء (Relaxation) الماء  $T_1$  و  $T_2$  والمحيط به مباشرة. ويؤدي هذا المفعول إما إلى زيادة الإشارة (مواد  $T_1$ ) أو إلى انعدامها (مواد  $T_2$ ) في صورة ال-MRI<sup>(18)</sup>. وتقوم مواد  $T_1$  ذات المغناطة المؤقتة عادة على الغادولينيوم، في حين أنه توجد في مواد  $T_2$  نواة من أكسيد الحديد الفائق المغناطة المؤقتة. ولا يكون تصوير مواد التباين المباشر بال-MRI مفيداً إلا إذا احتوت المواد على ذرة ذات تردد رنين يختلف كلياً عن تردد رنين بروتون الماء، ومن أمثلتها  $F^{(19)}$ . وحتى الآن، لم يُقر استعمال سوى مواد  $T_1$  و  $T_2$  غير المستهدفة للاستعمال العيادي.

#### 1.4 التصوير المستهدف بمواد مغناطيسية مؤقتة

تحمل مواد التباين ذات المغناطيسية المؤقتة ذرة ذات إلكترون غير متزاوج أو أكثر، ويؤدي ذلك إلى نشوء عزم مغناطيسي. ويتفاعل هذا العزم المغناطيسي مع العزم المغناطيسي لنوى الماء البروتينية المستقطبة ويغير مدتي استرخائها  $T_1$  و  $T_2$ . وأكثر الأيونات شعبية هنا هي  $Gd^{3+}$  التي تُبدي عزماً مغناطيسياً قوياً بفضل وجود 7 إلكترونات غير متزاوجة. ونظراً إلى أن أيون  $Gd^{3+}$  الحر سام، فإنه يُركَّب مع جزيء مخلبي من مثل ال-DTPA أو ال-DOTA لجعله آمناً للاستعمال العيادي (انظر الشكل 4-18). إن معظم مواد  $T_1$  المؤقتة المغناطيسية المقررة من قبل إدارة الغذاء والدواء الأميركية تقوم على مشتقات ال-DOTA أو ال-DTPA المحتوية على ال-Gd. وتحتل المخليبات 8 مواقع تنسيق من أيون الغادولينيوم تاركةً موقعاً واحداً فقط متاحاً لدخول الماء.



الشكل 4-18: اليسار: Gd-DTPA (من الشركة Magnevist). اليمين: Gd-DOTA (من الشركة Dotarem).

ويعبر عن كفاءة مواد تباين الرنين المغناطيسي في تقصير مدتي استرخاء الماء  $T_1$  و  $T_2$  بالاسترخائيتين  $r_1$  و  $r_2$  اللتين تعطيان بالوحدة  $(\text{mmol/l.s})^{-1}$ . وعادة، تتصف مخلبيات الغادولينيوم الصغيرة الوحيدة الجزيء، مثل Gd-DTPA، و Gd-DOTA باسترخائية  $r_1 = 4 (\text{mmol/l.s})^{-1}$  عند شدة حقل مغناطيسي تساوي 1.5 تسلا<sup>(18)</sup>. وتتألف كل واحدة من مدتي الاسترخاء  $T_{1,obs}$  و  $T_{2,obs}$ ، المرصودتين في نسيج يحتوي على مادة تباين، من مكوّنين، حيث  $1/T_{1,d}$  يخص معدل استرخاء المغناطيسية العمودية بغياب المادة المؤقتة المغناطية، ومكوّن آخر يزداد مع ازدياد تركيز مادة التباين<sup>(19)</sup>:

$$1/T_{i,obs} = 1/T_{i,d} + r_i \cdot [GD] \quad , \quad i = 1, 2 \quad (1)$$

وتمكن رؤية الفروق بين مدد الاسترخاء وكثافة البروتونات في الأنسجة المختلفة باستعمال الرنين المغناطيسي. عادة، تكون قيمة  $T_1$  في معظم الأنسجة من رتبة 1 ثانية، في حين أن قيمة  $T_2$  تساوي نحو 0.1 ثانية. ويعتمد تباين الصورة على الفروق بين قيمتي  $T_1$  و  $T_2$  في الأنسجة وعلى موسطات سلسلة نبضات الرنين المغناطيسي، ومنها دور التكرار ومدة الصدى وزاوية الانقلاب (Flip Angle). فوجود مادة التباين في أحد الأنسجة يقصّر المدتين  $T_1$  و  $T_2$ ، ومن ثم يزيد من تباين الصورة. ويتطلب التباين كي يكون مرئياً فرقاً في  $T_1$  و  $T_2$  يساوي نحو 10% بين نسيجين. وباستعمال المعادلة (1)، يمكن تقدير حد كشف Gd-DTPA أو Gd-DOTA بنحو 25 ميكرو مول لليتر في الثانية<sup>(20)(21)</sup> (25  $\mu\text{mol/l.s}$ ).

وتنطوي الحسابات السابقة أيضاً على أنه يمكن تقليص حد الكشف إما بزيادة استرخائية المادة الأيونية أو بزيادة تركيز الغادولينيوم في النسيج. وقد أوجت الطريقة الأولى ببحوث كيميائية كثيفة في عوامل ذات استرخائية عالية.

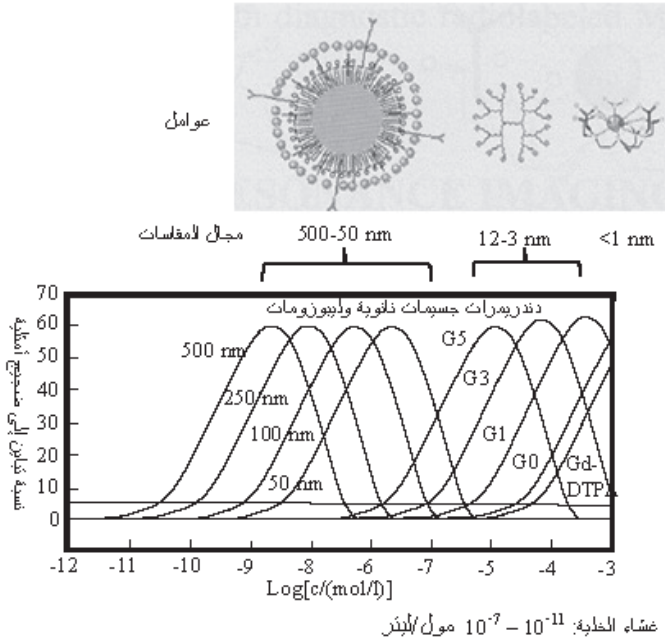
وتمكن نمذجة نظرية الاسترخائية (Relaxivity Theory) باستعمال معادلات سولومون - بلومبرغن - مورغان<sup>(18)(19)</sup> (Solomon-Bloembergen-Morgan). يتأثر بعض الموسطات بشدة بالاسترخائية، ومنها عدد مواقع التفاعل q بين الغادولينيوم والماء، ووتيرة دوران أو إعادة توجه مركب الغادولينيوم  $\tau_r$ ، ووتيرة مبادلة الماء  $\tau_m$  وشدة الحقل المغناطيسي نفسها.

وتعود الاسترخائية المنخفضة نسبياً في مخلبيات الغادولينيوم الصغيرة الأحادية الجزيء، مثل (Gd-DTAP) و (Gd-DOTA)، في المقام الأول إلى ترنحها الدوراني السريع الذي يؤدي إلى استرخائية أخفض بنحو 20 مرة من الاسترخائية الممكنة نظرياً.

ويمكن لتبطين الترنح الدوراني بتعليق مخلبية الغادولينيوم مؤقتاً، إما لتكافؤياً من خلال الامتزاز، أو تكافؤياً، مع حامل كبير أن يزيد إلى حد كبير من الاسترخائية الأيونية. وقد أصبحت اليوم بعض مواد التباين الجديدة التي تقوم على تلك الاستراتيجيات وشبكة الإقرار. وتمتاز مادة تباين تكتل الدم MS 325 على نحو لتكافؤي على ألبومين مصلى الإنسان، ويؤدي ذلك إلى زيادة كبيرة في الاسترخائية بسبب الترنح الأبطأ<sup>(22)</sup>. والغادومر (Gadomer-17) هو مادة تحتوي على 24 جزيء Gd-DOTA مرتبطة بدندريمر قائم على البوليليسين، وهذا يؤدي إلى زيادة كبيرة في الاسترخائية<sup>(23)</sup>.

إن زيادة الاسترخائية وحدها غير كافية للتصوير الجزيئي. فبتذكر أن تركيز الواسمة (مستقبلات سطح الخلية مثلاً) هو من رتبة البيكو حتى النانو مول للتر، فإن حتى إشباع جميع مواقع الربط بربيطات تحمل مخلبية غادولينيوم واحدة أو بضعة منها، ليس كافياً عادة لتوفير إشارة للتصوير<sup>(24)</sup>. وإحدى طرائق تضخيم الإشارة هي استعمال منظومة حامل مستهدف مزود بعدد كبير من مواد التباين الغادولينيومية (انظر الشكل 18-5).

والحوامل الشائعة هي دندريمرات<sup>(26)</sup><sup>(25)</sup> وليبوزومات<sup>(27)</sup><sup>(28)</sup> ومستحلبات جسيمات نانوية<sup>(29)</sup>. ونظراً إلى العدد الكبير لمخليات الغادولينيوم المعلقة بالحامل، تزداد استرخائية الحامل الواحد كثيراً. ويُرى الشكل 18-5 حساباً لنسبة التباين إلى الضجيج بين نسيجين أحدهما يحتوي على مقدار مختلف من جسيمات الحوامل المحملة بعدد كبير من عوامل التباين الغادولينيومية. على سبيل المثال، يحمل دندريمر من الجيل 5 (أي G5) 64 مخلبية غادولينيوم<sup>(26)</sup>، في حين أن ليبوزوم الـ 500 نانو متر يمكن أن يستوعب ما يصل إلى 3 ملايين مخلبية غادولينيوم. أي إن عدد المخليات التي يمكن أن تُستوعب على حامل يزداد بازدياد حجمه. ويُرى الشكل أن دندريمرات من الجيل الخامس على الأقل ضرورية للتصوير المستهدف. وما هو أكثر وعدا للتصوير الجزيئي هي الليبوزومات المستهدفة أو المستحلبات المكروية من الجسيمات النانوية، حيث يؤدي حدث ارتباط واحد إلى زيادة تركيز مخليات الغادولينيوم الصافية بما يصل إلى 6 مراتب كبر. ويقع حد كشف هذه المواد في الحيز الممتد من البيكو حتى النانو مول للتر. لكن مثلبة هذه الطريقة هي المقايضة بين زيادة الحساسية وزيادة حجم المادة، ما يعيق التسرب. وهذا يجد من التطبيقات الطبية المحتملة لأنه لا يمكن استهداف سوى الواسمات التي يمكن الوصول إليها من خلال المنظومة الوعائية فقط (الختار واللويجات غير المستقرة وتكوّن الأوعية مثلاً). أما استهداف واسمات سطح خلية الورم الصلب، الذي يتطلب تسرباً فعالاً عبر النسيج، فهو أكثر وعداً في حيز مواد التصوير الجزيئي.



الشكل 18-5: نسبة التباين إلى الضجيج المحسوبة لمنظومات حاملة مختلفة تحمل عدداً متزايداً من مخليبات الغادولينيوم. وحسبت شدة إشارة الرنين المغنطيسي باستعمال سلسلة صدى السبين  $^{21}\text{spin}$  echo. وتزداد النسبة مع ازدياد تركيز الحامل، ثم تمر عبر قيمة عظمى وتتناقص بسبب ازدياد قصر  $T_2$ . اقتُستت المتوسطات من المراجع 21 و 26 و 28.

لقد طُبِّقت المفاهيم السابقة أخيراً على تصوير تكوُّن الخثرات الدقيقة. يُعتبر تكوُّن الخثرات الدقيقة على سطوح لويحات الباطن الشرياني إنذاراً مبكراً من تمزق لويحي شديد. ويمكن لتصوير الخثرات الدقيقة لدى المرضى المعرضين لها أن يوفّر فرصة للتدخل في الوقت المناسب لمنع حصول سكتة دماغية أو توقف مؤقت لتدفق الدم إلى الدماغ. ويوجد الفيبرين بتركيز عالٍ ووفرة في الخثرات الدقيقة. واستهداف الفيبرين هو واحد من الأمثلة النادرة التي يكون فيه ربط جزء استهداف صغير مرتبط ببضع مخليبات غادولينيوم كافياً لجعل خثرة الفيبرين مرئية في صورة الرنين المغنطيسي<sup>(30)</sup>. وجزء الاستهداف هو بيتايد شديد الانجذاب إلى الفيبرين الذي يرتبط بأربع مخليبات غادولينيوم. وقد بيّن تحليل الخثرة خارج الجسم الحي أن تركيز الغادولينيوم فيها يساوي 74 ميكرومول لليتر تقريباً. وثمة طريقة أخرى لتصوير الفيبرين هي استعمال مستحلب جسيمات قائمة على البرفلوروكربون مستهدفة للفيبرين وتستطيع حمل ما يصل إلى 50000 مخلية غادولينيوم (انظر الفصل 19). ويمكن كشف جسيمات المستحلب عند

تراكيز عالية من البيكو مولات لليتر بفضل الاسترخائية الهائلة للجسيم الواحد<sup>(31)</sup>. وقد استُعمل نفس نوع مستحلب الجسيمات بنجاح لاستهداف المستقبلات  $\alpha_v\beta_3$  ذات التجلي المفرط على الخلايا البطانية للأوعية الدقيقة التي تتكوّن أثناء تولّد الأوعية<sup>(32)</sup>.

#### 2.4 التصوير الموجه بعوامل مغناطيسية مؤقتة فائقة

تقوم عوامل المغناطيسية المؤقتة الفائقة على جسيمات أكسيد حديد صغيرة أو أحادية البلورة أقطارها من رتبة 4-10 نانو متر وتتألف عادة من الماغنتايت (Magnetite) ( $Fe_3O_4$ ) أو الماغمايت ( $\gamma-Fe_2O_3$ ) (Maghemite). ويمكن تقدير حد كشف مادتي  $T_2$  هاتين باتباع نفس الطريقة المذكورة آنفاً لمادتي  $T_1$ . ويساوي التركيز الأيوني الأصغري القابل للكشف للحديد في فوكسل تصوير واحد نحو 25 ميكرو مول لليتر، وهذه قيمة تقارب عتبة كشف الغادولينيوم<sup>(33)(34)</sup>. ويساوي حد الكشف ذاك 3 نانو مول لليتر تقريباً من جسيمات أكسيد الحديد، بافتراض نوى ماغنتايت ذات مقاسات متجانسة تساوي 7 نانو متر. ويُجعل جسيم النواة مستقراً بطبقة بوليمر تُستعمل لها غالباً البوليسكرايدات. ويختلف قطرها السوائلي الذي يتضمن الغلاف بين 20 و 200 نانو متر.

ويمكن تعليق ربيطات استهداف على غلاف جسيمات أكسيد الحديد بغية التصوير المستهدف للمستقبلات. وقد بيّن أرتيموف (Artemov) وزملاؤه<sup>(35)</sup> استهداف المستقبلات HER-2/neu ذات التجلي المفرط على سطح خلايا سرطان الثدي، باستعمال جسيمات أكسيد حديد مغلّفة بالستربتافيدين (Streptavidin)، مع ضد الجسم هرستين (Herceptin) المبيّن في طريقة استهداف مسبق. وأجري أيضاً تصوير عدة مستقبلات أخرى مثل  $\alpha_v\beta_3$  وجزيئات التصاق وعائي بنجاح باستعمال عوامل موجهة قائمة على أكسيد الحديد<sup>(36)</sup>.

لقد عزّز الاهتمام المتزايد خلال السنوات السابقة بالمعالجة بالخلايا الجذعية استعمال مواد أكسيد الحديد في التعقب غير المتعدي للخلايا. قبل التنفيذ، يمكن تحميل الخلايا خارج الجسم الحي بتركيز عالٍ كافٍ من أكسيد الحديد من أجل التصوير بالرنين المغناطيسي. ومن المهم هنا أن يكون حجم فوكسل التصوير صغيراً بقدر كافٍ لضمان أن يكون تركيز الحديد في حيز الفوكسل فوق حد الكشف<sup>(33)(34)(36)</sup>.

#### 3.4 التوجهات في مواد تباين التصوير بالرنين المغناطيسي

ظهرت في الآونة الأخيرة فئة جديدة من مواد التباين «الذكية». تستجيب هذه المواد بزيادة استرخائيتها للأنشطة الاستقلابية المحلية وظروفها (أو لتغيراتها)، ومنها الإنزيمات

ودرجة الحموضة pH وتراكيز الأيونات<sup>(37)</sup>. وترتكز هذه المواد دائماً على مخلبيات الغادولينيوم مع استرخائية أولية منخفضة بسبب انسداد موقع التنسيق التاسع ( $q=0$ )، والدوران السريع، أو مدة المبادلة المائية  $\tau_m$  الحرجة. والآلية الأساسية لها هي حصول تغير في  $q$  أو  $\tau_r$  أو  $\tau_m$  حين التنشيط بالهدف، وهذا يؤدي إلى زيادة في الاسترخائية<sup>(37)</sup>. ويُعتبر تصوير أنشطة الإنزيمات التطبيق الأكثر وعداً لأنه يمكن للإنزيم الواحد أن ينشط عدداً كبيراً من جزيئات مادة التباين. إلا أن تركيز المادة المنشطة يجب أن يتجاوز حد الكشف الأصغري المطلوب في المعادلة (1)، وهذا يمثل تحدياً لتصوير الإنزيمات ضمن الخلية أو ضمن حاضنة الخلايا. وتعتمد فئة أخرى من المواد الواعدة جداً على مفعول نقل تشبع المبادلة الكيميائية (Chemical Exchange Saturation Transfer) (CEST). تُستعمل هنا نبضة ترددات راديوية خارجية لتفعيل التباين وإيقافه، وتضمن كثافة بروتونات الماء بجوار مادة ال-CEST. ويمكن للصور التفاضلية الملتقطة في حالة تفعيل التباين وإيقافه أن تلغي إشارة الخلفية، وهذا يمكن من تحديد أفضل لموضع مادة التباين. ويمكن أيضاً هندسة مواد CEST لتستجيب لموسطات من مثل ال-pH الذي يسمح بتقييم نقص الأكسجين الذي يحصل في بعض الأورام أو بعد نوبة نقص في تدفق الدم، وهو موصل هام لتخطيط المعالجة اللاحقة<sup>(37)(38)</sup>.

ويمكن أيضاً استعمال مستحلب جسيمات نانوية المستهدفة (تساوي القيمة الوسطية لأقطارها 250 نانو متر) مملوءة ببروميدي البرفلوروأوكسيل (Perfluorooctyl Bromide) للتصوير بالرنين المغناطيسي بالقائمة  $^{19}\text{F}$ . وقد بين ماروسكي (Marowski) وزملاؤه<sup>(39)</sup> أنه باستعمال جسيمات نانوية تستهدف الفيبرين خارج الجسم الحي يمكن لتصوير الرنين المغناطيسي بوجود القائمة  $^{19}\text{F}$  أن يحقق حساسية وعتبة كشف يضاهيان حساسية وعتبة كشف الطريقة القائمة على مواد  $T_1$ . أما فائدة الفلور فهي أنه خال من إشارة الخلفية لأنه ليس ثمة من فلور داخلي موجود في النسيج الرخو من جسم الإنسان. فتراكم مواد  $T_1$  في الإصابة يوفر بقعة ساخنة، وتراكم مادة  $T_2$  يوفر فراغاً، في صورة الرنين المغناطيسي. ويمكن لهاتين الإشارتين أن تضبعا ببساطة ضمن تفاوتات التباين الطبيعي في النسيج المحيط. من هذه الناحية، يضاهي تصوير الرنين المغناطيسي مع القائمة  $^{19}\text{F}$  التصوير النووي، ويجب حينئذ اعتبار جسيمات البرفلوروكربون قائمة أو مادة تصوير، لا مادة تباين.

## 5. التصوير بالموجات فوق الصوتية

معظم مواد تباين تصوير الصدى هي فقاعات مكروية من حيث المبدأ، وهي تتألف من طور غازي داخلي محفوظ ضمن قوقعة مناسبة<sup>(40)</sup>. وتقع مقاساتها عادة في حيز من 1

حتى 5 مكرون، وهذا ما يسمح بمرورها عبر سرير الشعيرات الرئوية. وتتصف تلك الفقاعات المكروية بكونها مولدات فعالة للصدى بسبب عدم توافق ممانعتها الصوتية الشديد مع المحيط. وتعتمد استجابة مادة تباين الصدى لحقل صوتي على المؤشر الميكانيكي (Mechanical Index) المطبق الذي يتناسب مع الضغط الأقصى لموجة الصوت مقسوماً على الجذر التربيعي لتردداتها. وعند قيم المؤشر الميكانيكي المنخفضة ( $MI < 0.1$ )، تُبدي الجسيمات تناثر رايلي (Rayleigh Scattering) للموجة الصادمة، ويزداد التناثر مع القوة السادسة لنصف قطر الجسيم، وتتخامد مع ازدياد جساءة القوقعة وكثافة غاز الطور الداخلي. وعند قيم متوسطة للمؤشر الميكانيكي ( $0.1 < MI < 0.5$ )، تبدأ الفقاعات المكروية بالرنين بشدة في الحقل الصوتي، مع توليد توافقيات أعلى أيضاً يمكن أن تُستغل باستعمال تصوير التوافقيات العليا. ويمكن للمزيد من زيادة المؤشر الميكانيكي ( $MI < 0.5$ ) أن يؤدي إلى تمزيق محفظة مادة التباين وانطلاق الغاز الداخلي<sup>(41)</sup>. وهذا يعطي إشارة مميزة قوية، ويمكن استعماله أيضاً في تطبيقات علاجية مثل توصيل الدواء<sup>(42)</sup>.

تُثبت الفقاعات المكروية باستعمال مشتقات السكر أو طبقات الدهون الفوسفورية أو قواقع بوليمرية. وتتصف الأخيرة باستقرار ممتاز عند قيم المؤشر الميكانيكي العالية. ويحسن استعمال غاز نفور من الماء، مثل  $SF_6$  أو البرفلوروكربون، كثيراً من الاستقرار لأنه يمنع بكفاءة ذوبان الغاز في الدم. وقد مكّن النجاح في تحضير فقاعات مكروية شديدة الاستقرار في النهاية من التصوير المستهدف بالموجات فوق الصوتية، لأن على مواد التباين أن تدور مدة كافية في الدم من أجل حصول تراكم كاف في موقع الهدف. يُضاف إلى ذلك أن الارتباط بالهدف يجب أن يكون قوياً بقدر كاف لمقاومة قوة القصر في الوعاء الدموي<sup>(43)</sup>.

وتقوم فئة أخرى من مواد تباين التصوير بالموجات فوق الصوتية على مستحلب البرفلوروكربون<sup>(44)</sup>. وهذه الجسيمات، التي يساوي قطرها الوسطي 250 نانو متر، أصغر كثيراً من الفقاعات المكروية، وهذا ما يسمح لها بالتسرب إلى عمق معين. ويجعلها مقاسها الصغير أيضاً أشد مقاومة للضغط والإجهادات الميكانيكية. ونظراً إلى قابليتها المنخفضة المتأصلة لتوليد الصدى، فإنها لا تزيد من توليد الدم للصدى، لكنها تصبح مرئية فقط نتيجة للتراكم في موقع الإصابة<sup>(45)</sup>.

### 1.5 تطبيقات مواد تباين التصوير بالموجات فوق الصوتية

التطبيق الأساسي لمواد تباين التصوير بالموجات فوق الصوتية هو تحسين إشارة تجميعة الدم (Blood Pool) بغية قياس إرواء القلب والأعضاء الأخرى بالدم. وتُبدي بعض المواد توزعاً حيوياً تفضيلاً يؤدي إلى استهداف سلبي لبعض الأعضاء، ومنها

الكبد. ويسمح هذا الاستهداف السلبي بتشخيص أفضل لانتشار ومراحل السرطانات الكبدية. وإضافة إلى الأعضاء، يمكن لمواد تباين الموجات فوق الصوتية أيضاً أن تتعلق سلبياً بخلايا مثل الكريات البيضاء والكرات البيضاء الليمفاوية التي تستوعب الفقاعات المكروية من خلال البلعمة. وعندما تنتقل الكريات البيضاء إلى مواضع الالتهاب، يمكن استغلال ذلك لتصوير الالتهاب<sup>(46)(47)</sup>.

لقد أُجري الاستهداف النشط للفقاعات المكروية دائماً من أجل واسيات مفرطة التجلي على بطانة الأوعية، وسهلة الوصول إليها من خلال المنظومة الوعائية، ومن أمثلتها الالتهاب والخثرات وتولد الأوعية.

وتستحث عمليات الالتهاب المقترنة بالتصلب العصيدي فرط تجلُّ في جزيئات لصق الخلايا، مثل السليكتين (Selectin P) و (ICAM-1)، التي تتوسط التصاق الكريات البيضاء بالبطانة، ويتبع ذلك انتقالها إلى موضع الالتهاب ضمن التجاويف. وقد استُقصي كلا الجزئين بفقاعات مكروية موجهة لاستعمالهما واسيات التهاب بديلة. واستعرض فيلانويوفا (Villanueva) وزملاؤه<sup>(48)</sup> ارتباطاً انتقائياً لفقاعات مكروية مستهدفة بجسم ضد ICAM-1 خارج الجسم الحي. وعرض ويلر (Weller) وزملاؤه<sup>(49)</sup> نتائج مشابهة خارج الجسم الحي لخلايا جرذ إضافة إلى كشف بالموجات فوق الصوتية لرفض شديد لطعم قلبي.

وأحد الأمثلة المبكرة للمواد المستهدفة بالموجات فوق الصوتية هو ما أعلنه لانزا وزملاؤه<sup>(44)</sup> باستعمال المستحلبات المذكورة آنفاً القائمة على البرفلوروكربون لاستهداف الفيبرين، وذلك مع طريقة الاستهداف الأولي بالأفيدين/ بيوتين. واستعمل أنغر (Unger) وزملاؤه<sup>(50)</sup> فقاعات مكروية مستهدفة ذات قواقع دهنية لرؤية الخثرات. وبيّنت تجارب الجسم الحي في نماذج كلبية زيادة في تباين صورة الجلطات بالموجات فوق الصوتية حين الارتباط بهادة التباين، مع إمكانية تذويب الجلطة أيضاً بمساعدة حت الفقاعة المستحث بالموجات فوق الصوتية.

وتولّد الأوعية، أي تشكّل أوعية مكروية جديدة، هو استجابة لنقص التروية المقترن بكثير من الأمراض. وتختلف الخلايا البطانية لوعاء الدم المتولد عن الخلايا البطانية الناضجة، من خلال تنوع الجزيئات المفرطة التجلي على سطح الخلية. وعلى وجه الخصوص، دُرست مستقبلية الإنتغرين ( $\alpha_v\beta_3$  Integrin) جيداً في سياق التصوير



المستهدف لتولّد الأوعية بواسطة مواد تباين للموجات فوق الصوتية<sup>(52)(51)</sup>. وبينت دراسات خارج الجسم الحي أنه يمكن تضمين حمض بيتايد الأسبارتيك - غليسين - أرغينين الحلقي (cRGD) (Cyclic Peptide Arginine-glycine-aspartic Acid) في فقاعات مكروية من أجل الاستهداف الناجح لـ  $\alpha_v\beta_3$  بالفقاعات المكروية<sup>(53)</sup>.

## 2.5 استعمال الفقاعات المكروية في المعالجة

لقد ترسّخ دور الموجات فوق الصوتية جيداً في التصوير التشخيصي. وخلال العام الفائت، ظهرت تطبيقات علاجية جديدة كثيرة للموجات فوق الصوتية مع الفقاعات المكروية. وعلى وجه الخصوص، ثمة استقصاء كثيف لاستعمال الموجات فوق الصوتية لتذويب خثرات أعلى كفاءة. إن من المعروف أن الموجات الصوتية وحدها مفيدة فعلاً في حل الخثرات، وقد بيّنت دراسات بيرنباوم (Birnbaum) وزملاؤه<sup>(54)</sup> التي أجروها على الكلاب أن حت الفقاعات المكروية بجوار الجلطة يساعد على حلها.

ويمكن لحت الفقاعات المكروية المستحث بالموجات فوق الصوتية أن يحسن نفاذية غشاء الخلية<sup>(55)</sup>، وأن يؤدي إلى تمزيق الأوعية الدقيقة<sup>(56)</sup> وإلى تحقيق تحسين كبير في تسرب الجسيمات النانوية<sup>(57)</sup>. وجميع تلك المفاعيل يمكن أن تحسن من امتصاص الدواء أو أن تعزّز توصيل الجينات<sup>(58)</sup> عندما يُحقن الدواء أو الجينات سوية مع الفقاعات المكروية، أو يُحمل كشحنة بواسطتها<sup>(42)</sup>. ويمكن توصيل الحمل إلى الموقع المعني به حين حصول الحث بالموجات فوق الصوتية في ذلك الموقع، أو يمكن ضم عملية التوصيل إلى عملية الاستهداف.

## 6. الخلاصة

يمثل التصوير الجزيئي حقلاً جديداً مثيراً سوف يكون له تأثير كبير في الرعاية الصحية في المستقبل. وتمتد تطبيقاته من تشخيص الأمراض باكراً إلى تحديد أفضل للمراحل، ومن التخطيط الدقيق للمعالجة إلى العناية والمتابعة المحسّنين. لكن ما هو مهم للنجاح هي مواد تصوير وتباين جيدة التصميم وتسمح بالرؤية الانتقائية المتخصصة للأمراض. وسوف يمضي تطوير مواد التصوير إلى جانب تطوير المعالجة الموجهة. وتُرى بعض الأمثلة قيد البحث تشكيلة من كليهما تُستعمل فيها نفس منظومة الحامل. إلا أن الانتقال من مرحلة التجارب على الحيوانات إلى التطبيقات العيادية على البشر ما زال بانتظار التحقيق.

1. H. R. Herschmann, Molecular Imaging: Looking at Problems, Seeing Solutions, *Science* 302, 605 (2003).
2. T. F. Massoud, S. S. Gambhir, Molecular imaging in living subjects: seeing fundamental biological processes in a new light, *Genes Dev* 17, 545-580 (2003).
3. S. R. Cherry, In vivo molecular and genomic imaging: new challenges for imaging physics, *Phys Med Biol* 49, R13-R48 (2004).
4. M. G. Pomper, D. A. Hammoud, Positron emission tomography in molecular imaging, *IEEE Engin Med Biol* 23, 28-37 (2004).
5. *Handbook of Nuclear Chemistry*, Vol. 4, edited by A. Vértes, S. Nagy, Z. Klecsár (Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 2003).
6. S. S. Gambhir, Molecular imaging of cancer with positron emission tomography, *Nature Rev Cancer* 2, 683-693 (2002).
7. F. G. Blankenberg, Molecular imaging with single photon emission computed tomography, *IEEE Engin Med Biol* 23, 51-57 (2004).
8. J. A. Carrasquillo, J. D. White, C. H. Paik, A. Raubitschek, N. Le, M. Rotman, M. W. Brechbiel, O. A. Gansow, L. E. Top, P. Perentesis, J. C. Reynolds, D. L. Nelson, T. A. Waldmann, Similarities and differences in In-111- and Y-90-labeled 1B4M-DTPA antiTac monoclonal antibody distribution, *J Nucl Med* 40, 268-276 (1999).
9. A. Löqvist, J. L. Humm, A. Sheikh, R. D. Finn, J. Kozirowski, S. Ruan, K. S. Pentlow, A. Jungbluth, S. Welt, F. T. Lee, M. W. Brechbiel, S. M. Larson, PET imaging of Y-86-labeled anti-Lewis Y monoclonal antibodies in a nude mouse model: Comparison between Y-86 and In-111 radiolabels, *J Nucl Med* 42, 1281-1287 (2001).
10. *Handbook of Radiopharmaceuticals- Radiochemistry and Applications*, edited by M. J. Welch, C. S. Redvanly (Wiley, Chichester, 2003).
11. S. Liu, D. S. Edwards, Fundamentals of receptor-based diagnostic metalloradiopharmaceuticals, *Top Curr Chem* 222, 259-278 (2002).

12. M. de Jong, D. Kwekkeboom, R. Valkema, E. P. Krenning, Radiolabelled peptides for tumor therapy: current status and future directions, *Eur J Nucl Med* 30, 463-469 (2003).
13. M. de Jong, W. A. P. Breeman, R. Valkema, B. F. Bernard, E. P. Krenning, Combination radionuclide therapy using Lu-177- and Y-90-Labeled somatostatin analogs, *J Nucl Med* 46, 13S-17S (2005).
14. W. P. Li, L. A. Meyer, C. J. Anderson, Radiopharmaceuticals for positron emission tomography imaging of somatostatin receptor positive tumors, *Top Curr Chem* 252, 179-192 (2005).
15. L. S. Zuckier, G. L. DeNardo, Trials and tribulations: Oncological antibody imaging comes to the fore, *Semin Nucl Med* 27, 10-29 (1997).
16. T. E. Witzig, L. I. Gordon, F. Cabanillas, M.S. Czuczman, C. Emmanouilides, R. Joyce, B. L. Pohlman, N. L. Bartlett, G. A. Wiseman, N. Padre, A. J. Grillo-López, P. Multani, C. A. White, Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmuno-therapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma, *J Clin Onco* 20, 2453-2463 (2002).
17. G. L. DeNardo, M. E. Juweid, C. A. White, G. A. Wiseman, S. J. DeNardo, Role of radiation dosimetry in radioimmunotherapy planning and treatment dosing, *Crit Rev Oncol Hemato* 39, 203-218 (2001).
18. A. E. Merbach, E. Tóth, *The Chemistry of Contrast Agents* (Wiley & Sons, 2001).
19. P. Caravan, J. J. Ellison, T. J. McMurry, R. B. Lauffer, Gadolinium chelates as MRI contrast agents: structure, dynamics, and applications, *Chem Rev* 99, 2293-2352 (1999).
20. E. T. Ahrens, U. Rothbacher, R. E. Jacobs, S. E. Fraser, A model for MRI contrast enhancement using T1 agents, *Proc Natl Acad Sci* 95, 8443-8448 (1998).
21. A. M. Morawski, P. M. Winter, K. C. Crowder, S. D. Caruthers, R. W. Fuhrhop, M. J. Scott, J. D. Robertson, D. R. Abendschein, G. M. Lanza, SA. Wickline, Targeted nanoparticles for quantitative

imaging of sparse molecular epitopes with MRI, *Magn Reson Med* 51, 480-486 (2004).

22. P. Caravan, N. J. Cloutier, M.T. Greenfield, S. A. McDermid, S. U. Dunham, J. W. M. Bulte, J. C. Amedio, R. J. Looby, R. M. Supkowski, W. DeW. Horrocks, T. J. McMurry, R. B. Lauffer, The interaction of MS-325 with human serum albumin and its effect on proton relaxation rates, *J Am Chem Soc* 124, 3152-3162 (2002).

23. G. M. Nicolle, E. Tóth, H. Schmitt-Willich, B. Radüchel, and A. E. Merbach, The impact of rigidity and water exchange on the relaxivity of dendritic MRI contrast agents, *Chem Eur J* 8, 1040-1048 (2002).

24. A. D. Nunn, K.E. Linder, M.F. Tweedle, Can receptors be imaged with MRI agents?, *Q J Nucl Med* 41, 155-162 (1997).

25. H. Kobayashi, M. W. Brechbiel, Dendrimer-based macromolecular MRI contrast agents: characteristics and application, *Molecular Imaging* 2, 1-10 (2003).

26. S. Langereis, Q. G. de Lussanet, M. H. P. van Genderen, W. H. Backes, E. W. Meijer, Multivalent contrast agents based on Gadolinium-diethylenetriaminepentaacetic acidterminated Poly (propyleneimine) dendrimers for magnetic resonance imaging, *Macromolecules* 37, 3084-3091 (2004).

27. R. W. Storrs, F. D. Tropper, H.Y. Li, C. K. Song, D. A. Sipkins, J. K. Kuniyoshi, M.D. Bednarski, H.W. Strauss, K.C. Li, Paramagnetic polymerized liposomes as new recirculating MR contrast agents, *J Magn Reson Imaging* 5, 719-724 (1995).

28. W. J Mulder, G. J. Strijkers, A.W. Griffioen, L. van Bloois, G. Molema, G. Storm, G. A. Koning, K. Nicolay, A liposomal system for contrast-enhanced magnetic resonance imaging of molecular targets, *Bioconjug Chem* 15, 799-806 (2004).

29. G. M. Lanza, P. Winter, S. Caruthers, A. Schmeider, K. Crowder, A. Morawski, H. Zhang, M. J. Scott, S. A. Wickline, Novel paramagnetic contrast agents for molecular imaging and targeted drug delivery, *Curr Pharm Biotechnol* 5, 495-507 (2004).

30. E. Spuentrup, B. Fausten, S. Kinzel, A. J. Wiethoff, R. M. Botnar, P. B. Graham, S. Haller, M. Katoh, E. C. Parsons, W. J. Manning, T.

Busch, R. W. Günther, A. Buecker, Molecular MRI of atrial clots in a swine model, *Circulation* 112, 396-399 (2005).

31. S. Flacke, S. Fischer, M. J. Scott, R. J. Fuhrhop, J. S. Allen, M. McLean; P. Winter, G.A. Sicard, P. J. Gaffney, S. A. Wickline, G. M. Lanza, Novel MRI contrast agent for molecular imaging of fibrin, *Circulation* 104, 1280-1285 (2001).

32. A. H. Schmieder, P. M. Winter, S. D. Caruthers, T. D. Harris, T. A. Williams, J. S. Allen, E. K. Lacy, H. Zhang, M. J. Scott, G. Hu, .JD. Robertson, S. A. Wickline G. M. Lanza, Mol. MR imaging of melanoma angiogenesis with alphanubeta3-targeted paramagnetic nanoparticles, *Magn Reson Med* 53, 621-627 (2005) and references therein.

32. A. H. Schmieder, P. M. Winter, S. D. Caruthers, T. D. Harris, T. A. Williams, J. S. Allen, E. K. Lacy, H. Zhang, M. J. Scott, G. Hu, .JD. Robertson, S. A. Wickline G. M. Lanza, Mol. MR imaging of melanoma angiogenesis with alphanubeta3-targeted paramagnetic nanoparticles, *Magn Reson Med* 53, 621-627 (2005) and references therein.

33. H. Dahnke T. Schaeffter, Limits of Detection of SPIO at 3.0 T Using T2\* Relaxometry, *Magn Reson Med* 53, 1202-1206 (2005).

34. C. Heyn, C. V. Bowen, BX. Rutt, P. J. Foster, Detection threshold of single SPIO-labeled cells with FIESTA, *Magn Reson Med* 53, 312-320 (2005).

35. D. Artemov, N. Mori, B. Okollie, and Z. M. Bhujwalla, MR molecular imaging of the Her-2/neu receptor in breast cancer cells using targeted iron oxide nanoparticles, *Magn Reson Med* 49, 403-408 (2003).

36. J. W. M. Butte, DL. Kraitchman, Iron oxide MR contrast agents for molecular and cellular imaging, *NMR Biomed* 17, 484-499 (2004).

37. T. J. Meade, A. K. Taylory, S. R Bull, New magnetic resonance contrast agents as biochemical reporters, *Curr Op Neurobiol* 13, 597-602 (2003).

38. S. Aime, A. Barge, D. Delli Castelli, F. Fedeli, A. Mortillaro, F.U. Nielsen, and E. Terreno, Paramagnetic lanthanide(III) complexes as pH-sensitive chemical exchange saturation transfer (CEST) contrast agents for MRI applications, *Magn Reson Med* 47, 639-648 (2002).

39. A. M. Morawski, P. M. Winter, X. Yu, R.W. Fuhrhop, M. J. Scott, F. Hockett, J.D. Robertson, P. J. Gaffuey, G. M. Lanza, SA. Wickline, Quantitative “magnetic resonance immunohistochemistry” with ligand-targeted (19)F nanoparticles, *Magn Reson Med* 52, 1255-1262 (2004).

40. A. L. Klibanov, Ultrasound contrast agents: development of the field and current status, *Top Cur Chem* 222(II), 73-106 (2002).
41. N. de Jong, A. Bouakaz, and F. J. Ten Cate, Contrast harmonic imaging, *Ultrasonics* 40, 567-573 (2002).
42. P.A. Dijkmans, L.J.M. Juffermans, RJP. Musters, A. van Wamel, F.J. Ten Cate, W. van Gilst, C.A. Visser, N. de Jong, O. Kamp, Microbubbles and ultrasound: from diagnosis to therapy, *Eur J Echocardiography* 5, 245-256 (2004).
43. A. L. Klibanov, Targeted delivery of gas-filled microspheres, contrast agents for ultrasound imaging, *Adv Drug Del Rev* 37, 139-157 (1999).
44. G.M. Lanza, K. D. Wallace, M.J. Scott, W. P. Cacheris, D. R. Abendschein, D. H. Christy, A.M. Sharkey, J.G. Miller, P.J. Gaffney, S.A. Wickline, A novel site-targeted ultrasonic contrast agent with broad biomedical application, *Circulation* 94, 3334-3340 (1996).
45. M.S. Hughes, J. N. Marsh, C. S. Hall, R.W. Fuhrtop, E. K. Lacy, G. M. Lanza, S.A. Wickline, Acoustic characterization in whole blood and plasma of site-targeted nanoparticle ultrasound contrast agent for molecular imaging, *J Acoust Soc Am* 117, 964-972 (2005).
46. J.R. Lindner, P. A. Dayton, M. P. Coggins, K. Ley, J. Song, K. Ferrara, S. Kaul, Noninvasive imaging of inflammation by ultrasound detection of phagocytosed microbubbles, *Circulation* 102,531-538 (2000).
47. J. R. Lindner, P. A. Dayton, M. P. Coggins, K. Ley, J. Song, K. Ferrara, S. Kaul, Noninvasive ultrasound imaging of inflammation using microbubbles targeted to activated leukocytes, *Circulation* 102, 2745-2750 (2000).
48. F. S. Villanueva, R.J. Jankowski, S. Klibanov, M. Pina, S. M. Alber, S. C. Watkins, G. H. Brandenburger, W. R. Wagner, Microbubbles targeted to intercellular adhesion molecule 1 bind to activated coronary artery endothelial cells, *Circulation* 98, 1-5 (1998).
49. G.E.R. Weller, E. Lu, M.M. Csikari, A. L. Klibanov, D. Fischer, W. R. Wagner, and F.S. Villanueva, Ultrasound imaging of acute cardiac transplant rejection with microbubbles targeted to intercellular adhesion molecule- 1, *Circulation* 108, 218-224 (2003).
50. E. C. Unger, T. O. Matsunaga, T. McCreery, P. Schumann, R. Sweitzer, R. Quigley, Therapeutic applications of microbubbles, *Eur J Radiol* 42, 160-168 (2002).

51. D.B. Ellegala, H. Leong-Poi, J. E. Carpenter, A. L. Klibanov, S. Kaul, M. E. Shaffrey, J. Sklenar, J. R. Lindner, Imaging tumor angiogenesis with contrast ultrasound and microbubbles targeted to  $\alpha_v\beta_3$ , *Circulation* 108, 336-341 (2003).

52. P. A. Dayton, D. Pearson, J. Clark, S. Simon, P. A. Schumann, R. Zutshi, T. O. Matsunaga, K.W. Ferrara, Ultrasonic analysis of peptide- and antibody-targeted microbubble contrast agents for molecular imaging of alphavbeta3-expressing cells, *Molecular Imaging* 3, 125-134 (2004).

53. H. Leong-Poi, J. Christiansen, P. Heppner P, C. Lewis, A. Klibanov, S. Kaul, J. R. Lindner, Assessment of endogenous and therapeutic arteriogenesis by contrast ultra-sound molecular imaging of integrin expression, *Circulation* 111, 3248-3254 (2005).

54. Y. Birnbaum, H. Luo, T. Nagai, M.C. Fishbein, T. M. Peterson, S. Li, D. Kricsfeld, T. R. Porter, R. J. Siegel, Noninvasive in vivo clot dissolution without a thrombolytic drug: recanalization of thrombosed iliofemoral arteries by transcutaneous ultrasound combined with intravenous infusion of microbubbles, *Circulation* 20, 130-134 (1998).

55. A. van Warnel, A. Bouakaz, M. Versluis, N. de Jong, Micromanipulation of endothelial cells: ultrasound-microbubble-cell interaction, *Ultrasound Med Biol* 30, 1255-1258 (2004).

56. R.J. Price, D. M. Skyba, S. Kaul, T.C. Skalak, Direct in vivo visualization of intravascular destruction of microbubbles by ultrasound and its local effects on tissue, *Circulation* 98, 290-293 (1998).

57. R. J. Price, D. M. Skyba, S. Kaul, T.C. Skalak, Delivery of colloidal particles and red blood cells to tissue through microvessel ruptures created by targeted microbubble destruction with ultrasound, *Circulation* 98, 1264-1267 (1998).

58. H. Koike, N. Tomita, H. Azurna, Y. Taniyama, K. Yamasaki, Y. Kunugiza, K. Tachibana, T. Ogihara, and R. Morishita, An efficient gene transfer method mediated by ultrasound and microbubbles into the kidney, *J Gene Med* 7, 108- 116 (2005).

## الفصل التاسع عشر

### جسيمات نانوية مستهدفة للتصوير والمعالجة الجزيئيين نهج متعدد الأنماط لتصوير الطب الجزيئي

شلتون د. كاروثرز<sup>(1)(2)</sup>، صاموئيل أ. ويكلاين<sup>(1)</sup>، غريغوري م. لانزا<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup>جامعة واشنطن، سانت لويس، ميزوري، الولايات المتحدة

<sup>(2)</sup>شركة منظومات فيليبس الطبية، كليفلاند، أوهايو، الولايات المتحدة

Shelton D. Caruthers, Samuel A. Wickline, Gregory M. Lanza

*Washington University, St. Louis, MO, USA*

*Philips Medical Systems, Cleveland, OH, USA*

#### ملخص

توافر حقبة الطب المشخصن الجديدة إمكان التشخيص المبكر، ومن ثم البدء بمعالجة المرض فوراً بعد بدئه. وسوف يسمح التصوير الجزيئي بالتوصيف غير المتعدي، من حيث الشكل الظاهري، للعوامل المرضية، وهذا يؤدي إلى تجزئة المرضى من أجل معالجة مفصلة لكل منهم على حدة. يُضاف إلى ذلك أنه سوف تُجرى مراقبة تطبيق ونجاعة هذه المعالجة المستهدفة غير المتعدية من خلال التصوير الجزيئي. وتُستقصى عوامل الجسيمات النانوية كمواحد تباين بكثافة، بصفته منصات لتحقيق تطبيقات عيادية



مستهدفة مختلفة. وعلى غرار جسيمات البرفلوروكربون النانوية، فإن هذه المواد الجديدة، مع الابتكارات المتسارعة في تجهيزات التصوير وبرمجياته، سوف تسمح بظهور طرائق جديدة للتشخيص والمعالجة.

## 1. تقديم

أدت التطورات الأخيرة، في الحيزّات المتداخلة للدراسات الجينومية والبروتيومية والتصوير الجزيئي وتوصيل الدواء المستهدف، إلى تغير جوهري في التشخيص والمعالجة الطبيين من استراتيجية «المقاس الواحد الذي يناسب الجميع» إلى طريقة مفصلة على مقاس كل فرد على حدة<sup>(1)(2)</sup>. ونظراً إلى الحاجة إلى مواد تباين جديدة، فإن الهدف العام للتصوير الجزيئي هو فهم وتوصيف المرض مبكراً من الأعراض الأولية، وإلا فإنه سوف يكون من الصعب أو المستحيل كشفه بطرائق التصوير الشائعة. ومن حيث الجوهر، فإن الغاية من مواد تباين التصوير الكيميائية الحيوية هي تحقيق تقييم غير متعدٍ للمرض على غرار ما يحصل في الكيمياء النسيجية المناعية. إلا أن هذا التوصيف شديد التعقيد، لأنه يتطلب كشفاً وتحديداً كيميائياً متزامنين لإبيتوبات متعددة، ولذا اقتصر مواد التصوير الجزيئي حتى الآن على كشف واسمات حيوية مفردة بشكل رئيسي باعتبارها بصمة جينومية للمرض. وبرغم ذلك، فقد جرى تطوير تقنيات للتصوير الخلوي والجزيئي، وهي في قيد التحسين المستمر لكل أنماط التصوير عملياً: النووي<sup>(3)(4)</sup> والضوئي<sup>(5)(6)</sup> والمقطعي المحوسب<sup>(7)(8)</sup> وفوق الصوتي<sup>(9)</sup> والمغناطيسي<sup>(10)(11)</sup>.

ومن خلال أمثلة محددة من التطبيقات الحالية والوشيقة، سوف نستقصي في هذا الفصل التصوير الجزيئي باستعمال منصة سائلة من جسيمات البرفلوروكربون النانوية يمكن كشفها وقياسها بأنماط تصوير مختلفة، وتوافر من خلال الاستهداف النوعي إمكانات للتشخيص والمعالجة والمراقبة.

## 2. منصة معممة للتصوير الجزيئي المستهدف

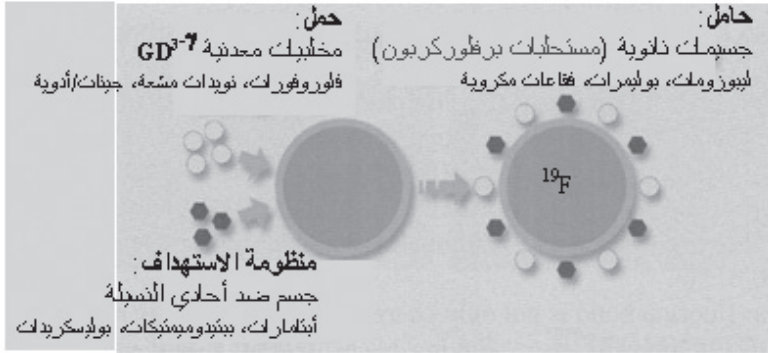
يتطلب النجاح في التصوير الجزيئي باستعمال مواد التباين وصولها إلى أهداف معينة وارتباطها بها، إضافة إلى إمكان كشفها بعد ارتباطها<sup>(12)</sup>. وفي حين أن التقنيتين الضوئية<sup>(13)</sup> والنووية<sup>(14)(15)(16)</sup> حساستان على نحو رائع لموادها، فإن التصوير بالرنين المغناطيسي MRI مثلاً ليس حساساً بذلك القدر. فيما يخص مواد التصوير الجزيئي بالرنين المغناطيسي (انظر الشكل 1-19)، فإن الطريقة الشائعة هي توصيل «حمل» كبير من المعدن المؤقت المغناطيسية إلى إبيتوبات حيوية كيميائية هامة، لكن شحيحة، وذلك بغية تجاوز تلك الندرة.

وأحد أمثلة ذلك أن الدندريمرات تستطيع حمل عدد هائل من ذرات المعدن إلى موقع الهدف<sup>(17)(18)</sup>، لكن حتى الآن، لم يتحقق سوى استعمال محدود لمواد مستهدفة في الجسم الحي. وقد أثبت أن الجسيمات النانوية، بفضل مساحة سطحها الكبيرة بطبيعتها، هي منصة أكثر نجاعة، وتوجد منها فئتان رئيسيتان هما الليبوزومات<sup>(19)(21)</sup> والمستحلبات<sup>(22)</sup>.

(23)

## 1.2 الليبوزومات المؤقتة المغناطة

الليبوزومات المؤقتة المغناطة، التي ظهرت أولاً كأدوات لتجاوز مشكلة تخفيف التركيز الحجمي الجزئي، هي حويصلات ذات غشاء شحمي ثنائي الطبقات يغلف حملاً كبيراً من الغادولينيوم ضمن حجم مائي. لكن في تطبيقات التصوير بالرنين المغناطيسي، فإن نفاذية الماء المحدودة عبر غشاء الليبوزوم تقلص جداً كفاءة المخلبيات المؤقتة المغناطيسية الموجودة ضمنها<sup>(24)(25)</sup>. لذا جرى تضمين مخلبيات أليفورة (Amphipathic) (أليفة-نفورة) للماء مؤقتة المغناطة مباشرة ضمن الأغشية الشحمية<sup>(26)(27)</sup>، وهذا ما يحسّن التأثير المتبادل بين مادة الاسترخاء والماء المحيط بها، ومن ثم يزيد من الاسترخائية  $T_1$ .



الشكل 19-1: نموذج عام لمواد التباين المستهدفة النانوية الجسيمات. توفر النواة هيكلًا يمكن أن توضع عليه أحمال من منظومة الاستهداف مع «حمل» التصوير، وحتى مواد علاجية. وتجعل استراتيجيات التضخيم هذه التصوير الجزئي عملياً في استهداف الإيتوبات. (مقتبسة بعد موافقة<sup>(28)</sup>) (Medicamundi).

وقد كان سيبيكينس (Sipkins) وزملاؤه<sup>(29)</sup> أول من اقترح في عام 1998 لليبوزوما مبلعراً مؤقت المغناطيسية موجهها إلى  $\alpha_v\beta_3$  بغية كشف تولد الأوعية في نموذج لورم سرطاني. وقد وفرت منظومة الليبوزوم المبيتن (Biotinylated)، التي حوّلت بواسطة

الأفيدين (Avidin) إلى جسم ضد مبيتن موجه، أمثلةً مبكرة من الجسم الحي عن كشف واسمات حيوية مرضية شحيحة بالتصوير الجزيئي بالرنين المغناطيسي باستعمال جسيمات «فاثقة المغناطيسية المؤقتة». وفيما بعد، أعلن هود Hood وزملاؤه<sup>(30)</sup> استعمال تطبيق علاجي في نموذج لسرطان جلد الفئران باستعمال تركيب مشابه موجه إلى إنتيغرينات  $\alpha_v\beta_3$  لأوعية دموية، وذلك بغية توصيل جينة راف (raf) طافرة لتحريض تقهقر الورم.

## 2.2 مستحلبات البرفلوروكربون المؤقتة المغناطيسية

أما الفئة الرئيسية الثانية من الجسيمات النانوية المؤقتة المغناطيسية فهي مستحلبات، أهمها هي تلك القائمة على البرفلوروكربون (PFC) السائل المستهدف إلى واسمات متعددة، وعائية قلبية وورمية<sup>(31-36)(21)</sup>.

وخلافاً للفقاعات والليوزومات، تتألف جسيمات الـ PFC من نواة برفلوروكربونية مغلقة بطبقة وحيدة من الشحوم الفوسفورية ويمكن توظيفها في التصوير الجزيئي المستهدف بتعليق ربيطات تبييت على تلك الطبقة الوحيدة<sup>(35-37)(31)</sup>. وبالأقطار الاسمية الشائعة التي تقع بين 200 و 300 نانو متر، تتصف جسيمات الـ PFC النانوية بمساحة سطح هائلة لنقل أحمال، مثل المعادن المشعة والمؤقتة المغناطيسية، إلى مواقع واسمات حيوية وعائية هامة وتركيزها فيها. ويُترجم هذا في حالة المواد المؤقتة المغناطيسية، مثلاً، إلى ما يساوي نحو 100 ألف ذرة غادولينيوم للجسيم النانوي الواحد، واسترخائية جسيمية  $r_1$  أكبر من مليوني  $(\text{mM}\cdot\text{s})^{-1}$  عند 1.5 تسلا<sup>(38)</sup>.

وإضافة إلى أن مساحة الـ PFC السطحية الكبيرة المتوافرة للاستعمال تمثل خاصية ثمينة، فإن النواة مفتاحية أيضاً. فبفضل خواص نواة الـ PFC، فإن جسيماته النانوية، الفريدة مقارنة بالمستحلبات الأخرى القائمة على الزيت، تُبدي استقراراً قوياً في مواجهة التداول والضغط والحرارة والقص. ويمكن للنواة السائلة، التي تمثل 98% من حجم الجسيم النانوي، أن تكون أي واحدة من عدد من نوى الـ PFCs (مثلاً بروميد البرفلوروأوكثيل (PFOB) (Perfluorooctyl Bromide)، أو البرفلورو-15-كراون-إثر (Perfluoro-15-crown-5 ether) (EC)، أو أوكتان ثنائي كلور البرفلورو (Perfluorodichlorooctane)، حيث الـ PFOB هو الأكثر استعمالاً. ويوجد ضمن نواة كل جسيم PFOB نانوي تركيز لنحو 100 مليون  $^{19}\text{F}$ .

وليس الرابط بين الكربون والفلور مستقراً كيميائياً وحرارياً فحسب، بل هو حامل حيويًا أيضاً من حيث الجوهر. ونظراً إلى استعمال الفلوروكربونات في تهوية السوائل

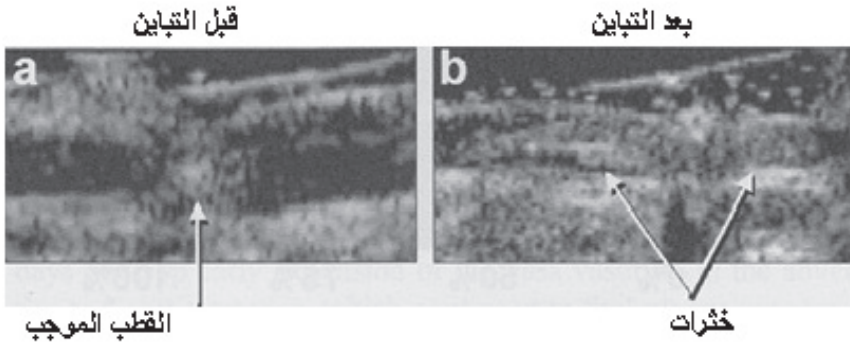
وتوصيل الأكسجين والتصوير، فقد وُثِّقَ التوافق الحيوي لمعظمها جيداً، واعتُبر غير ضار وغير فعال فيزيولوجياً<sup>(40)</sup>(39) حتى في حالة الجرعات الكبيرة. وفيما يخص الفلوروكربونات النقية ضمن حيز الوزن الجزيئي 520-460 دالتون، لم تكن ثمة تقارير عن مفاعيل سمية أو مسرطنة أو مانعة للنمو. لكن ثمة تقارير عن زيادة عكوسة في حجوم الهواء المتبقي في الرئة بعد الزفير حين تناول جرعات كبيرة جداً من مستحلبات الـ PFC (أي حين تغيير الدم برمته) من قبل قرود المكاك الآسيوية والخنازير والأرانب. لكن تلك الزيادة لم تُشاهد في الفئران والكلاب والبشر<sup>(43)</sup>(41). وتتوافق بيانات توزع وطرح جسيمات الـ PFC النانوية جيداً مع تابع أسّي ثنائي القوة ذي نصف عمر دوران يزيد على ساعة واحدة (300 دقيقة  $\pm$  110 دقيقة، استناداً إلى معلومات لانزا وزملائه، غير المنشورة). ويختلف نصف عمر البقاء في النسيج من أربعة أيام للـ PFOB حتى ما يصل إلى 65 يوماً للبرفلوروترايبروبيلامين (Perfluorotripropylamine). ومصير الـ PFC ليس الاستقلاب، بل الدخول التدريجي في الدورة الدموية بواسطة الحوامل الشحمية، بصيغة ذائبة لتتحرر في النهاية في الرئتين وتُطرح بالتنفس<sup>(39)</sup>.

### 3. جسيمات البرفلوروكربون النانوية السائلة لمواد التصوير المستهدفة

#### 1.3 الجسيمات النانوية المستهدفة للفيبرين

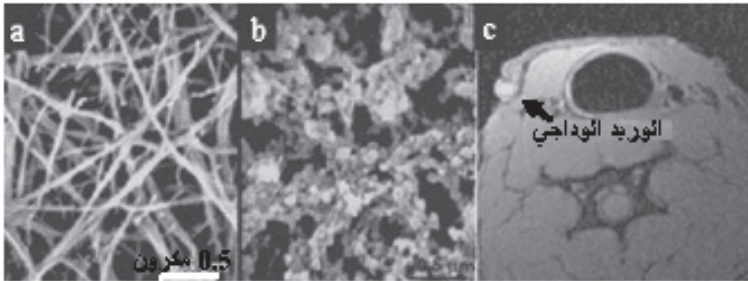
حصل أول استعراض في الجسم الحي، لتكثيف جسيمات الـ PFC النانوية لاستعمالها في التصوير الجزيئي المستهدف إلى الموقع، في منتصف تسعينات القرن الماضي، عندما جرى توجيه الجسيمات النانوية باتجاه الفيبرين من خلال جسم أحادي النسيلة مضاد للفيبرين، وتقنية أفيدين - بيوتين (Avidin-Biotin) ثلاثية الخطوات<sup>(22)</sup> (انظر الشكل 2-19). وقد اكتُشفت مادة التباين المرتبطة بخثرات داخل الأوعية لدى الكلاب بالتصوير بالموجات فوق الصوتية اعتماداً على الخواص الصوتية الطبيعية لجسيمات الـ PFC النانوية السائلة<sup>(44-46)</sup>.

وأجري تعديل إضافي على مادة التباين الصوتي فيما بعد من أجل التصوير الجزيئي بالرنين المغناطيسي، وذلك بإضافة مخلبيات غادولينيوم على السطح الخارجي<sup>(47)</sup>. واستُعملت المادة المعدلة في كشف الخثرات بشكل غير متعدي في الجسم الحي في الكلاب (الشكل 3-19)، وخارج الجسم الحي أيضاً لكشف ترسب الخثرات الدقيقة في عينات من باطن الشريان البشري<sup>(37)</sup>.



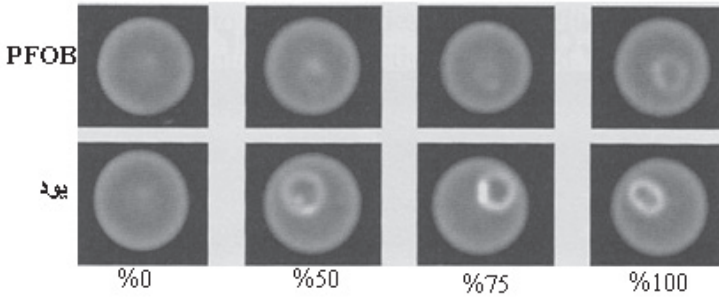
الشكل 19-2: صورتان بالأموح فوق الصوتية لخثرات الشريان الفخذي قبل التعريض لجسيمات الـ PFC النانوية (a) وبعده (b). تُرى الخثرات الدقيقة على نحو سيء باستعمال محوّل موجه مكون من مصفوفة خطية ويعمل بتردد يساوي 7.5 ميغاهرتس. (a) يظهر القطب الموجب (القطب الموجب) على الجدار مع حدود جدار الشريان الفخذي محددة بوضوح. (b) بعد التعريض للمستحلب الموجه، أصبحت الخثرات مرئية بسهولة. (اقتُبست بعد موافقة<sup>(22)</sup> Circulation).

ومع أن خثرات الفيبرين توافر كثيراً من مواقع الربط التي تؤدي إلى كشف سهل نسبياً في صور الرنين المغناطيسي المثقلة بـ  $T_1$ ، فقد صُمّمت هذه الجسيمات النانوية «الفائقة المغناطيسية المؤقتة» لأحمال كبيرة (100-50 ألف جزيء مخليبية غادولينيوم للجسيم النانوي)<sup>(38)</sup> بحيث تُمكن رؤية تراكيز ضئيلة (بالبيكومول) من المادة المستهدفة<sup>(48)</sup>.



الشكل 19-3: صور مكروية محصلة بمكروسكوب المسح الإلكتروني. (a) فيبرينات متشعبة في خثرة. وتزين جسيمات نانوية بكثافة الفيبرينات (b) حيث جلبت أكثر من 50 ألف مخليبية غادولينيوم لكل موقع ارتباط. ويُعتبر هذا المفعول، في النموذج الكلبي (c)، تحسناً جلياً (السهم) مقارنة بالحد من الخثرات في الوريد الجانبي المقابل. (اقتُبست بعد موافقة<sup>(37)</sup> Circulation).

وفي الأونة الأخيرة، جرى تصوير جسيمات نانوية مستهدفة للفيبرينات بتقنية التصوير المقطعي المحوسب CT. ونظراً إلى أن الـ PFOB غير شفاف للأشعة بسبب البرومين في المقام الأول، فقد صُممت مستحلبات أخرى أيضاً بحيث تكون أكثر وضوحاً في صور الـ CT. وقد عُرضت أول نتائج مادة التصوير الجزيئي المكونة من جسيمات نانوية مستهدفة للفيبرينات في عام (50)(49) 2003، حيث وفرت مادة التباين زيادة مقدارها أربعة أضعاف في نسبة التباين إلى الضجيج بين خثرات الفيبرين المستهدفة وغير المستهدفة خارج الجسم الحي. وتُرى صور CT في الشكل 4-19 (50) لخثرات فيبرين أقطارها تساوي نحو 3 ميليمتر تدرج التخامد مع تغيير مقدار الجسيمات النانوية الميوّدة المستهدفة للفيبرينات.



الشكل 19-4: صور CT لخثرات بلازما بشرية معالجة إما بزيت ميود أو بجسيمات PFOB نانوية مستهدفة للفيبرينات. مُزجت الجسيمات غير الشفافة للأشعة مع جسيمات نانوية من زيت العصفور بغية تحقيق تدرج لمفاعيل التباين المستهدف. (اقتُست بعد موافقة<sup>(50)</sup> Acad. Radiol).

وبقطع النظر عن النمط، فإن المقدرة غير المتعدية على كشف الفيبرين المقترن بلويحات التصلب العصيدي المتشققة والمعرض لمواد التباين وتحديد موضعه، ذات قيمة كبيرة في إظهار الفرق بين اللويحات التي تضيّق التجايف الوعائية، لكنها مستقرة، وتلك التي تنطوي على خطر التمزيق الكارثي للوعاء<sup>(53)(51)</sup>. إن المعايير الراهنة تتطلب إجراء مداخلة علاجية حينما يتجاوز التضيّق الوعائي %50، لكن المفارقة هي أن اللويحات التي هي أكثر اعتدالاً هي التي تتمزق غالباً وتؤدي إلى سكتة دماغية أو نوبة قلبية (Heart Attack)، وأحياناً إلى الموت المفاجئ<sup>(57)(55)</sup>. يُضاف إلى ذلك أنه برغم أن كشف الفيبرينات الوعائية يمكن أن يكون مفيداً من حيث إنها حالة ضرورية للويحات غير المستقرة، فقد أثبت آخرون<sup>(57)(55)</sup> أن تولد الأوعية ضمن أوعية الأوعية هو أيضاً متطلب لنمو وتطور اللويحات العصيدية، لكن في مرحلة تمزق أبكر كثيراً. والتصوير الجزيئي لتولّد الأوعية يوفر مدخلاً إلى مشاهدة التصلب العصيدي باكراً، إضافة إلى أمراض هامة أخرى.

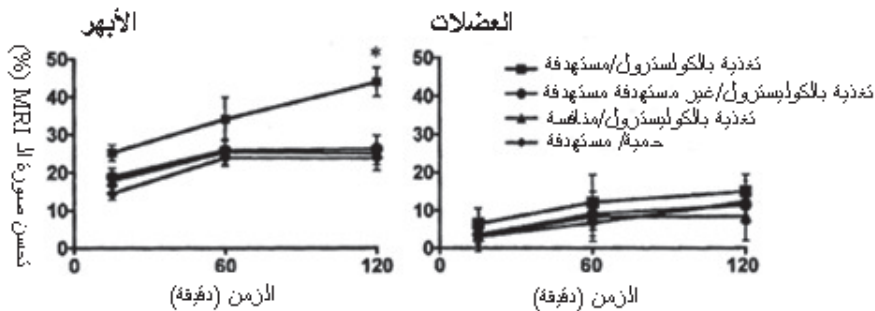
### 2.3 التصوير الجزيئي لتولد الأوعية

على غرار الأطباء والعلميين المهتمين بالأمراض الوعائية القلبية الذين يسعون إلى كشف تولد الأوعية الجديدة والتحكّم فيه، يسعى كثيرون آخرون في حقول مثل طب الأورام والمفاصل إلى فعل الشيء نفسه. يتصف تولد الأوعية بأنه عملية معقدة تنطوي على كثير من الواسمات الحيوية، إلا أن بصمة جزيئية واحدة، هي الإنتغرين  $\alpha_v\beta_3$ ، حظيت باهتمام كبير بصفاتها هدفاً<sup>(58-63)</sup>. يظهر الإنتغرين  $(\alpha\beta_3)$ ، الذي يؤدي دوراً هاماً أثناء تكوين أوعية دموية جديدة<sup>(64)</sup>، على خلايا بطانية نشطة، ولا يظهر على خلايا ناضجة هادئة في الأوعية النامية<sup>(58)</sup>. لذا حاز على قبول واسع في التطبيقات التي تستهدف تولد الأوعية.

وقد تأكد استعمال جسيمات الـ PFC النانوية المؤقتة المغناطيسية لتصوير تجلي  $\alpha_{v3}$  على الأوعية الدموية المترن بالتصلب العصيدي المبكر وبالأورام الناشئة<sup>(66)(65)(63)(58-61)</sup> في الجسم الحي<sup>(67)(34-36)(28)</sup>.

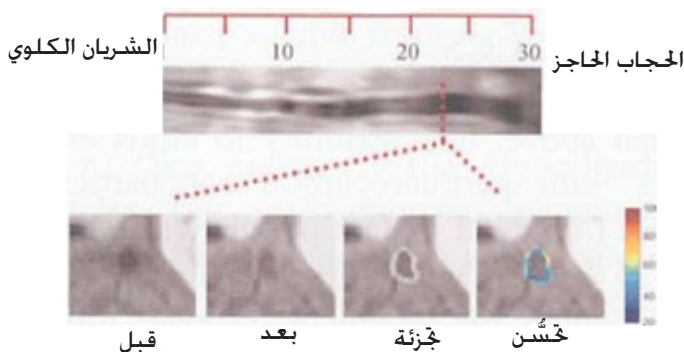
على سبيل المثال، حصل لدى أرانب مصابة بالتصلب العصيدي، أطمعت طعاماً غنياً بالكوليسترول مدة 80 يوماً، توسّع مبكر في أوعية الأوعية الدموية في الطبقة الخارجية من الشرايين التاجية والأبهر، التي تستمر في تغذية تطور اللويحات مع تجاوز حدود التوسع الجوف الشرياني. وعندما حُقنت تلك الأرانب بعدئذ عبر الوريد بجسيمات نانوية مؤقتة المغناطيسية موجهة إلى  $\alpha_{v3}$ ، أمكن كشف تحسّن كبير في إشارة الرنين المغناطيسي (غير متجانس التوزع) على طول الأبهر (انظر الشكل 19-6)، في حين أن تحسّن الإشارة كان قليلاً في أبهر حيوانات عاشت على حمية محددة<sup>(36)</sup>. وقد تأكدت هذه الاكتشافات بواسطة علم الأنسجة.

تجدر الإشارة إلى أنه جرى التحقق من تحديدية ارتباط الجسيم النانوي، وذلك من خلال تجارب احتجاز تنافسي، حُقنت فيها أرانب مصابة بفرط كوليسترول الدم بجسيمات نانوية غير مغناطيسية (أي غير مرئية في الـ MRI) وشديدة الترابط ومستهدفة لـ  $\alpha_v\beta_3$ ، بإفراط بغية إشباع مواقع الربط. وعندما حُقنت جسيمات نانوية مؤقتة المغناطيسية مستهدفة لـ  $\alpha_v\beta_3$  فيما بعد، لم يُكتشف تحسّن ملموس<sup>(36)</sup> (انظر الشكل 19-5)، وهذا يؤكد أن تحسّن إشارة الـ MRI المثقل بـ  $T_1$  يعود إلى الارتباط النوعي للجسيمات النانوية المؤقتة المغنطة بواسطة  $\alpha_v\beta_3$  في تولد الأوعية الناتج في المراحل الأولى لمرض تصلب العصيدي.



الشكل 19-5: تحليل لتولّد الأوعية من بيانات الشكل 19-6 يُري تحسّن إشارة الرنين المغنطيسي من الأبهر برمته (اليسار) وعضلات هيكلية (اليمن) بعد معالجة إما بجسيمات نانوية مؤقتة المغنطة مستهدفة لـ  $\alpha_v\beta_3$  (المربعات والمعينات) أو غير مستهدفة (الدوائر) في مجموعات أرناب غُدّيت بالكوليسترول أو بحموية محددة. أما في الأرناب المصابة بالتصلب العصيدي، فقد كان التحسّن بعد ساعتين أفضل كثيراً ( $p < 0.05$ ) مما كان في المجموعات الأخرى التي بقيت عملياً دون تغيير. أما إذا أُشبع الإنتروجين  $\alpha_v\beta_3$  بجسيمات نانوية غير مغنطيسية، توقف تحسّن الإشارة (المثلثات). (أقتبست بعد موافقة<sup>(36)</sup> *Circulation*).

#### النشريحة



الشكل 19-6: صور رنين مغنطيسي لأبهر أرناب مصاب بارتفاع كبير في شحوم الدم. في الأعلى: من الشريان الكلوي حتى الحاجب الحاجز، يتحسن جدار الوعاء على نحو غير متجانس نتيجة للجسيمات النانوية المستهدفة لـ  $\alpha_v\beta_3$ . في الأسفل: صور CT قبل وبعد الحقن بالجسيمات النانوية، وبعد تجزئة جدار الوعاء. أما آخر صورة فهي محسنة مع ترميز لوني لنسبة التحسّن المثوية الناجمة من عامل التباين المرتبط بواسطة التولد الوعائي في هذا النموذج للتصلب العصيدي المبكر. (أقتبست بعد موافقة<sup>(36)</sup> *Circulation*).

وإضافة إلى التصلب العصيدي، يُعتبر السرطان مرضاً هاماً يؤدي فيه تولّد الأوعية دوراً جوهرياً، ويجري استهدافه بالتصوير الجزيئي على نطاق واسع. فقد زُرعت أورام Vx-



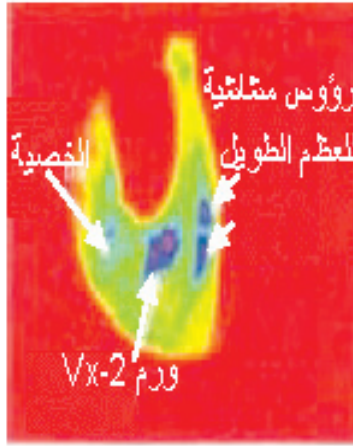
2، بوصفها نموذجاً لسرطان الثدي، في القوائم الخلفية لأرانب نيوزيلاندا البيضاء، وجرى تصوير الأوعية الجديدة المستحثة بعد 12 يوماً، وذلك باستعمال الرنين المغناطيسي وجسيمات نانوية مؤقتة مغناطيسية مستهدفة لـ  $\alpha_v\beta_3$  بالحقن الوريدي<sup>(35)</sup>. وباستعمال الـ 1.5T MRI العيادي مع وشائع استقبال سطحية متخصصة، التقطت صور ثلاثية الأبعاد مثقلة بـ T<sub>1</sub> وعالية الميز على نحو متواصل بغية تعقب تراكم الجسيمات النانوية ضمن الورم ومقارنته بتراكمها في منظومة العضلات. وأثناء ساعتي التصوير، ازدادت شدة الإشارة مع الزمن، وازداد تحسُّن التباين النهائي المستهدف للأوعية الجديدة بمقدار 126% مقارنة بالمستوى الأساسي، وهذا يساوي ضعف التغير في إشارة الرنين المغناطيسي الناجم عن التسرب التلقائي من الأوعية وحده. وكان تحسُّن الإشارة المتعلق بالأوعية الجديدة غير متجانس ومتركزاً على نحو غير متناظر حول كتلة الورم، وعند سطوح التلاقي بين الورم والعضلة، وفي الأوعية المجاورة (انظر الشكل 19-7). ومرة أخرى، بيَّنت تجارب ربط تنافسية في الجسم الحي، أُشبعت فيها إنتروجينات نانوية مستهدفة غير مغناطيسية ثم أُتبعَت بجسيمات نانوية مؤقتة مغناطيسية مستهدفة لـ  $\alpha_v\beta_3$ ، تحديدياً الاستقبال في مادة التباين المستهدف.



الشكل 19-7: في هذا النموذج للورم VX-2، وُضعت تحسينات إشارة الرنين المغناطيسي المثقلة بـ T<sub>1</sub> والناجمة عن جسيمات نانوية مؤقتة مغناطيسية مستهدفة لـ  $\alpha_v\beta_3$  فوق الصورة الأساسية (اليسار). وتجلّى الإنتروجين على نحو غير متجانس حول كتلة الورم التي يساوي مقاسها 3 ميليلتر، وحول المناطق الأخرى المجاورة التي يحصل فيها تولد الأوعية. ويؤكد علم الأنسجة التوزيع غير المتجانس للإنتروجين  $\alpha_v\beta_3$  (البقعة الغامقة). (اقتُبست بعد موافقة<sup>(28)</sup> Medicamundi).

وتوافر دراسات أخرى مزيداً من البرهان على هذه الكشوفات من خلال نتائج مكافئة وتأكيدات من علم الأنسجة، وذلك في نموذج لورم الجلد البشري (C-32) مزروع في فئران أثيرمية<sup>(34)</sup> (Athymic). وأُعيدت تجربة النموذج VX-2 أيضاً باستعمال

جسيمات نانوية مستهدفة للإنتروجين  $\alpha_v\beta_3$  ومكيفة للتصوير النووي، مع زيادة متغيرة في حساسية الكشف. وباستعمال التصوير النووي الثنائي الأبعاد ذي الثقب الواحد، يُرى الشكل 8-19 صورة ورم VX-2 بعد حقن بجسيمات نانوية  $^{99m}\text{Tc}$  مستهدفة لـ  $\alpha_v\beta_3$ . لاحظ تحسّن التباين الجلي في الورم، وتباين الخصبيتين والرؤوس المشاشية للعظام الطويلة في الساق. إن تولد الأوعية في هذه الأرانب الصغيرة هو سمة جلية طبيعية للبربخ الناضج (وهو كثير الأوعية) ولويحات نمو العظام الطويلة. وتُستهدف جميع المواقع نوعياً وتُحدد بظهور الإنتروجين  $\alpha_v\beta_3$  الذي لا يُرى في أوعية العضلات الناضجة والنسيج المحيط بها وكانت الجسيمات النانوية  $^{111}\text{In}$  المستهدفة للإنتروجين  $\alpha_v\beta_3$  واعدة جداً أيضاً بكشوفات مشابهة في الجسم الحي.

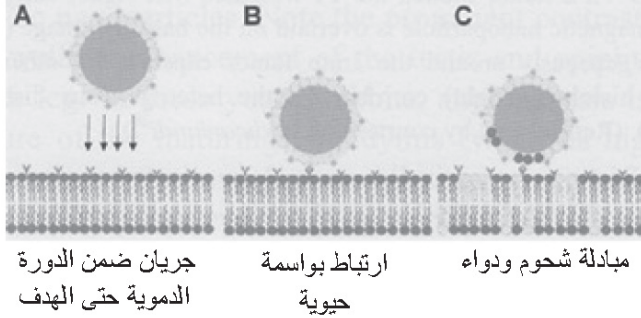


الشكل 19-8: صورة نووية ثنائية الأبعاد لورم VX-2 في قائمة أرنب خلفية بعد حقنها بجسيمات نانوية  $^{99m}\text{Tc}$  مستهدفة لـ  $\alpha_v\beta_3$ . لاحظ التحسن الجلي في تباين الورم وفي المناطق الأخرى لتولد الأوعية الطبيعية في هذا الأرنب الفتى الناضج.

#### 4. جسيمات البرفلوروكربون العلاجية

وفقاً لما ورد آنفاً، فإن المقدرة على استهداف وتصوير واسات حيوية جزيئية معينة بجسيمات الـ PFC النانوية توافر فرصة فريدة لـ (1) تصنيف المرضى على أساس وجود المرض وشدته، و (2) توصيل العلاج الفعال المشخصن مباشرة إلى موضع المرض، و (3) مراقبة الاستجابة للعلاج من خلال التصوير غير المتعدّي<sup>(68)(33)</sup>.

## توصيل الدواء الميسر بالتماس



A جريان ضمن الدورة الدموية حتى الهدف

B ارتباط بواسطة حيوية

C مبادلة شحوم ودواء

الشكل 19-9: تمثيل بياني لتوصيل الدواء الميسر بالتماس. تتبادل الشحوم الفوسفورية، والدواء ضمن خافض التوتر السطحي المكون من جسيمات برفلوروكربون نانوية، مع شحوم غشاء الهدف، وذلك من خلال عملية حمل بدلا من الانتشار وفقا لما هو شائع في منظومات الاستهداف الأخرى. ومن دون التماس المستقر مع الغشاء، المفعّل بالارتباط النوعي، لا يتحرر الدواء من الجسيم. (اقتُبت بعد موافقة<sup>(70)</sup> *J Nucl Cardiol*).

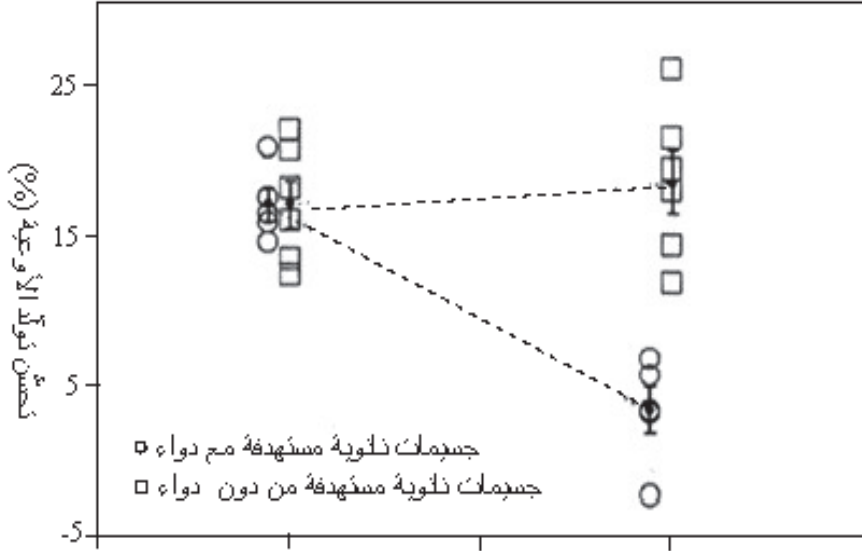
وقد استعرض هذا النمط البازغ من الطب المشخصن في عدة نماذج حيوانية باستعمال جسيمات علاجية مستهدفة<sup>(69)</sup>(33) تُمزج مع مواد العلاج إما بتذويب عقاقير أليفة للشحوم في الطبقة الأحادية الشحمية الفوسفورية أو بتثبيت عقاقير نفورة من الشحوم على السطح الخارجي بواسطة مرتبط أليف للشحوم. ثم تُنقل العقاقير إلى الخلايا المستهدفة من خلال «توصيل الدواء الميسر بالتماس» حيث يحصل نقل الشحوم وما يقترن بها من عقاقير بين طبقة الجسيمات النانوية الأحادية وغشاء الخلية بواسطة الربط الموجه بالربطة<sup>(70)</sup>(33)(10) (انظر الشكل 19-9). أما الجسيمات النانوية التي لا ترتبط (أي غير المستهدفة) فتحفظ بأكثر من 99٪ من العقار المخصص لها. وقد أوضح لانزا وزملاؤه (33) هذا المفهوم خارج الجسم الحي أولاً مستعرضين أنه كان للجسيمات النانوية العلاجية المستهدفة (التي تقوم بتوصيل الباكليتاكسل Paclitaxel مثلاً) مفعول كبير في تكاثر خلايا العضلات الملساء، في حين أنه لم يكن ثمة أي تأثير للجسيمات النانوية غير المستهدفة.

وأحد أمثلة توصيل دواء بالجسيمات النانوية المستهدفة في الجسم الحي هو ما فعله وينتر (Winter) وزملاؤه<sup>(69)</sup> في أرانب مصابة بالتصلب العصيدي ظهر لديها توسع مبكر في أوعية الأوعية الجديدة حين تغذيتها بحمية كوليسترول، وأدى ذلك إلى تكوّن اللويحات<sup>(71)</sup>(72). وقلّمت الجسيمات النانوية المؤقتة المغناطيسية، المستهدفة  $\beta_3$ ، والمحقونة

عبر الوريد والمحملة بالفوماجيلين (Fumagillin)، وهو دواء قوي مضاد لأوعية الأورام ويُعرف بصيغته المائية<sup>(73)</sup> TNP-470، على نحو جيد أوعية الأوعية البازغة، وتبين ذلك حين قياسها بعد أسبوع (باستعمال جسيمات نانوية مؤقتة المغناطيسية مستهدفة لـ  $\alpha_v\beta_3$  وغير محملة بالدواء وفقاً لما ذكر في المقطع السابق) (انظر الشكل 19-10). ولم يلاحظ تغيير لدى الأرناب المصابة بفرط الشحوم التي أعطيت جسيمات نانوية بغرض الدراسة (أي جسيمات نانوية مؤقتة المغناطيسية مستهدفة لـ  $\alpha_v\beta_3$  وغير محملة بالدواء) في كثافة الأوعية المتولدة، مقارنة بالقيمة الأساسية حين تصويرها بعد أسبوع من المعالجة. وأكثر من ذلك، إنه لم يكن ثمة تأثير لجسيمات الفوماجيلين النانوية غير المستهدفة في الأوعية الجديدة، وهذا يُثبت مرة أخرى أنه من دون توصيل الدواء الميسر بالتماس، فإن قليلاً من الدواء يتحرر من الجسيمات النانوية ليذهب إلى الدورة الدموية. وعلى سبيل التأكيد، بينت تقييمات علم الأنسجة أن مستوى تولد الأوعية في الحيوانات التي تعطى جسيمات نانوية مستهدفة حاملة للدواء كان أقل كثيراً مقارنة بتوسع أوعية الأوعية الذي شوهد في الأرناب التي تعطى جسيمات نانوية تحمل الدواء، أكانت مستهدفة أم غير مستهدفة. ومن اللافت أيضاً أن جرعة الدواء المحقونة الكلية من الفوماجيلين المقترنة بتلك الجسيمات النانوية العلاجية المستهدفة لـ  $\alpha_v\beta_3$ ، كانت أقل بنحو 50 ألف مرة من الجرعة الكلية المتراكمة المعطاة عن طريق الفم في دراسات سابقة<sup>(73)</sup> توصلت إلى نفس النتائج. إن هذه الآلية لتركيز الدواء محلياً من خلال التوصيل إلى الموقع، إضافة إلى الانعدام الفعلي لتحرير الدواء إذا لم يكن مرتبطاً بالجسيمات، توافر جسيمات نانوية علاجية ذات إمكانات هائلة لتحقيق نتائج جيدة مع تقليص للآثار الجانبية.

##### 5. التحديد الكمي لجسيمات البرفلوروكربون النانوية

بينت الأمثلة السابقة أنه تمكن رؤية واسمات حيوية مختصة بوضوح من خلال استعمال جسيمات نانوية مستهدفة، وأنها يمكن أيضاً أن تكون المستقبلات الوحيدة لشحنة من عقار مكثف محلياً. وجرى أيضاً تقديم أمثلة لمراقبة ومتابعة نجاعة العلاج. إلا أنه في هذا النوع الجديد من توصيل العقار الحبيبي، حيث يكون مستويات مصل الدواء غير ذات أهمية، سوف تكون ثمة حاجة إلى نماذج جديدة لقياس مفاعيل العلاج والنتيـجـة بها<sup>(10)(75)</sup>.



الشكل 19-10: يمكن استعمال الجسيمات النانوية المؤقتة المغناطيسية المستهدفة  $\alpha_v\beta_3$  من كشف تولد الأوعية وتوصيل العلاج المضاد لتولد الأوعية. عند بداية المعالجة يكون مستوى تولد الأوعية نفسه في مجموعتي الأرناب المصابة بالتصلب العصيدي والمغذاة بالكوليسترول. وبعد أسبوع من معالجة واحدة، يصبح مفعول العقار واضحاً، ولا تُبدي الحيوانات التي تُحقن بجسيمات نانوية خالية من العقار أي أثر للمعالجة. (اقتبست بعد موافقة مؤلفي المرجع (74)).

ولعل أفضل طريقة لذلك هي التحديد غير المتعدي لمقدار الدواء المراكم في موقع الربط. لذا فإن المقدرة الفريدة على التصوير الكمي لتلك الجسيمات النانوية العلاجية سوف تكون ذات فوائد جمة لتحديد تراكيز الدواء المحلية وتطوير نماذج دوائية حركية لانتقال الدواء والاستجابة المشخصة. وأكثر من ذلك، وفي ضوء تعقيد الأمراض، فإن المقدرة على التعامل مع واسمات حيوية متعددة، كل على حدة، يمكن أن يسهل كثيراً تحديد شكل المرض الظاهري ويمكن من تنبؤ ومراقبة أفضل للاستجابات الفردية للعلاج. وتبعاً لتقنية التصوير، يمكن لجسيمات الـ PFC النانوية أن تقدر كميًا بطرائق مختلفة.

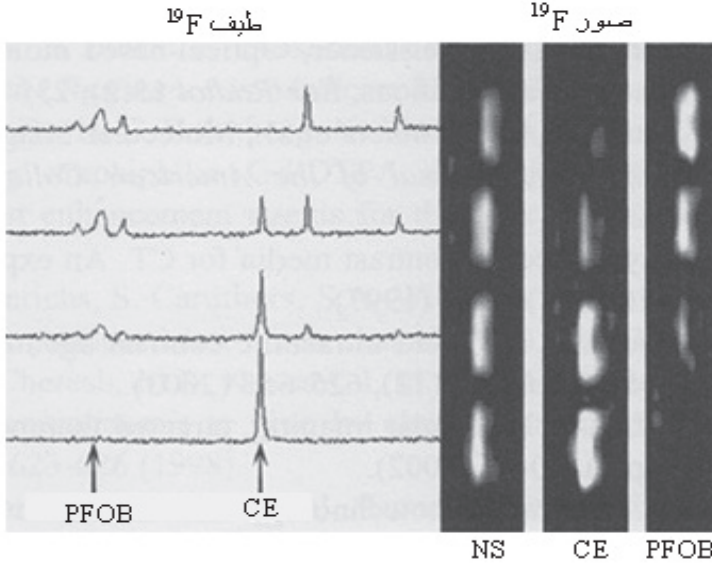
وتتصف بعض التقنيات بأنها كمية بطبيعتها. فعلى سبيل المثال، يعطي كشف الجسيمات النانوية الموسومة بنظائر مشعة عدداً صحيحاً من العدّات في الدقيقة. أما التصوير بالرنين المغناطيسي فيعطي صوراً ذات شدة إشارة نسبية مثقلة في نفس الوقت بعدد من العوامل. ومع ذلك، استطاع وينتر وزملاؤه في دراستهم للأرناب المصاب بفرط الشحوم (69)

ملاحظة العلاقة بين التحسن الأولي في الإشارة المثقلة بـ  $T_1$  في وقت المعالجة بجسيمات نانوية علاجية مستهدفة مؤقتة المغناطيسية، وبين الانخفاض الناجم في تولد الأوعية. إلا أن التقنيات التي هي أكثر دقة هي تلك المعهودة المتجذرة في التصوير بالرنين المغناطيسي، ومنها رسم مخططات  $T_1$  (76) وغيرها. في التصوير بالرنين المغناطيسي المعتاد، تتفاعل مواد التباين مع جوارها المباشر مؤدية إلى تغيرات في كل من ظاهري استرخاء  $T_1$  و  $T_2^*$  في نواة الهدروجين. وفي المنظومة الجيدة الأداء، تمكن نمذجة هذه المفاعيل للتنبؤ بشدة الإشارة بدلالة تركيز مواد التباين. وقد وصف موراوسكي (Morawsky) وزملاؤه (48) هذه التقنية من أجل التنبؤ بالتركيز الأصغري لجسيمات نانوية مؤقتة المغناطيسية ذات استرخائيات معروفة، لكن يجب أن تكون محصورة ضمن فوكسل التصوير لتحقيق تحسين واضح. وتجدد الإشارة إلى أن هذه المجموعة استعملت أيضاً تقنيات لقياس  $T_1$  مع تلك النماذج بغية حساب عدد الجسيمات النانوية المستهدفة وفقاً لعامل النسيج والمرتبطه بخلايا العضلات الملساء النامية. ومع أن هذه الخوارزمية أعلى دقة من التحديد الكمي بواسطة شدة الإشارة وحدها، إلا أنها تبقى محدودة بافتراضات عن الاسترخائيات ومعدلات مبادلة الماء والهندسات الجزئية والمفاعيل المربكة الأخرى.

وثمة طريقة أخرى بديلة لنمذجة أو قياس تغير الإشارة بدلالة تركيز مادة التباين، هي قياس المادة مباشرة، أي كشف إشارة فريدة لا تكون موجودة في غياب المادة. وفي حالة جسيمات الـ PFC النانوية، تتحقق تلك الطريقة البديلة بواسطة  $^{19}\text{F}$ . وفي الواقع، يُعتبر الفلور مرشحاً قوياً للتصوير والقياس الطيفي بالرنين المغناطيسي لأن  $^{19}\text{F}$ ، مع نوى دورانها  $1/2$  وتوافر طبيعي يساوي 100% يتصف بنسبة مغناطيسية دوارة قريبة من تلك التي يتصف بها  $^1\text{H}$  وبحساسية نسبية تساوي 83% من حساسية  $^1\text{H}$ . ونظراً إلى عدم وجود  $^{19}\text{F}$  في جسم الإنسان عملياً، ليس ثمة من إشارة محيطية. يُضاف إلى ذلك أنه بفضل إلكترونيات  $^{19}\text{F}$  التسعة، فإنه يتصف، بحيز وحساسية تجاه البيئة المحيطة، من خلال الانزياح الكيميائي لتردد الرنين، أوسع من ذلك الذي للهدروجين. وهذا هو أهم أسباب أن التصوير بالرنين المغناطيسي باستعمال  $^{19}\text{F}$  قد استعمل في تطبيقات مختلفة كثيرة من مثل دراسة استقلاب الأورام (77-79)، ورسم خرائط ضغط الأكسجين الجزئي ( $\text{pO}_2$ ) الفيزيولوجية (80-82)، وتوصيف تهوية السوائل (83)(84).

وبعد استقصاء حدود الكشف الدنيا لجسيمات الـ PFC النانوية بالقياس الطيفي (48) لـ  $^{19}\text{F}$ ، قام موراوسكي وزملاؤه باستعمال مطيافية  $^{19}\text{F}$  والتصوير عند 4.7 تسلا لقياس المقادير المختلفة لجسيمات الـ PFC النانوية الموجودة في خشرات خارج الجسم الحي وفي عينات من

بطانة شريانية بشرية. وفي أول مرة يُدخل فيها هذا التطبيق في المنظومة العيادية، وباستعمال تقنيات تصوير سريعة في الحالة الساكنة<sup>(86)</sup>، جرى استعراض التحديد الكمي القائم على  $^{19}\text{F}$  لجسيمات نانوية مرتبطة بالفيرين. يُضاف إلى ذلك أن مجموعة البحث هذه استعرضت كشف وتصوير أجناس فريدة متعددة من جسيمات ال-PFC النانوية في نفس الوقت، وكل على حدة، بحجوم مختلفة (انظر الشكل 11-19).



الشكل 11-19: تصوير وقياس طيفي بالرنين المغناطيسي مع  $^{19}\text{F}$  لجسيمات PFC نانوية سائلة ضمن خثرة فيبرين. تُرى أطراف الـ  $^{19}\text{F}$  الأربعة (في اليسار)، الملتقطة من أربع خثرات (في اليمين) التراكيز المتغيرة لنوعي الجسيمات النانوية المستعملة. وتمثل صور  $^{19}\text{F}$  الثلاث (اليمين)، التي لا تحتوي على خلفية بروتونية، ثلاثة «أوزان» لنفس الخثرات الأربع. ومن دون انتقائية (NS)، أعطت جميع الخثرات إشارة كبيرة. ويسمح استعمال تحريض انتقائي للنوع برؤية لجسيمات ال-CE وال-PFOB كل على حدة.

## 6. الخلاصة

ينطوي تضافر توصيل الدواء الموجه مع التصوير الجزيئي على إمكانات ثورية. فجسيمات ال-PFC النانوية، المستهدفة لواسمات حيوية محددة، توافر أدوات غير متعددة لتوصيف الأمراض في المستوى الجزيئي. وعلى أمل توسيع هذه التقنية إلى مشهد متعدد الأطياف، فإنها توافر إمكان التوصيف الشكلي الظاهري للطبيعة الكيميائية الحيوية أو الحساسية العلاجية للأمراض. يُضاف إلى ذلك أن التحقق والقياس، القائمين على

التصوير، لتوصيل الدواء إلى المواقع المحددة والمراقبة المستمرة لاستجابة الواسمات الحيوية، يمكّن من المعالجة المفصلة للمرض. لقد أدى ضم التطورات السريعة في التكنولوجيا النانوية، وعلم الجينات وعلم البروتينات وعلم الأحياء الجزيئية، إلى منظومات التصوير، إلى تسريع حقل التصوير الجزيئي المتعدد التخصصات، وبذلك فإنه يساعد على ابتداء حقبة الطب المشخصن.

## المراجع

1. R. I. Pettigrew, C. A. Fee, K. C. Li, Changes in the world of biomedical research are moving the field of “personalized medicine” from concept to reality, *J Nucl Med* 45(9), 1427 (2004).
2. R. Weissleder, U. Mahmood, Molecular imaging, *Radiology* 219(2), 316-333 (2001).
3. S. H. Britz-Cunningham, S. J. Adelstein, Molecular targeting with radionuclides: state of the science, *J Nucl Med* 44(12), 945-1961 (2003).
4. H. R. Herschman, Molecular imaging: looking at problems, seeing solutions, *Science* 302(5645), 605-608 (2003).
5. R. Y. Tsien, Imagining imaging’s future, *Nat Rev Mol Cell Biol* (Suppl), S16-21 (2003).
6. C. Bremer, V. Ntziachristos, R. Weissleder, Optical-based molecular imaging: contrast agents and potential medical applications, *Eur Radiol* 13(2), 231-243 (2003).
7. P. M. Winter, H. P. Shukla, S. D. Caruthers et al., Molecular imaging of human thrombus with computed tomography, *Journal of the American College of Cardiology* 43 (5, Supplement 1), A10 (2004).
8. A. Bergman, Hepatocyte-specific contrast media for CT. An experimental investigation, *Acta Radiologica* 411 (Suppl), 1-27 (1997).
9. G. M. Lanza, S. A. Wickline, Targeted ultrasonic contrast agents for molecular imaging and therapy, *Curr Probl Cardiol* 28(12), 625-653 (2003).
10. S. A. Wickline, G. M. Lanza, Molecular imaging, targeted therapeutics, and nanoscience, *J Cell Biochem* 39(Suppl), 90-97 (2002).
11. S. A. Wickline, G. M. Lanza, Nanotechnology for molecular imaging and targeted therapy, *Circulation* 107(8), 1092-1095 (2003).



12. R. Weissleder, Molecular imaging: exploring the next frontier, *Radiology* 212(3), 609-614 (1999).
13. G. Choy, P. Choyke, S. K. Libutti, Current advances in molecular imaging: noninvasive in vivo bioluminescent and fluorescent optical imaging in cancer research, *Molecular Imaging: Official Journal of the Society for Molecular Imaging* 2(4), 303-312 (2003).
14. S. Achilefu, Lighting up tumors with receptor-specific optical molecular probes, *Technol Cancer Res Treat* 3(4), 393-409 (2004).
15. S. R. Cherry, In vivo molecular and genomic imaging: new challenges for imaging physics, *Phys Med Biol* 49(3), R13-48 (2004).
16. V. Sharma, G. D. Luker, D. Piwnica-Worms, Molecular imaging of gene expression and protein function in vivo with PET and SPECT. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 16(4), 336-351 (2002).
17. H. Kobayashi, M.W. Brechbiel, Dendrimer-based nanosized MRI contrast agents, *Curr Pharm Biotechnol* 5(6), 539-549 (2004).
18. A. Quintana, E. Raczka et al., Design and function of a dendrimer-based therapeutic nanodevice targeted to tumor cells through the folate receptor, *Pharmaceutical Research* 19(9), 1310-1316 (2002).
19. K. C. Li, M. D. Bednarski, Vascular-targeted molecular imaging using functionalized polymerized vesicles, *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 16 (4), 388-393 (2002).
20. G. Navon, R. Panigel, G. Valensin, Liposomes containing paramagnetic macromolecules as MRI contrast agents, *Magnetic Resonance in Medicine* 3(6), 876-880 (1986).
21. E. C. Unger, T. Porter, W. Culp, R. Labell, T. Matsunaga, R. Zutshi, Therapeutic applications of lipid-coated microbubbles, *Advanced Drug Delivery Reviews* 56(9), 1291-1314 (2004).
22. G. Lanza, K. Wallace, M. Scott et al., A novel site-targeted ultrasonic contrast agent with broad biomedical application, *Circulation* 94, 3334-3340 (1996).
23. B. A. Moffat, G.R. Reddy, P. McConvilee et al., A novel polyacrylamide magnetic nanoparticle contrast agent for molecular imaging using MRI, *Molecular Imaging: Official Journal of the Society for Molecular Imaging* 2(4), 324-332 (2003).
24. S.L. Fossheim, A. K. Fahlvik, J. Klaveness, R. N. Muller, Paramagnetic liposomes as MRI contrast agents: influence of liposomal

physicochemical properties on the in vitro relaxivity, *Magnetic Resonance Imaging* 17(1), 83-89 (1999).

25. S. H. Koenig, Q. F. Ahkong, R. D. Brown 3rd et al., Permeability of liposomal membranes to water: results from the magnetic field dependence of T1 of solvent protons in suspensions of vesicles with entrapped paramagnetic ions, *Magnetic Resonance in Medicine* 23(2), 275-286 (1992).

26. C. W. Grant, S. Karlik, E. Florio, A liposomal MRI contrast agent: phosphatidylethanolamine-DTPA, *Magnetic Resonance in Medicine* 11(2), 236-243 (1989).

27. G.W. Kabalka, M.A. Davis, E. Holmberg, K. Maruyama, L. Huang, Gadolinium-labeled liposomes containing amphiphilic Gd-DTPA derivatives of varying chain length: targeted MRI contrast enhancement agents for the liver, *Magnetic Resonance Imaging* 9(3), 373-377 (1991).

28. G. M. Lanza, R. Lamerichs, S. Caruthers, S. A. Wickline, Molecular imaging in MR with targeted paramagnetic nanoparticles, *Medicamundi* 47(1), 34-39, (2003).

29. D. A. Sipkins, D.A. Cheresch, M. R. Kazemi, L. M. Nevin LM, M. D. Bednarski, K. C. Li, Detection of tumor angiogenesis in vivo by alpha Vbeta3-targeted magnetic resonance imaging, *Nat Med* 4, 623-626 (1998).

30. J. D. Hood, M. Bednarski, M. Frausto et al., Tumor regression by targeted gene delivery to the neovasculature.[see comment], *Science* 296(5577), 2404-2407 (2002).

31. G. Lanza, C. Lorenz, S. Fischer et al., Enhanced detection of thrombi with a novel fibrin-targeted magnetic resonance imaging agent, *Acad Radiol* 5(suppl I), S 173-S 176, (1998).

32. G. M. Lanza, D. R. Abendschein, C. S. Hall et al., Molecular imaging of stretch-induced tissue factor expression in carotid arteries with intravascular ultrasound, *Investigative Radiology* 35(4), 227-234 (2000).

33. G. M. Lanza, X. Yu, P. M. Winter et al., Targeted antiproliferative drug delivery to vascular smooth muscle cells with a magnetic resonance imaging nanoparticle contrast agent: implications for rational therapy of restenosis, *Circulation* 106(22), 2842-2847 (2002).

34. A. H. Schmieder, P. M. Winter, S. D. Caruthers et al., Molecular

MR imaging of melanoma angiogenesis with alphanubeta3-targeted paramagnetic nanoparticles, *Magn Reson Med* 53(3), 621-627 (2005).

35. P. M. Winter, S. D. Caruthers, A. Kessner et al., Molecular imaging of angiogenesis in nascent Vx-2 rabbit tumors using a novel alpha(nu)beta3-targeted nanoparticle and 1.5 tesla magnetic resonance imaging, *Cancer Res* 63(18), 5838-5843 (2003).

36. P. M. Winter, A.M. Morawski, S. D. Caruthers et al., Molecular imaging of angiogenesis in early-stage atherosclerosis with alpha(v) beta3-integrin-targeted nanoparticles, *Circulation* 108(18), 2270-2274 (2003).

37. S. Flacke, S. Fischer, M. Scott et al., A novel MRI contrast agent for molecular imaging of fibrin: implications for detecting vulnerable plaques, *Circulation* 104, 1280 -1285 (2001).

38. P. M. Winter, S. D. Caruthers, X. Yu et al., Improved molecular imaging contrast agent for detection of human thrombus, *Magn Reson Med* 50(2), 411-416 (2003).

39. S. F. Flaim, Pharmacokinetics and side effects of perfluorocarbon-based blood substitutes, *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 22(4), 1043-1054 (1994).

40. A. J. McGoron, R. Pratt, J. Zhang, Y. Shiferaw, S. Thomas, R. Millard, Perfluorocarbon distribution to liver, lung and spleen of emulsions of perfluorotributylamine (FTBA) in pigs and rats and perfluorooctyl bromide (PFOB) in rats and dogs by <sup>19</sup>F NMR spectroscopy, *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 22(4), 1243-1250 (1994).

41. M. Krafft, Fluorocarbons and fluorinated amphiphiles in drug delivery and biomedical research, *Adv Drug Del Rev* 47, 209-228 (2001).

42. L.C. Clark Jr., R. E. Hoffmann, S. L. Davis, Response of the rabbit lung as a criterion of safety for fluorocarbon breathing and blood substitutes, *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol* 20(2-4), 1085-1099 (1992).

43. A. M. Police, K. Waxman, G. Tominaga, Pulmonary complications after Fluosol administration to patients with life-threatening blood loss, *Crit Care Med* 13(2), 96-98 (1985).

44. C. S. Hall, J. N. Marsh, M. J. Scott, P. J. Gaffney, S. A. Wickline, G. M. Lanza, Temperature dependence of ultrasonic enhancement with a site-targeted contrast agent, *J Acoust Soc Am* 110(3 Pt 1), 1677-1684

(2001).

45. M. S. Hughes, J. N. Marsh, C. S. Hall et al., Acoustic characterization in whole blood and plasma of site-targeted nanoparticle ultrasound contrast agent for molecular imaging, *J Acoust Soc Am* 117(2), 964-972 (2005).

46. J. N. Marsh, C. S. Hall, S. A. Wickline, G. M. Lanza, Temperature dependence of acoustic impedance for specific fluorocarbon liquids, *J Acoust Soc Am* 112(6), 2858-2862 (2002).

47. X. Yu, S. K. Song, J. Chen et al., High-resolution MRI characterization of human thrombus using a novel fibrin-targeted paramagnetic nanoparticle contrast agent, *Magn Reson Med* 44(6), 867-872, (2000).

48. A. M. Morawski, P. M. Winter, K. C. Crowder et al., Targeted nanoparticles for quantitative imaging of sparse molecular epitopes with MRI, *Magn Reson Med* 51(3), 480-486 (2004).

49. H. P. Shukla, P. M. Winter, M. J. Scott et al., Thrombus-Targeted Nanoparticulate Molecular Imaging Agent for Computed Tomography, *Mol Imaging* 2(3), 280 (2003).

50. P. M. Winter, H. P. Shukla, S. D. Caruthers et al., Molecular Imaging of Human Thrombus with Computed Tomography, *Academic Radiology* 12(5, Suppl 1), 9-13 (2005).

51. M. J. Davies, A. C. Thomas, Plaque fissuring-the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina, *Br Heart J* 53(4), 363-373 (1985).

52. C. Lendon, G.V. Born, M. J. Davies, P. D. Richardson, Plaque fissure: the link between atherosclerosis and thrombosis, *Nouv Rev Fr Hematol* 34(1), 27-29 (1992).

53. M. Naghavi, P. Libby, E. Falk et al., From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part 1, *Circulation* 108(14), 1664-1672 (2003).

54. J. A. Ambrose, M. A. Tannenbaum, D. Alexopoulos et al., Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction, *J Am Coll Cardiol* 12(1), 56-62 (1988).

55. S. Ojio, H. Takatsu, T. Tanaka, et al., Considerable time from the onset of plaque rupture and/ or thrombi until the onset of acute myocardial infarction in humans: coronary angiographic findings within 1 week

before the onset of infarction, *Circulation* 102(17), 2063-2069 (2000).

56. K. Yokoya, H. Takatsu, T. Suzuki et al., Process of progression of coronary artery lesions from mild or moderate stenosis to moderate or severe stenosis: A study based on four serial coronary arteriograms per year, *Circulation* 100(9), 903-909 (1999).

57. K. S. Moulton, K. Vakili, D. Zurakowski et al., Inhibition of plaque neovascularization reduces macrophage accumulation and progression of advanced atherosclerosis, *Proc Natl Acad Sci USA* 100(8), 4736-4741 (2003).

58. P. C. Brooks, S. Stromblad, R. Klemke, D. Visscher, F. H. Sarkar, D. A. Cheresh, Antiintegrin alpha v beta 3 blocks human breast cancer growth and angiogenesis in human skin, *J Clin Invest* 96(4), 1815-1822 (1995).

59. R. Falcioni, L. Cimino, M. P. Gentileschi et al., Expression of beta 1, beta 3, beta 4, and beta 5 integrins by human lung carcinoma cells of different histotypes, *Exp Cell Res* 210(1), 113-122 (1994).

60. B. Felding-Habermann, B. M. Mueller, C. A. Romerdahl, D. A. Cheresh, Involvement of integrin alpha V gene expression in human melanoma tumorigenicity, *J Clin Invest* 89(6), 2018-2022 (1992).

61. C. L. Gladson, D. A. Cheresh, Glioblastoma expression of vitronectin and the alpha v beta 3 integrin, Adhesion mechanism for transformed glial cells, *J Clin Invest* 88(6), 1924-1932 (1991).

62. J. S. Kerr, S. A. Mousa, A. M. Slee, Alpha (v)beta(3) integrin in angiogenesis and restenosis, *Drug News Perspect* 14(3), 143-150 (2001).

63. P.G. Natali, C. V. Hamby, B. Felding-Habermann et al., Clinical significance of alpha(v)beta3 integrin and intercellular adhesion molecule -1 expression in cutaneous malignant melanoma lesions, *Cancer Res* 57(8), 1554-1560 (1997).

64. M. H. Corjay, S. M. Diamond, K. L. Schlingmann, S. K. Gibbs, J. K. Stoltenborg, A. L. Racanelli, alphavbeta3, alphavbeta5, and osteopontin are coordinately upregulated at early time points in a rabbit model of neointima formation, *J Cell Biochem* 75(3), 492-504 (1999).

65. B. P. Eliceiri, D. A. Cheresh, Role of alpha v integrins during angiogenesis, *Cancer J* 6(Suppl3), S245-249 (2000).

66. A. N. Tenaglia, K. G. Peters, M. H. Sketch Jr., B. H. Annex, Neovascularization in atherectomy specimens from patients with unstable

angina: implications for pathogenesis of unstable angina, *Am Heart J* 135( 1 ), 10-14 (1998).

67. S. A. Anderson, R. K. Rader, W. F. Westlin et al., Magnetic resonance contrast enhancement of neovasculature with alpha(v)beta(3)-targeted nanoparticles, *Magn Reson Med* 44(3), 433-439 (2000).

68. T. L. Chenevert, C.R. Meyer, B.A. Moffat et al., Diffusion MRI: a new strategy for assessment of cancer therapeutic efficacy, *Mol Imaging* 1(4), 336-343 (2002).

69. P. M. Winter, S. D. Caruthers, S. A. Wickline, G. M. Lanza, Molecular Imaging and Targeted Drug Delivery in Cardiovascular Disease with Paramagnetic Nanoparticles, *Mol Imaging* 3(3), 188 (2004).

70. G. M. Lanza, P. M. Winter, S. D. Caruthers et al., Magnetic resonance molecular imaging with nanoparticles, *J Nucl Cardiol* 11(6), 733-743 (2004).

71. K. S. Moulton, Plaque angiogenesis: its functions and regulation, *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 67, 471-482 (2002).

72. Y. Zhang, W. J. Cliff, G. I. Schoeffl, G. Higgins, Immunohistochemical study of intimal microvessels in coronary atherosclerosis, *Am J Pathol* 143(1), 164-172 (1993).

73. K. S. Moulton, E. Heller, M. A. Konerding, E. Flynn, W. Palinski, J. Folkman, Angiogenesis inhibitors endostatin or TNP-470 reduce intimal neovascularization and plaque growth in apolipoprotein E-deficient mice, *Circulation* 99(13), 1726-1732 (1999).

74. S. D. Caruthers, P. M. Winter, S. A. Wickline, G. M. Lanza, Targeted Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents, in: *Magnetic Resonance Imaging: Methods and Biologic Applications* Vol. 124, edited by P. V. Prasad, 387-399 (Humana Press, Totowa, 2005).

75. H. Harashima, S. Iida, Y. Urakami, M. Tsuchihashi, H. Kiwada, Optimization of antitumor effect of liposomally encapsulated doxorubicin based on simulations by pharmacokinetic/ pharmacodynamic modeling, *J Control Release* 61( 1-2), 93-106 ( 1999).

76. D. C. Look, D.R. Locker, Time saving in measurement of NMR and EPR relaxation times, *Rev Sci Instrum* 41(2), 621-627 (1970).

77. H. Ikehira, F. Girard, T. Obata et al., A preliminary study for clinical pharmacokinetics of oral fluorine anticancer medicines using the commercial MRI system 19F-MRS, *Br J Radiol* 72, 584-589 (1999).

78. H. Schlemmer, M. Becker, P. Bachert et al., Alterations of intratumoral pharmacokinetics of 5-fluorouracil in head and neck carcinoma during simultaneous radiochemotherapy, *Cancer Res* 59, 2363-2369 (1999).
79. W. Wolf, C. Presant, V. Waluch, <sup>19</sup>F-MRS studies of fluorinated drugs in humans, *Adv Drug Deliv Rev* 41, 55-74 (2000).
80. U. Noth, P. Grohn, A. Jork, U. Zimmermann, A. Haase, J. Lutz, <sup>19</sup>F-MRI in vivo determination of the partial oxygen pressure in perfluorocarbon-loaded alginate capsules implanted into the peritoneal cavity and different tissues, *Magn Reson Med* 42, 1039-1047 (1999).
81. S. Hunjan, D. Zhao, A. Canstandtinescu, E. Hahan, P. Antich, R. Mason, Tumor oximetry: demonstration of an enhanced dynamic mapping procedure using fluorine-19 echo planar magnetic resonance imaging the Dunning prostate R3327-Atl rat tumor, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49, 1097-1108 (2001).
82. X. Fan, J. River, M. Zamora, H. Al-Hallaq, G. Karczmar, Effect of carbogen on tumor oxygenation: combined fluorine-19 and proton MRI measurements, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54, 1202-1209 (2002).
83. M. Huang, Q. Ye, D. Williams, C. Ho, MRI of lungs using partial liquid ventilation with water-in-perfluorocarbon emulsions, *Magn Reson Med* 48, 487-492 (2002).
84. S. Laukemper-Ostendorf, A. Scholz, K. Burger et al., <sup>19</sup>F-MRI of perflubron for measurement of oxygen partial pressure in porcine lungs during partial liquid ventilation, *Magn Reson Med* 47, 82-89 (2002).
85. A. M. Morawski, P. M. Winter, X. Yu et al., Quantitative “magnetic resonance immunohistochemistry” with ligand-targeted (<sup>19</sup>F) nanoparticles, *Magn Reson Med* 52(6), 1255-1262 (2004).
86. S. D. Caruthers, A. M. Neubauer, F. D. Hockett et al., In vitro demonstration using <sup>19</sup>F magnetic resonance to augment molecular imaging with paramagnetic perfluorocarbon nanoparticles at 1.5T, *Invest Radiol* 41, in press (2006).

## الفصل العشرون

### التصوير الجزيئي بالأنكسين A5 الأساس الجزيئي لنجاح الأنكسين A5 مسبراً للتصوير الجزيئي

كريس رويتلينغشبرغر وليونارد هوفسترا

جامعة ماستريخت، ماستريخت، هولندا

Chris Reutelingsperger and Leonard Hofstra

*University Maastricht, Maastricht, The Netherlands*

#### ملخص

يسعى التصوير الجزيئي إلى رؤية عمليات في الجسم الحي على المستويين الجزيئي والخلوي. ففهم هذه العمليات يعزز تشخيص وتقييم نجاعة المعالجة على أساس فردي، وبذلك يجعل الطب المشخص ممكناً. وقد ظهر موت الخلية المبرمج في العقد الماضي باعتباره هدفاً هاماً للتصوير الجزيئي، ليس بسبب انغماسه في عدد من الأمراض فحسب، بل بسبب توافر المسبر أنكسين A5 Annexin A5 أيضاً. ويسلط هذا الفصل الضوء على جوانب موت الخلية المبرمج ويُراجع تطورات وأهمية الأنكسين A5 بوصفه مسبراً للتصوير الجزيئي في المراحل ما قبل العيادية والعيادية.



## 1. تقديم

التصوير الجزيئي (MI) تخصص سريع التطور من أهدافه الرئيسية تحقيق تشخيص مبكر للأمراض وتوجيه المعالجة وإدارة شؤون المريض<sup>(1)</sup>. وهو يهدف أيضاً إلى رؤية عمليات في المستويين الجزيئي والخلوي في الجسم الحي باستعمال مسابر نوعية ذكية. وخلافاً لتقنيات التصوير الشائعة، التي من مثل التصوير المقطعي المحوسب CT والتصوير بالمرنان MRI اللذين يهدفان إلى رؤية العواقب التشريحية والوظيفية للمرض، يركز الـ MI الاهتمام في رؤية البصمات الجزيئية والخلوية لمرض موجود أو وشيك الظهور. ويعتمد الـ MI على معرفة عن أهداف خاصة بالمرض من ناحية، ومن ناحية أخرى على مسابر موسومة تتصف بحساسية وتخصصية كافيتين لتلك الأهداف في الجسم الحي.

ويُعتبر موت الخلية المبرمج (PCD) (Programmed cell death) صيغة منظمة لانتحار الخلية تؤدي دوراً جوهرياً في الفيزيولوجيا وفي أمراض الكائنات الحية المتعددة الخلايا<sup>(2)</sup>. فاحتشاء العضلة القلبية الحاد وفشل القلب ولويحات التصلب العصيدي غير المستقرة، على سبيل المثال، جميعها تتميز بازدياد في معدل الـ PCD<sup>(3-5)</sup>. ويمكن لنمو الورم السرطاني أن يحصل لأن التوازن بين تكاثر الخلايا وموتها يضطرب لمصلحة التكاثر. وتبدو العلاجات المضادة للسرطان، مثل الأشعة أو المعالجة الكيميائية، ناجعة إذا استحثت الـ PCD<sup>(6)</sup>. وهذه الجوانب مجتمعة تجعل الـ PCD عملية خلوية مغرية لقياسها بالـ MI.

استقصي الـ PCD بالتفصيل في المستويين الجزيئي والخلوي خلال العقدين الفائتين، وكشفت تلك الاستقصاءات مجموعة كبيرة من الجزيئات وآلياتها الكيميائية الحيوية التي يقوم عليها. وبدا تجلي فوسفاتيديلسيرين الشحوم الفوسفورية (Phospholipid (PS) (Phosphatidylserine) على سطح الخلية شكلاً مهيماً شائعاً لصيغ الـ PCD المختلفة لمعظم أنواع الخلايا والقادحات المستحثة لموت الخلية<sup>(7)</sup>. ويرتبط الأنكسين A5 بألفة كبيرة مع الـ PS المتجلي على سطح الخلية. وحوّلت هذه السمة، مع الخواص الوظيفية الكيميائية للأنكسين A5 إلى مسبر MR واسع الاستعمال لرؤية الـ PCD في الجسم الحي وخارجه في النماذج الحيوانية والمرضى باستعمال أنماط تصوير متنوعة.

يُعالج هذا الفصل جوانب الـ PCD والأنكسين A5 وتطوراتها وخواصه بوصفه مسبراً للـ MRI للتطبيقات قبل العيادية والعيادية.

## 2. موت الخلايا المبرمج

### 1.2 الصيغ المختلفة لموت الخلايا المبرمج

عندما اكتُشفت الاستماتة<sup>(2)</sup>، ظهر نموذج معمم لموت الخلية ذو صيغتين متميزتين. فقد اعتُبر النخر (Necrosis) على أنه موت الخلية الشائع الذي ينجم عن أذية تصيبها ويتصف بانتفاخها وتمزق غشائها ومن ثم خروج المكونات الخلوية إلى البيئة المحيطة لإحداث التهابات فيها غير مرغوب فيها. أما نظيره، أي الاستماتة، فقد اعتُبر أنه ينطوي على نمط شديد الانتظام من انتحار الخلية تُنفذه مجموعة من البروتيازات (Proteases) تسمى الكاسبازات (Caspases) التي تمثل أنشطتها أساس السمات الحيوية والشكلية للاستماتة<sup>(8)</sup>. وأكثرها جلاء هو انكماش البلازما الخلوية وتكاثف الكروماتين (Chromatin) وتفكك الدنا وتبثر الغشاء، ومن ثم تكوّن أجسام الخلايا الميتة، من دون استجابة التهابية. وقد بيّنت استقصاءات مفصلة خلال العقد الماضي أن هذا النموذج كان أبسط من أن يحافظ عليه.

وقد بيّن البحث تداخلاً كبيراً بين النخر والاستماتة. على سبيل المثال، تبدو الخلايا الخاضعة للاستماتة (وهي عملية مستهلكة للطاقة) أنها يمكن أن تنتقل إلى النخر حين نضوب الطاقة<sup>(9)(10)</sup>، في حين أن الاستماتة يمكن أن تحصل أيضاً حين زوال مستحث النخر قبل النهاية. وإذا كانت الأذية كافية لاستمرار عملية النخر، أمكن للخلية أن تنجو في البداية لتهلك فيما بعد بالاستماتة بسبب أذيتها<sup>(11)</sup>. ومن اللافت أنه قد أُثبت أن الإشارات الواردة من خارج الخلية التي تقدح الموت المبرمج يمكن أن تؤدي إلى كل من الشكلين الظاهريين، النخري والاستماتي، لموت الخلية، وذلك تبعاً لنوع الخلية أو محتواها<sup>(12)</sup>. وهذا ينطوي ليس على أن النمطين متداخلان كثيراً فقط، بل على أن النخر يمكن أن ينتج أيضاً من ابتداء منتظم لموت الخلية، وذلك خلافاً للفكرة السائدة عن أن النخر هو عملية تلقائية تلي أذية.

وقد أشار لايس (Leist) وياتيلي (Jaätelä) في عام 2001 إلى أن الكاسبازات، وهي المنفّذات الرئيسيات للاستماتة، ليست منغمسة دائماً في الـ PCD<sup>(13)</sup>. ففي الواقع، تُبدي الأجناس التي تفتقر إلى الكاسبازات موتاً خلويّاً مشابهاً للاستماتة أيضاً. وبإضافة ذلك إلى اكتشاف بروتيازات أخرى قادرة على توسط موت الخلية، فإن ذلك جعلها يقترحان نموذجاً أقل صلابة يُعتبر فيه موت الخلية حدثاً هجيناً بين حدثين متطرفين، أي

الاستماتة والنخر<sup>(13)</sup>. ويتحدد النمط الدقيق لموت الخلية بنوعها الناتج، وبتحريض آليات ال-PCD المختلفة والتنافس فيما بينها. ويوفر هذا النموذج أساساً جديداً لدراسة موت الخلية ونمط ظهوره، مكوناً تحدياً للتصوير الجزيئي.

## 2.2 الفوسفاتيديلسيرين PS، راية موت الخلية المرصع الشائعة

كشفت أعمال سابقة أن غشاء كرية الدم الحمراء يتصف بعدم تناظر من حيث الشحوم الفوسفورية على وريقتي الطبقة المزدوجة. ويوجد ال-PS، وهو شحم فوسفوري أميني سالب الشحنة، غالباً في الوريقة الداخلية التي تقابل العصاراة الخلية. أما الوريقة الخارجية المتماصة مع المحيط، فتحتوي بمعظمها على الفوسفاتيديلكولين (Phosphatidylcholine) والسفينغوميلين (Sphingomyelin) مع غياب تام لل-PS تقريباً. وينجم عدم تناظر ال-PS من عمل ترانسلوكاز (Translocase) الشحوم الفوسفورية الأمينية المعتمد على ثلاثي فوسفات الأدينوسين (Adenosine Triphosphate) (ATP) الذي ينقل ال-PS من الوريقة الخارجية إلى الوريقة الداخلية<sup>(14)</sup>. وقد بينت مجموعة ديفو (Devaux)، باستيحاء من هذا العمل السابق، أن الخلايا المنوأة [ذات النوى] تتصف أيضاً بعدم تناظر ال-PS، وآليات لتوليد عدم التناظر ذاك والحفاظ عليه تشابه تلك العاملة في كريات الدم الحمراء<sup>(15)</sup>.

وأعلن فاليري فادوك (Valerie Fadok) والعاملون معه في عام 1992 أن ال-PS يصبح مكشوفاً على سطح الخلية الليمفاوية المستماتة حيث يعمل منبهاً للخلايا البلعمية (Phagocyte) التي تستجيب إلى إشارات بابتلاع الخلايا الميتة<sup>(16)(17)</sup>. وباستعمال مواد متألقة شبيهة بال-PS، جرى استعراض أن تفعيل الاستماتة يترافق مع تثبيط ترانسلوكاز شحوم الفوسفور الأمينية وتفعيل السكرامبلاز (Scramblase). ويؤدي الفعل المشترك إلى التجلي السطحي لل-PS مع بقاء غشاء البلازما سليماً<sup>(18)</sup>.

وركزت أولى التجارب التي أتت بعد مقالة فادوك وزملائه الشهيرة الاهتمام في الاستماتة في المقام الأول، وبينت أن تجلي ال-PS عميم من حيث إن الخلية، بقطع النظر عن نوعها ومستحث موتها، تُظهر ال-PS على سطحها خارج الجسم الحي<sup>(7)</sup> وداخله<sup>(19)</sup>. يُضاف إلى ذلك أن تجلي ال-PS أثناء الاستماتة يبدو محفوظاً من حيث العلاقات التطورية<sup>(20)</sup>. وهو يحصل في الثدييات والنباتات والذباب والديدان أيضاً، وهذا يدل على أن بصمة ال-PS في الخلية الميتة ذات أهمية بالغة للتنظيم المتعدد الخلايا.

وتعتبر الاستماتة الصيغة الرئيسية لموت الخلايا، إلا أنه ليس الطريقة الوحيدة

للموت في الكائنات المتعددة الخلايا (انظر المقطع 1.2). إضافة إلى الاستماتة العادية، يمكن للخلايا أن تموت أيضاً من النخر وكوارث التفكك أثناء الانقسام الخلوي والتهام الذات<sup>(21)</sup>(6). لذا، وتبعاً لنوع الخلية والسياق البيئي، يمكن لموت الخلية المبرمج أن يظهر بصيغ مختلفة كثيرة، قد تتصف بسماة مميزة وشكلية متداخلة وكيميائية حيوية. وضمن البيئة المعقدة للنسيج بكامله، يمكن لموت الخلية المبكر أن يبدأ بصيغة معينة وأن ينتقل إلى أخرى. وقد بينت بحوث أخيرة أن جميع صيغ الموت المبكر المعروفة حتى الآن تتشارك في التجلي السطحي للـ PS بوصفه قاسماً مشتركاً. وتتميز الاستماتة والنخر والموت أثناء الانقسام والتهام الذات جميعاً بالتجلي السطحي للـ PS<sup>(22)</sup>(25). وتجعل هذه الصفة الـ PS هدفاً مغرياً للتصوير الجزيئي للموت المبكر بغية فهم آليات الأمراض ودعم تشخيصها وتقييم نجاعة معالجتها. وقد اكتشفت مجموعة رويتلينغشبرغر في عام 1994 أنه يمكن استعمال البروتين أنكسين A5 مسبراً للتصوير الجزيئي لرؤية الـ PCD خارج الجسم الحي ودخله.

### 3. الأنكسين 5A

#### 1.3 الأنكسين A5 بوصفه عضو ربط فوسفاتيديل سيرين لطائفة الأنكسين

اكتُشف الأنكسين A5 أصلاً في سرايين الحبل السري بوصفه بروتيناً مضاداً قوياً للتخثر. وبدا أنه يُحقق مفعوله المضاد للتخثر من خلال الارتباط الشديد الانجذاب إلى الأغشية التي يتجلى الـ PS عليها والتي تُسرّع تفاعلات معينة معززة للتخثر<sup>(26)</sup>. وكشفت الاستقصاءات الكيميائية الوظيفية أن الأنكسين A5 ينتمي إلى طائفة كبيرة من البروتينات تسمى الأنكسينات وتتشارك في سماة بنيوية ووظيفية<sup>(27)</sup>.

والأنكسين A5 هو بروتين وحيد السلسلة وغير مرتبط بالجليكوزيل ولا يحتوي على جسور ثنائي السلفيد ضمن الجزئيات. ويرتبط بوجود أيونات الكالسيوم بأغشية تحتوي على الـ PS وتقل فيها نسبة الـ Kd عن 10<sup>-9</sup> مول<sup>(28)</sup>(29). ويقل انجذابه للشحوم الفوسفورية، مثل الفوسفاتسدليكولين والسفينغوميلين (Sphingomyeline)، بمرتبتي كَبَر [مرتبة الكَبَر = 10 مرات]. ويقع مقدار الكالسيوم الذي يحتاج إليه الأنكسين A5 للارتباط بالـ PS ضمن الحيز 0.1-2 ميليمول، وهذا هو مستوى الكالسيوم المؤن في مكونات حجرات ما بين الخلايا في الثدييات.

وقد حُدِّدت بنية الأنكسين A5 الثلاثية الأبعاد، إضافة إلى مواقع ارتباط الكالسيوم وجانب ارتباط الشحم الفوسفوري<sup>(30)</sup>. فالأنكسين A5 هو مونومر في المحلول، لكن

حينما يرتبط مع الـ PS يكون هوموتريمرات (Homotrimer) من خلال تفاعلات البروتين مع البروتين. ومن ثم تنتظم التريميرات على شكل سجادة تريميرات متبادلة التأثير فيما بينها وتغطي سطح الغشاء الحامل للـ PS<sup>(31)</sup>. وتجعل هذه الخواص الحيوية والكيميائية الوظيفية الأنكسين A5 مسبراً مثالياً للتصوير الجزيئي لموت الخلية المبرمج.

### 2.3 الأنكسين A5، مسبر مثالي للتصوير الجزيئي لموت الخلية المبرمج

نُشر تحليل انجذاب الأنكسين A5 أول مرة في عام<sup>(32)</sup> 1994، عندما أُجري بغية قياس موت الخلايا الليمفاوية B المبرمج خارج الجسم الحي من خلال عدّ الخلايا التدفقي (Flow Cytometry) والتصوير الميكروسكوبي التآلقي (Fluorescence Microscopy). وكان التحليل سريعاً وبسيطاً. فقد احتُضنت الخلايا بالأنكسين A5 الموسوم بمادة متألقة بوجود أيونات الكالسيوم مدة 5-10 دقائق. ولم يرتبط الأنكسين A5 مع خلايا حية بل مع خلايا كانت في أطوار مختلفة من الاستماتة (الشكل 1-20).



الشكل 1-20: تصوير ميكروسكوبي ليزري مشترك البؤرة لخلايا يوركات (Jurkat) استحثت على تنفيذ الاستماتة بواسطة الجسم المضاد للـ Fas. احتُضنت الخلايا بالأنكسين A5-FITC واستُعمل يود البروبيديوم مسبراً عبر نفاذية الغشاء. وباستعمال منهجية التصوير هذه يمكن تمييز أطوار الاستماتة المختلفة.

يبدو أن الأنكسين A5 يميّز الخلايا الميتة موتاً مبرمجاً بقطع النظر عن نوع الخلية

ومستحث موتها<sup>(33-36)</sup>(7). أما الخطوة الهامة التالية من تطور الأنكسين A5 بوصفه مسبراً للتصوير الجزيئي فقد حصلت على أيدي مجموعة فرميج - كيرس (Vermeij-Keers) التي بينت بذكاء أن الأنكسين A5 المبتن حين حقنه في تيار دم جنين فأر حي خارج الرحم مع بقاء الحبل السري داخله في عملية قيصرية، كان مرتبطاً بالخلايا الميتة موتاً مبرمجاً فقط، وليس بخلايا حية<sup>(20)</sup>(36). وبينت تلك الدراسات مقدرة الأنكسين A5 على تمييز الخلايا الحية من الميتة في بيئة النسيج الكلي المعقدة عند تركيز الكالسيوم السائد. ورسّخ هذا الفهم بقوة كون الأنكسين A5 مسبر تصوير جزيئي لقياس موت الخلايا المبرمج في الجسم الحي.

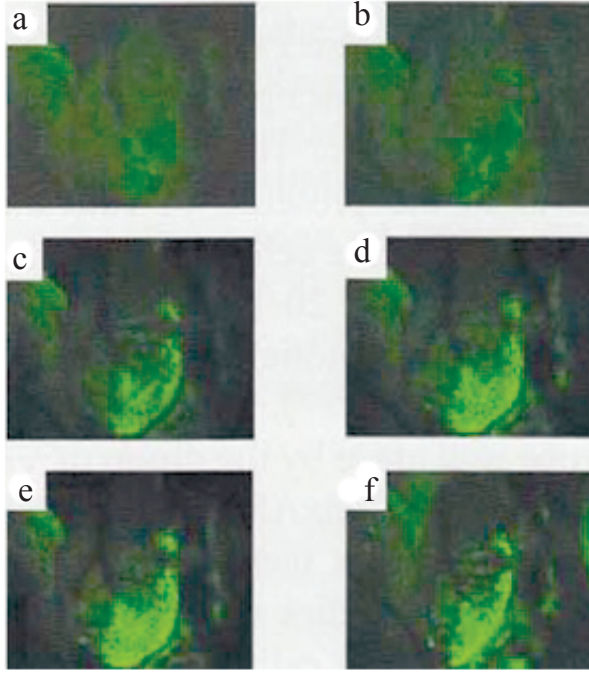
وقد وُسم الأنكسين A5 بمستقبلات مختلفة للتمكين من رؤية ال-PCD في الجسم الحي باستعمال أنماط تصوير مختلفة، مثل التصوير الضوئي<sup>(37)</sup>(38) والنووي<sup>(39)</sup>، والتصوير بالموجات فوق الصوتية (يوهان فريانز (Johan Verdhns)، تواصل شخصي) والتصوير بالرنين المغناطيسي<sup>(40)</sup>.

وقد كوّنت جميع الدراسات، في الجسم الحي وخارجه، قناعات بأن منهجية التصوير بالأنكسين A5 يمكن أن تكون أول طريقة تصوير جزيئي يمكن تطبيقها على الاحتياجات الطبية التي لم تتحقق في الحيز العيادي حتى الآن.

#### 4. التصوير الجزيئي لموت الخلايا المبرمج بالأنكسين A5 في الحيز العيادي 1.4 أمراض الأوعية القلبية

أحد أهم الاحتياجات العيادية التي لم تتحقق في طب الأوعية القلبية حتى الآن هو معرفة كيفية حصول فشل القلب. يعاني من فشل القلب ملايين المرضى في العالم الغربي، وهو مقترن بمستوى حياة منخفض واحتمال وفاة عال. والسبب الرئيسي الذي يؤدي إلى فشل القلب هو حصول احتشاء عضلة قلبية حاد. وقد أظهرت النماذج التجريبية أن نقص خلايا العضلة القلبية الذي يلي احتشاء العضلة القلبية يحصل بسبب تفعيل الموت المبرمج لتلك الخلايا. لذا يمكن لقياس ال-PCD في القلب أن يوفر فهماً للعمليات التي تؤدي إلى حدوث فشل القلب، وفرصة لتحديد المبكر للمرضى المؤهلين لذلك.

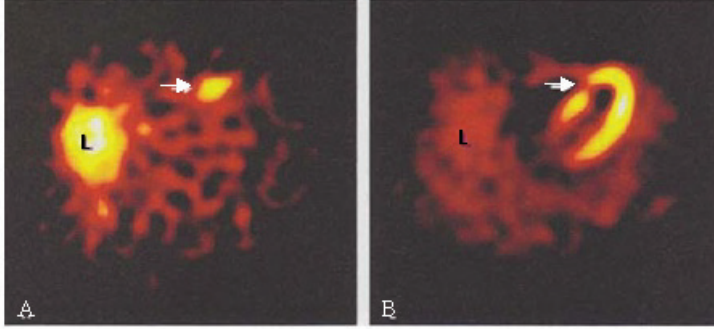
وقد بينت استقصاءات ما قبل المرحلة العيادية أنه يمكن استعمال طريقة التصوير بالأنكسين A5 لقياس PCD خلايا العضلة القلبية في نموذج فأر أصيب باحتشاء عضلة قلبية حاد<sup>(37)</sup> (الشكل 20-2).



الشكل 20-2: تُري هذه الصور التسلسل الزمني لارتباط الأنكسين A5 الموسوم بصبغة أوريجون الخضراء بعد نقص تروية وإعادة إرواء لقلب فأر، وفقاً باستعمال التحليل بالتصوير الضوئي. يُستحث نقص التروية بربط الشريان التاجي النازل الأمامي الأيسر (LAD) (left anterior descending artery). ولاستعادة التدفق (إعادة الإرواء)، تُفك الرابطة من حول الشريان. يُحاكي هذا النموذج كثيراً الإعدادات العيادي للمرضى المصابين باحتشاء عضلة قلبية حاد والذين يعالجون بإعادة الإرواء. أثناء نقص التروية (a و b)، يكون التناول الضئيل للأنكسين A5 الموسوم بالصبغة الخضراء مرئياً في المنطقة المصابة من القلب. لكن بعد بدء إعادة الإرواء (c)، بعد دقيقتين من إعادة الإرواء، يزداد ارتباط الأنكسين A5 بالمنطقة المصابة بسرعة (بعد 8 دقائق من إعادة الإرواء: d، وبعد 20 دقيقة من إعادة الإرواء: e). ولم يُشاهد مزيد من ارتباط الأنكسين A5 بعد 20 دقيقة من إعادة الإرواء (45 دقيقة بعد الإرواء: f). وتشير هذه المعلومات إلى أن إعادة الإرواء هي قادم قوي لاستحداث موت الخلايا المبرمج في القلب.

كان أول إثبات للتصوير الجزيئي العيادي للـ PCD لدى مرضى أصيبوا باحتشاء عضلة قلبية حاد باستعمال الأنكسين A5 الموسوم بالتكنيتيوم (Technetium) والتصوير بتقنية الـ (SPECT)<sup>(41)</sup>. وبيّنت تلك الدراسة ارتباطاً وثيقاً للأنكسين A5 الموسوم بالتكنيتيوم في المنطقة المصابة في البطين الأيسر في اليوم الأول (الشكل 20-3). وتوحي تلك البيانات أن جزءاً من خلايا القلب على الأقل في منطقة الاحتشاء خضع للـ PCD، وهذا يدل على أنه يمكن درء موت هذه الخلايا بمركبات تثبيط موت الخلية. وقد ترابطت

منطقة امتصاص الأنكسين A5 جيداً مع العطب الذي شوهد في صورة نقص تروية القلب في اليوم الثالث بعد الاحتشاء الحاد، وهذا يوحي بأن امتصاص الأنكسين A5 الذي شوهد في اليوم الأول يدل فعلاً على نقص في الخلايا، وعلى الاحتشاء.



الشكل 20-3: صورتان بال-SPECT لمريض أصيب باحتشاء عضلة قلبية حاد وحُقِن بالأنكسين A5 الموسوم بالتكتنيوم في اليوم الأول مباشرة بعد بدء إعادة الإرواء (الصورة اليسرى) وبالستامبي (Sestamibi) الموسوم بالتكتنيوم، وهو مادة تصوير إرواء، في اليوم الثالث (الصورة اليمنى). ويُرى الامتصاص المحسّن للأنكسين A5 الموسوم بالتكتنيوم في الجدار الأمامي للقلب (السهم)، وهذا يدل على الموت المبرمج لخلايا القلب في هذه المنطقة. ويُرى تصوير إرواء هذا المريض في اليوم 3 عيباً في نفس الموضع تماما. ويدل الحرف L على الكبد.

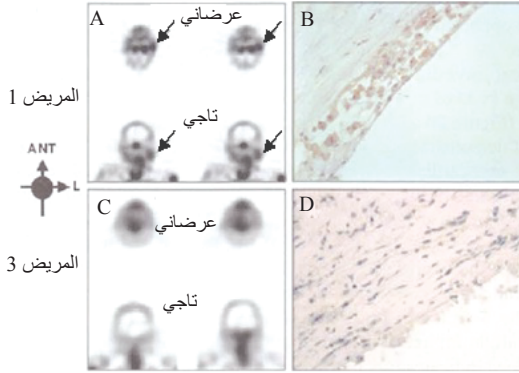
وتمثل المادة التي تؤدي إلى احتشاء العضلة القلبية 90% من حالات تمزق لويحات التصلب العصيدي غير المستقرة في الشريان التاجي. وحتى الآن، لم ينجح المجتمع الطبي في تطوير أدوات تشخيص لتحديد الأشخاص المعرضين لحوادث وعائية حادة، مثل احتشاء العضلة القلبية الحاد. ويمثل تمزق لويحات التصلب العصيدي أيضاً الآلية الرئيسية التي تؤدي إلى السكتة الدماغية لدى المرضى لديهم إصابات الشريان السباتي. وقد بينت البحوث التفصيلية خلال العقدين السابقين أن اللويحات غير المستقرة تقترن بمحتوى عالٍ من الخلايا الالتهابية، ومن أمثلتها الخلايا البلعمية والخلايا الميتة موتاً مبرمجاً. لذا يحقق التصوير الجزيئي لل-PCD هدفاً مغرياً لتحديد إصابات التصلب العصيدي غير المستقرة.

وأثبتت مجموعة نارولا (Narula) إمكان كشف عدم استقرار اللويحات في نموذج أرنب للتصلب العصيدي باستعمال الأنكسين A5 الموسوم بالتكتنيوم<sup>(42)</sup>. وتكشف تلك البيانات أن مقدار امتصاص الأنكسين A5 في إصابات التصلب العصيدي في الأهر لدى



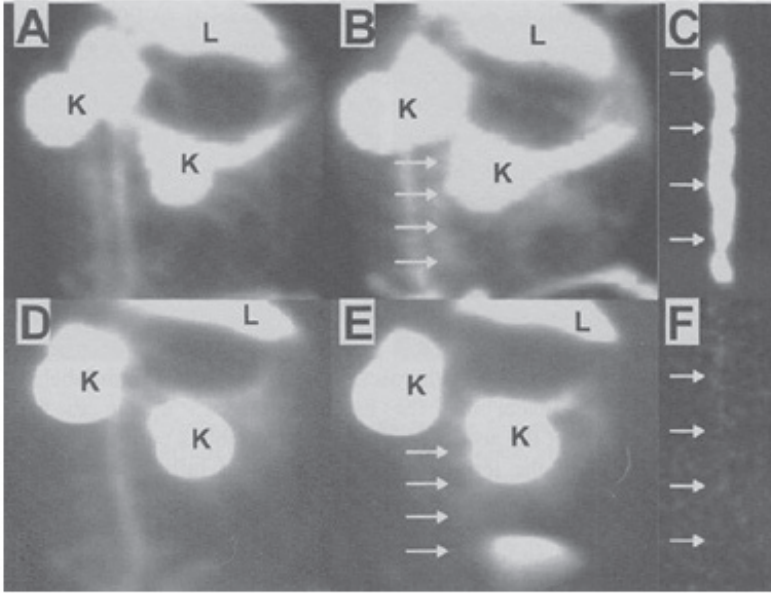
الأرانب المعالجة بدهون كثيرة يترابط جيداً مع تعقيد الإصابات ومقدار خلايا الالتهاب والموت المبرمج (الشكل 20-5).

وتوحي بيانات المرحلة ما قبل العيادية أن استهداف خلايا الموت المبرمج في إصابة التصلب العصيدي يمكن أن يكون طريقة لتحديد الأشخاص المعرضين لمخاطر وعائية حادة. وقد أُثبت في دراسة عيادية أولية أن منهجية التصوير باستعمال الأنكسين A5 يمكن أن تسمح أيضاً بتحديد عدم استقرار اللويحات لدى المرضى<sup>(43)</sup>. فقد جرى استقصاء مجموعتين مختلفتين من المرضى المصابين بتضيّق الشريان السباتي في دراسة لتصوير التصلب العصيدي. واستُقصي مرضى مصابين بنوبة نقص تروية عابرة في إحدى المجموعتين، وتلك دلالة على عدم استقرار اللويحات عيادياً. وتضمنت المجموعة الثانية مرضى ذوي ماضي قديم من نوبة نقص التروية العابرة. فيما يخص المرضى المصابين بنوبة نقص تروية عابرة حديثاً، لوحظ امتصاص محسن للأنكسين A5 الموسوم بالتكتيوم في موقع إصابة الشريان السباتي المصحوبة بالأعراض، وقد تأكد ذلك بالتحليل النسيجي لإصابة التضيق المستأصلة جراحياً (الشكل 20-4). يُضاف إلى ذلك أن مريضاً مصاباً بتضيّق الشريان السباتي، ولم يُصب بنقص التروية العابر في الأشهر الثلاثة الماضية، لم يُبدِ امتصاصاً محسناً للأنكسين A5.



الشكل 20-4: تُري اللوحتان A و C صورتين بال SPECT للأنكسين A5 الموسوم بالتكتيوم للمريض 1 المصاب بنوبة نقص تروية عابرة مؤخراً (A)، وللمريض 3 الذي لم يُصب بنوبة نقص التروية العابرة خلال 3 أشهر قبل التصوير (C). ويُبدي المريض 1 امتصاصاً محسناً عند جانب الشريان التاجي المصحوب بأعراض (السهان)، في حين أن المريض 3 لا يُبدي امتصاصاً محسناً. وتُري اللوحة B تحليلاً نسيجياً للويحات الشريان التاجي غير المستقرة لدى المريض 1، وهي مميزة بتسرب خلايا بلعمية وتلون للأنكسين A5 (اللون البني). وتُري الصورة D التحليل النسيجي للويحات الشريان التاجي لدى المريض 3، ويظهر فيها شكل ظاهري مستقر وانعدام الأنكسين A5.

توحي تلك البيانات بقوة بأن التحديد العيادي للمرضى المعرضين للسكتة الدماغية ونوبة نقص التروية العابرة بالتصوير الجزيئي الذي يُستعمل فيه الأُنكسين A5 الموسوم بالتكنيتيوم قد يكون ممكناً.



الشكل 20-5: تصوير نووي للاستماتة في أرنب تجارب مصاب بالتصلب العصيدي، وذلك باستعمال الأُنكسين A5 الموسوم بالتكنيتيوم. التُقِّطت الصورة A في وقت حقن الأُنكسين، وتوضح في الصورة بعض أنشطة تجميعية للدم. والتُقِّطت الصورة B بعد ساعتين من الحقن، وفيها تُمكن رؤية امتصاص محسّن في منطقة الأبر. والصورة C هي صورة خارج الجسم الحي لأبر مع تصلب عصيدي، وفيها يظهر بوضوح امتصاص مركز للأُنكسين A5. وأكّد التحليل النسيجي ارتباط الأُنكسين A5 بالخلايا البلعمية الميتة موتاً مبرمجاً في إصابة التصلب العصيدي. أما الصور D-F فتخص حيوانات المقارنة. لا يوجد تحسن مرئي لامتصاص الأُنكسين A5 في وقت الحقن (D)، وبعد ساعتين من الحقن (E) وخارج الجسم الحي (F). وتدل الصورتان K و L على الكلية والكبد.

## 2.4 أمراض الأورام

يمكن أن تكون ثمة مزيتان للتصوير الجزيئي للـ PCD في علم الأورام. أولاً، يمكن لهذا التصوير أن يساعد على تشخيص خبث الأورام غير المؤهلة لإجراء خزعة لها، إما بسبب عدم إمكان الوصول إليها، أو بسبب تعريض المريض لمخاطر غير مقبولة حين

نزع الخزعة. وأورام القلب الداخلية هي أمثلة لهذا النوع من الأورام. وقد بيّنت دراسة عيادية أولية إمكان التصوير الجزيئي للأورام القلبية باستعمال الأنكسين A5 الموسوم بالتكتيوم<sup>(44)</sup>. وتشير تلك الدراسة أيضاً إلى أن منهجية التصوير بالأنكسين A5 يمكن أن تميّز بين الأورام الخبيثة والحميدة. وسوف توسع دراسة عيادية أكبر هذه الفرضية وتؤكّدها.

ثانياً، يمكن للتصوير الجزيئي للـ PCD أن يساعد على تقييم نجاعة معالجة السرطان بعد مدة قصيرة من بدئها. تتألف الإجراءات الشائعة حالياً من تقييم نجاعة المعالجة بعد اكتمالها. لذا يواجه المرضى إمكان المعاناة من معالجة غير ناجعة مدة زمنية طويلة نسبياً. ونظراً إلى أن المعالجة الشعاعية والكيميائية تسببان نوعاً ما من الـ PCD في الورم بعد بدء المعالجة بمدة قصيرة، فإن التصوير الجزيئي للـ PCD باستعمال الأنكسين A5 قد يمكن من تقييم نجاعة العلاج على نحو مبكر جداً من إجراءات المعالجة. بذلك يمكن إيقاف العلاج غير الناجع باكراً والاستعاضة عنه فوراً بعلاجات أخرى تنطوي على فرصة أن تكون ناجعة. وقد أظهر أول تقييم لمعالجة للسرطان قائمة على تناول المرضى للأنكسين A5 نتائج واعدة<sup>(45-48)</sup>، إلا أنه ما زالت ثمة حاجة إلى بحوث عيادية كثيرة أخرى في هذا الحيز. وتشتمل المكاسب المحتملة من هذه التقنية جوانب تتعلق بالزمن والتكلفة وتقليل الآثار الجانبية.

## 5. رؤى مستقبلية

لقد أحدث التصوير الجزيئي للـ PCD باستعمال الأنكسين A5 نقلة ناجحة من ترتيبات المرحلة ما قبل العيادية خارج الجسم الحي إلى المرحلة العيادية. وفي الحالة الأخيرة، يمثل الـ (SPECT) باستعمال الأنكسين A5 الموسوم بالتكتيوم التقنية الوحيدة المستعملة حالياً. ويشير العمل المستمر في حيز التصوير الجزيئي لموت الخلايا المبكر إلى توافر أنماط تصوير أخرى في المستقبل للتطبيقات العيادية. وتُرى الاكتشافات الأخيرة أن من الممكن وسم الأنكسين A5 بمسابر الـ PET<sup>(49-51)</sup>، وبذلك تمكّن من تصوير الـ PCD بالـ CT/PED. وهذا سوف يعطي صوراً عالية الميز، ويضم معلومات حيوية إلى البنى التشريحية، وهو أمر ينطوي على أهمية بالغة لتقييم لويحات التصلب العصيدي التي تتوضع في الشرايين التاجية.

ويمكن لمشتقات أنكسين A5 أخرى أن تجد تطبيقات عيادية لها لتصوير الـ PCD

بأنها تصوير غير نووية مثل التصوير بالموجات فوق الصوتية أو بالرنين المغناطيسي. وفي حالة التصوير بالموجات فوق الصوتية من الممكن إضافة وظيفة توصيل الدواء المستهدف إلى عملية التصوير بتضمين الدواء في فقاعات الصدى المرافقة للأنكسين A5. حتى إن مفهوم توصيل الدواء المستهدف باستعمال الأنكسين A5 أصبح أكثر إغراء، ليس من حيث أن الأنكسين A5 قد أصبح مسر تصوير جزيئي فحسب، بل من حيث أن الاكتشافات الأخيرة قد بينت أيضاً أن الأنكسين A5 يفتح بوابة جديدة للدخول إلى الخلية<sup>(52)</sup>. إن هذه الأفكار الجديدة تخلق صيغة «ابحث، ادخل، افعّل» للأنكسين A5 الذي يمكن للفعل فيه أن يكون إنقاذاً للخلايا في احتشاء العضلة القلبية أو فشل القلب، على سبيل المثال، أو قتلاً للخلايا في حالة السرطان. ويمكن تنقيح الفعل من خلال اختيار العقاقير التي يمكن أن تُلحق بالأنكسين A5.

إن مفهوم تهداف الدواء بواسطة الأنكسين A5 هو امتداد منطقي للتصوير الجزيئي، وينطوي على إمكانات طبية عظيمة لتشخيص ومعالجة الأمراض الوعائية القلبية وأمراض الأورام.

## المراجع

1. R. Weissleder, U. Mahmood, Molecular imaging, *Radiology* 219, 316-333 (2001).
2. J. F. Kerr, A.H. Wyllie et al., Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics, *Br J Cancer* 26, 239-257 (1972).
3. S. Garg, L. Hofstra et al., Apoptosis as a therapeutic target in acutely ischemic myocardium, *Curr Opin Cardiol* 18, 372-377 (2003).
4. S. Garg, J. Narula et al., Apoptosis and heart failure: clinical relevance and therapeutic target, *J Mol Cell Cardiol* 38, 73-79 (2005).
5. V. E. Stoneman, M. R. Bennett, Role of apoptosis in atherosclerosis and its therapeutic implications, *Clin Sci* 107, 343-354 (2004).
6. J. M. Brown, L. D. Attardi, The role of apoptosis in cancer development and treatment response *Nat Rev Cancer* 5, 231-237 (2005).
7. S. J. Martin, C. P. Reutelingsperger et al., Early redistribution of plasma membrane phosphatidylserine is a general feature of apoptosis

regardless of the initiating stimulus: inhibition by overexpression of Bcl-2 and Abl, *J Exp Med* 182, 1545-1556 (1995).

8. M. O. Hengartner, The biochemistry of apoptosis, *Nature* 407, 770-776 (2000).

9. M. Leist et al., Intracellular adenosine triphosphate (ATP) concentration: a switch in the decision between apoptosis and necrosis, *J Exp Med* 185, 1481-1486 (1997).

10. Y. Eguchi, S. Shimizu, Y. Tsujimoto, Intracellular ATP levels determine cell death fate by apoptosis or necrosis, *Cancer Res* 57, 1835-1840 (1997).

11. R. A. Gottlieb et al., Reperfusion injury induces apoptosis in rabbit cardiomyocytes, *J Clin Invest* 94, 1621-1628 (1994).

12. T. Vanden Berghe et al., Differential signaling to apoptotic and necrotic cell death by Fas-associated death domain protein FADD, *J Biol Chem* 279, 792579-33 (2004).

13. M. Leist, M. Jaattela, Four deaths and a funeral: from caspases to alternative mechanisms, *Nat Rev Mol Cell Biol* 2, 589-598 (2001).

14. R. F. Zwaal, A. J. Schroit, Pathophysiologic implications of membrane phospholipid asymmetry in blood cells, *Blood* 89, 1121-1132 (1997).

15. A. Zachowski, A. Herrmann et al., Phospholipid outside-inside translocation in lymphocyte plasma membranes is a protein-mediated phenomenon, *Biochim Biophys Acta* 897, 197-200 (1987).

16. V. A. Fadok, D. R. Voelker et al., Exposure of phosphatidylserine on the surface of apoptotic lymphocytes triggers specific recognition and removal by macrophages, *J Immunol* 148, 2207-2216 (1992).

17. R. A. Schlegel, P. Williamson, Phosphatidylserine, a death knell, *Cell Death Differ* 8, 551-563 (2001).

18. B. Verhoven, R. A. Schlegel et al., Mechanisms of phosphatidylserine exposure, a phagocyte recognition signal, on apoptotic T lymphocytes, *J Exp Med* 182, 1597-1601 (1995).

19. S. Van den Eijnde, L. Boshart et al., Phosphatidylserine plasma membrane asymmetry in vivo: a pan-cellular phenomenon which alters

during apoptosis, *Cell Death Differ* 4, 311-316 (1997).

20. S. M. van den Eijnde, L. Boshart et al., Cell surface exposure of phosphatidylserine during apoptosis is phylogenetically conserved, *Apoptosis* 3, 9-16 (1998).

21. H. Okada and T. W. Mak, Pathways of apoptotic and non-apoptotic death in tumour cells, *Nat Rev Cancer* 4, 592-603 (2004).

22. G. Brouckaert, M. Kalai et al., Phagocytosis of necrotic cells by macrophages is phosphatidylserine dependent and does not induce inflammatory cytokine production, *Mol Biol Cell* 5(3), 1089-1100 (2004).

23. C. W. Wang, D. J. Klionsky, The molecular mechanism of autophagy, *Mol Med* 9(3-4), 65-76 (2003).

24. Y. W. Eom, M. A. Kim et al., Two distinct modes of cell death induced by doxorubicin: apoptosis and cell death through mitotic catastrophe accompanied by senescence-like phenotype, *Oncogene* 24(30), 4765-4777 (2005).

25. D. Amoult et al., On the evolutionary conservation of the cell death pathway: mitochondrial release of an apoptosis-inducing factor during *Dictyostelium discoideum* cell death, *Mol Biol Cell* 12, 3016-3030 (2001).

26. C. P. Reutelingsperger, G. Hornstra et al., Isolation and partial purification of a novel anticoagulant from arteries of human umbilical cord, *Eur J Biochem* 151, 625-629 (1985).

27. S.E. Moss, R.O. Morgan, The annexins, *Genome Biol* 5, 219 (2004).

28. H. A. Andree, C. P. Reutelingsperger et al., Binding of vascular anticoagulant alpha (VAC alpha) to planar phospholipid bilayers, *J Biol Chem* 265, 4923-4928 (1990).

29. J. F. Tait, D. Gibson et al., Phospholipid binding properties of human placental anticoagulant protein-I, a member of the lipocortin family, *J Biol Chem* 264, 7944-7949 (1989).

30. R. Huber, J. Romisch et al., The crystal and molecular structure of human annexin V, an anticoagulant protein that binds to calcium and membranes, *Embo J* 9(12), 3867-3874 (1990).

31. F. Oling, W. Bergsma-Schutter et al., Trimers, dimers of trimers, and trimers of trimers are common building blocks of annexin a5 two-dimensional crystals, *J Struct Biol* 133, 55-63 (2001).
32. G. Koopman, C. P. Reutelingsperger et al., Annexin V for flow cytometric detection of phosphatidylserine expression on B cells undergoing apoptosis, *Blood* 84, 1415-1420 (1994).
33. C. H. Homburg, M. de Haas et al., Human neutrophils lose their surface Fe gamma RIII and acquire Annexin V binding sites during apoptosis in vitro, *Blood* 85, 532-540 (1995).
34. I. Vermes, C. Haanen et al., A novel assay for apoptosis. Flow cytometric detection of phosphatidylserine expression on early apoptotic cells using fluorescein labelled Annexin V, *J Immunol Methods* 184, 39-51 (1995).
35. M. van Engeland, L.J. Nieland et al., Annexin V-affinity assay: a review on an apoptosis detection system based on phosphatidylserine exposure, *Cytometry* 31, 1-9 (1998).
36. S. M. van den Eijnde, J. Lips et al., Spatiotemporal distribution of dying neurons during early mouse development, *Eur J Neurosci* 11, 712-724 (1999).
37. E. A. Dumont, C. P. Reutelingsperger et al., Real-time imaging of apoptotic cell-membrane changes at the single-cell level in the beating murine heart, *Nat Med* 7(12), 1352-1355 (2001).
38. V. Ntziachristos, E. A. Schellenberger et al., Visualization of antitumor treatment by means of fluorescence molecular tomography with an annexin V -Cy5.5 conjugate, *Proc Natl Acad Sci USA* 101, 12294-12299 (2004).
39. F. G. Blankenberg, P. D. Katsikis et al., In vivo detection and imaging of phosphatidylserine expression during programmed cell death, *Proc Natl Acad Sci US A* 95(11), 6349-6354 (1998).
40. D. E. Sosnovik, E.A. Schellenberger et al., Magnetic resonance imaging of cardiomyocyte apoptosis with a novel magneto-optical nanoparticle, *Magn Reson Med* 54, 718-724 (2005).

41. L. Hofstra, I. H. Liem et al., Visualisation of cell death in vivo in patients with acute myocardial infarction, *Lancet* 356(9225), 209-212 (2000).
42. F. D. Kolodgie, A. Petrov et al., Targeting of apoptotic macrophages and experimental atheroma with radiolabeled annexin V: a technique with potential for noninvasive imaging of vulnerable plaque, *Circulation* 108(25), 3134-3139 (2003).
43. B. L. Kietselaer, C. P. Reutelingsperger et al., Noninvasive detection of plaque instability with use of radiolabeled annexin A5 in patients with carotid-artery atherosclerosis, *N Engl J Med* 350, 1472-1473 (2004).
44. L. Hofstra, E. A. Dumont et al., In vivo detection of apoptosis in an intracardiac tumor, *JAMA* 285(14), 1841-1842 (2001).
45. T. Belhocine et al., Increased uptake of the apoptosis-imaging agent (99m) Tc recombinant human Annexin V in human tumors after one course of chemotherapy as a predictor of tumor response and patient prognosis, *Clin Cancer Res* 8, 2766-2774 (2002).
46. R. L. Haas et al., In vivo imaging of radiation-induced apoptosis in follicular lymphoma patients, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59, 782-787 (2004).
47. H. Vermeersch, D. Loose et al., 99mTc-HYNIC Annexin-V imaging of primary head and neck carcinoma, *Nucl Med Commun* 25(3), 259-263 (2004).
48. M. Kartachova, R. L. Haas et al., In vivo imaging of apoptosis by 99mTc-Annexin V scintigraphy: visual analysis in relation to treatment response, *Radiother Oncol* 72(3), 333-339 (2004).
49. H. G. Keen, B. A. Dekker et al., Imaging apoptosis in vivo using 124I-annexin V and PET, *Nucl Med Biol* 32, 395-402 (2005).
50. K. J. Yagle, J.F. Eary et al., Evaluation of 18F-annexin V as a PET imaging agent in an animal model of apoptosis, *J Nucl Med* 46, 658-666 (2005).
51. S. Zijlstra, J. Gunawan et al., Synthesis and evaluation of a



<sup>18</sup>F-labelled recombinant annexin-V derivative, for identification and quantification of apoptotic cells with PET, *Appl Radiat Isot* 58, 201-207 (2003).

52. H. Kenis, H. van Genderen et al., Cell surface-expressed phosphatidylserine and annexin AS open a novel portal of cell entry, *J Biol Chem* 279(50), 52623-52629 (2004).

# الفصل العاوي والعشرون

## علم البروتيوم في تطبيقات التشخيص تلاقي التكنولوجيا والتحديات الناتجة

غوردون ر. وايتلي

معهد السرطان القومي، فريدريك، غيرسبرغ، ماريلاند، الولايات المتحدة

Gordon R. Whiteley

*National Cancer Institute - Frederick, Gaithersburg, MD, USA*

### ملخص

أدى ظهور علم البروتيوم في حقبة ما بعد علم الجينوم إلى انبثاق دراسة البروتينات واستعمالها في تشخيص الأمراض. ومع أن عدد الواسمات البروتينية الجديدة قد تناقص خلال الخمس سنوات السابقة، فإن استعمال الأدوات الجديدة والموجودة، التي من مثل قياس الكتلة الطيفي وتقنيات الفصل والمعلوماتية الحيوية، قد استحثّ البحث عن واسمات، وعن طرائق للتشخيص بها، واعدةً جداً. ويمثل تعقيد التحقق من صحة تلك الواسمات ومجموعات الواسمات تحدياً كبيراً، مع أن ثمة إمكانية في المختبر لتشخيص أمراض لا توجد لها حالياً فحوص مختبرية. وسوف تستمر هذه الحقبة الجديدة من التشخيص البروتيومي في إحداث ثورة في أدواتنا التشخيصية وتحسين نتائج معالجة المرضى.

## 1. تقديم

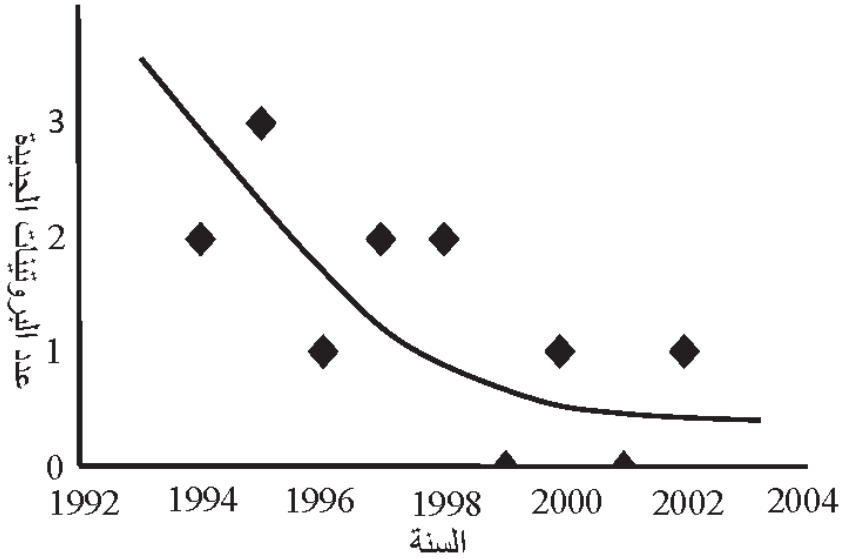
استُعملت البروتينات لتشخيص الأمراض طوال عقود كثيرة. وأثناء النصف الأخير من القرن الماضي، اكتُشفت في الدم واسمات جديدة عديدة للأمراض. وفي الأصل، اكتُشفت تلك الواسمات بتقنيات مناعية من مثل الانتشار المناعي (Immunodiffusion) والتحليل المناعي الشعاعي (RIA) (Radioimmunoassay) والتراص الدموي (Hemagglutination) والترسيب (Precipitation) وتحليل الممتز المناعي القائم على الإنزيم (ELISA). وحصلت عدة اكتشافات هامة دفعت بهذا الحقل إلى الأمام. وأضفى اكتشاف كولر (Kohler) وميلشتاين<sup>(1)</sup> (Milatein) للجسم المضاد الوحيد النسيلة التخصص في التحليل المناعي التشخيصي الذي كان مجرد حلم فيما قبل. وأحدثت تقنيات مبتكرة، مثل الركائز التآلفية والتوهج الكيميائي الكهربائي، مزيداً من التحسين في حساسية التحليل المناعي. ووسَّع اكتشاف بروتينات جديدة لائحة مواد التحليل (Analytes) المقر استعمالها في مختبرات التشخيص. وقبول بعض مواد التحليل تلك، من أمثال المستضد السرطاني الجنيني (CEA) (Carcinoembryonic Antigen)، في البداية بالترحيب نظراً إلى إمكاناتها التشخيصية، إلا أنه ثبت أنها أقل تخصصاً مما كان يُؤمل أصلاً، ولذا جرى الحد من استعمالها. وثمة مواد تحليل أخرى، من مثل التروبونين (Troponin)، ثبت أنها أدوات تشخيص فعالة جداً.

وخلال بضع السنوات الماضية، تناقض اكتشاف وإقرار الواسمات الحيوية الجديدة جذرياً. حتى باستعمال تقنيات الكشف الحساسة، فإن إقرار مواد تشخيص تشخيص جديدة من قبل إدارة الغذاء والدواء الأميركية قد تناقض<sup>(2)</sup> وفقاً للمبين في الشكل 1-21.

ويمكن عزو هذا الانخفاض إلى عدة عوامل: ربما اكتمل اكتشاف واسمات الأمراض الكثيرة جداً تقريباً، أو أن الأمراض التي هي قيد البحث حالياً أكثر تعقيداً وتحتاج إلى مجموعة من الواسمات للتشخيص، أو أننا نبحث في المكان غير الصحيح في المصل عن وجود تلك الواسمات. ويمكن للسبب أن يكون مجموعة من تلك العوامل.

وفي السنوات القليلة الماضية، حصل تقدم كبير في كثير من الحيزّات العلمية مؤدياً إلى علم البروتيوم الجديد. وقد تضافرت تلك التطورات في علم الحاسوب والطاقة الحاسوبية، وقواعد البيانات المحوسبة، وإدارة قواعد البيانات، وتكنولوجيا الفصل،

وعلم الأحياء، وقياس الكتلة الطيفي، وغيرها لتوافر أدوات تقود إلى موجة جديدة من إدارة وتشخيص الأمراض. وكان تلاقي تلك الحيزّات التقنية هو الذي بيّن الإمكانيات التي يمكن لهذه التكنولوجيا أن توافرها لتشخيص الأمراض من خلال تحديد وفهم مصدر ووظيفة واسمات لأمراض جديدة حصل تجاهلها سابقاً بسبب افتقارها إلى الحساسية أو التخصص أو النسبة الكافية في المصل أو النسيج.



الشكل 21-1: انخفاض وتيرة إقرار اختبارات مواد تحليل البروتين الجديدة من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (من: (N.L. Anderson, N.G Anderson, MCP 1(11), 845-67, 2002).

وأدى تقدم مشروع الجينوم البشري<sup>(3)</sup>، الذي دام 13 سنة، تلقائياً إلى دراسة منتجات الجينات: أي البروتينات. وبرغم أن بعض التقنيات المستعملة في دراسة البروتيوم قد جرى تطويرها قبل سنوات عديدة، وأن مصطلح «علم البروتيوم (Proteomics)» كان قد وُضع في عام 1994، فإن هذا المصطلح لم يُصبح شائع الاستعمال في المنشورات العلمية<sup>(4)</sup> حتى عام 1999. وقد عُرّف علم البروتيوم بأنه «دراسة البروتيوم باستعمال تكنولوجيات فصل وتعريف البروتينات على نطاق واسع». وفي منتصف سبعينات القرن العشرين، أعلنت إحدى تقنيات الفصل التي أصبحت شائعة، وتلك هي تقنية الهلام الثنائية الأبعاد<sup>(5)</sup> (2D gels) (Gel Electrophoresis). ومكّن استعمال الهلام الثنائي الأبعاد في

فصل البروتينات، المتبوع بهضم البروتينات وسحقها إلى شظايا ثم تحليل الشظايا بقياس الكتلة الطيفي، من تصنيف البروتينات من خلال أخذ البصمة الكتلية للبيبتيدات. وفي نفس الوقت، ثمة حديث أيضاً عن وضع فهرس كامل للبروتينات، على غرار فهرس جينات مشروع الجينوم البشري. إلا أن الصعوبة تكمن في تعريف البروتينات التي تتجلى في أمراض، وليس في أناس لم يتأثروا بها.

وفي منتصف تسعينات القرن العشرين، طُرحت تقنية التشريح المكروي بمساعدة الليزر (Laser Capture Microdissection)<sup>(6)</sup>. ومكَّنت هذه التقنية من الفصل بين الخلايا المريضة والخلايا السليمة المجاورة ومقارنة هاتين المجموعتين من الخلايا من أجل تحديد إن كانت نسبة البروتين فيها قد تغيرت، وإن كانت عمليات معينة قد استحثت مرضاً. وأُجري الفصل باستعمال غشاء مطلي بلاصق يُفَعَّل بالليزر وُضع على مقطع من النسيج. وقام بفحص الخلايا مختص بعلم الأمراض، وحدد الخلايا المريضة منها. ثم أُطلقت أشعة ليزر فعَّلت خصائص لاصق الغشاء المطلي ورفعت الخلايا مادياً عن الشريحة. وكُرِّرت العملية على قطعة أخرى من الغشاء اللاصق لالتقاط خلايا سليمة للمقارنة تماثل الخلايا المريضة من كل الجوانب ما عدا أنه قد جرى تفعيل محتواها من البروتين.

وحصل تطور مفتاحي آخر في نفس الوقت تقريباً هو التسويق التجاري لتكنولوجيا تأيين النر السطحي بمساعدة الليزر (Surface Enhanced Laser Desorption Ionization) (SELDI) (www.ciphergen.com) من قبل الشركة سيفرجن (Ciphergen). تقوم هذه التكنولوجيا على تجزئة المصل على نفس السطح المستعمل هدفاً لتأيين النر السطحي المحسَّن بالمصفوفة (Matrix Enhanced Surface Desorption Ionization) (MALDI). وتتألف مصفوفات البروتين من سطح معدني مطلي بمجموعات ربط نشطة. وتسمح المجموعات المختلفة (مجموعة مبادلة أيونية، مجموعة مبادلة أيونات سالبة، مجموعة سطوح ربط معدنية) بربط أجزاء مختلفة من المصل، وتُزال الأجزاء غير المرتبطة بالغسيل. ثم تُضاف مصفوفة ماصة للطاقة إلى هذا السطح ليُستعمل بعدئذ هدفاً ليزرياً في مقياس كتلة طيفي طُوِّر خصيصاً للتعامل مع هذه المصفوفات. وتُرتَّب السطوح على شكل مصفوفات يحتوي كل منها على 8 نقاط، ويحمل معالج حيوي 12 مصفوفة لتكوين لوحة معايرة ميكروية ذات 96 ثقباً. وهذه اللوحة مألوفة لعلماء الأحياء، وتوجد عدة أدوات روبوتية وغير روبوتية من أجل معالجة عيناتها. تُدخَل المصفوفات إلى مقياس كتلة طيفي منخفض الميز وعالي الحساسية، وهذا المقياس سهل التشغيل وتوجد له

برمجيات تجعل التفسير مألوفاً ليس من حيث المشهد الطيفي فقط، بل أيضاً بوصفه مشهد «هلام» يُظهر بيانات بطريقة مألوفة لعلماء الأحياء. وبذلك تتضمن الأدوات المتوافرة لهم الآن قياس الكتلة الطيفي.

## 2. اكتشاف تطبيقات جديدة

وأتى مع هذه التطورات انفجار في مواد تحليل الاختبارات التشخيصية الممكنة، وفي إجراءات ومبادئ الاختبار. ووصفت إحدى المقالات المبكرة تشكيلة للتشريح المكروي بمساعدة الليزر والـ SELDI لاستعراض الفوارق بين خلايا السرطان والخلايا الطبيعية المجاورة لها في مقاطع النسيج<sup>(7)</sup>. ووفقاً لتلك المقالة، جرى تلوين مقاطع النسيج وتشريحها ميكروبياً في محلول دارى لتمزيق الخلية. واستُعملت شريحة حيوية من طور معكوس من SELDI لالتقاط بروتينات من خلايا السرطان المدوبة أو خلايا المقارنة الطبيعية المدوبة. ثم جرت بلورة البروتينات بالمصفوفة، وجمعت أطيف قياس الكتلة الطيفي. وبيّنت مقارنة أطيف خلايا الورم بأطيف الخلايا الطبيعية بوضوح الفرق على شكل زيادة ونقصان في بروتينات عدة. وقد شوهد ذلك في عدة حالات منها سرطان القولون وسرطان الكبد وسرطان البروستات، وقد شوهدت الفروقات حين مقارنة الخلايا الطبيعية وخلايا الأورام الظهارية البروستاتية (Prostatic Intraepithelial Neoplasia)، وخلايا الأورام والخلايا السدوية (Stromal). واقترح هنا أن أخذ البصمات البروتينية للأمراض باكراً يمكن اعتماداً على الفروقات المرئية في المشاهد الطيفية والهلامية لتلك الخلايا.

وكانت الخطوة التالية في تلك العملية توسيع هذا الاكتشاف إلى البحث عن تلك الفروقات في المصل. وفي عام 2002، نُشرت أول مقالة<sup>(8)</sup> تقول إن المصل قد يحمل فعلاً تلك الفروقات التي يمكن أن تُرى بقياس الكتلة الطيفي. وتضمنت تلك المقالة أنه جرى فحص مجموعة من الأمصال، من مريضات بسرطان المبيض ومن نسوة غير مريضات بالسرطان، وذلك بالـ SELDI، واستُعملت الأطيف الناتجة لتدريب خوارزمية حاسوبية على تمييز الفروقات بين المجموعتين. واستُعملت تلك الأنماط بعدئذ لتصنيف عينات من 116 مريضة، 50 منهن مصابات بالسرطان و 66 ومريضة غير مصابة بالسرطان من بينهن عدة نسوة مصابات بأورام حميدة من مثل الكيسات المبيضة. وكانت نتائج هذه الدراسة لافتة، حيث أعطت حساسية مقدارها 100% لـ 18 مريضة في المرحلة I من المرض وبتخصص مقداره 95%. وتلى هذه الدراسة اكتشاف مشابه في طيف واسع من

الأمراض منها سرطان البروستات<sup>(9)</sup> وسرطان الثدي<sup>(10)</sup> وسرطان الكلية<sup>(11)</sup> وسرطان البنكرياس<sup>(12)</sup> وسرطان المبيض<sup>(13)</sup>. وكانت ثمة أعمال أيضاً لكشف أمراض أخرى، مثل مرض القلب، باستعمال هذه التقنية<sup>(14)</sup>.

إلا أنه كان ثمة كثير من الانتقاد لهذه التقنية من ناحية المعلوماتية الحيوية<sup>(15)</sup> ومن الناحية الحيوية<sup>(16)</sup>. فطرائق المعلوماتية الحيوية التي كانت عشوائية، ومنها الخوارزميات الجينية، لم تعطِ دائماً احتمالات مطلقة لأنماط الأمراض، ولذا مثلت أساساً لبعض الانتقاد. واعتُبر الطيف الحام بدائياً وأنه يحتاج إلى مزيد من التنقيح (أي المعالجة). ومن الناحية الحيوية، كان ثمة شعور أيضاً بأن مصدر تلك الببتيدات، التي تكونت منها الأنماط كان ضرورياً بغية تأكيد أنها كانت مقترنة فعلاً بالمرض موضوع الدراسة. يُضاف إلى ذلك أن تكرارية نتائج قياس الكتلة الطيفي نفسها كانت موضع شك، ولذا وجبت الإجابة عن إن كانت منيعة بقدر كاف لتكون أداة للتشخيص. لكن من غير الممكن الإجابة عن هذا السؤال إلا من خلال التحقق التفصيلي من الطريقة.

وفي جزء من عملية الاستقصاء، ومع اكتساب علماء الأحياء مزيداً من الخبرة والثقة باستعمال قياس الكتلة الطيفي، جرى تقييم مقياس جديد عالي الميز. ومع أنه ما زال يُستعمل في هذا الجهاز مبدأ مدة التحليق TOF في الـ SELDI مع مصدر صنعته الشركة سيفرجن، فإن جهاز قياس مدة التحليق المستعمل هنا هو جهاز رباعي الأقطاب من الطراز ABI Q-star. وهو قادر على فصل الذرى المرئية بواسطة جهاز الـ SELDI إلى عدة ذرى إفرادية. يُضاف إلى ذلك أن ميز هذا الجهاز العالي لم يكن عرضة للانحراف الموجود في جهاز سيفرجين لقياس الكتلة الطيفي. وقد أُجري تقييم متكرر لعينات سرطان مبيض في دراسة نُشرت سابقاً باستعمال هذه المنظومة، وتضمنت النتائج حساسية وتخصص مقدارهما 100% في مجموعة العينات المختبرة<sup>(17)</sup>. وقد استُعملت في تلك الدراسة خوارزمية جينية ذات مخطط ذاتي التنظيم، وجرى توليد عدة أنماط أعطت أربعة منها تلك النتيجة الممتازة. يُضاف إلى ذلك أن تراكب عدة أيونات في تلك الأنماط دل على أهميتها في اختبار التشخيص. فالزيادة في التخصص يمكن أن تكون هامة في استعمالات أخرى للتقنية بسبب انخفاض الإصابة بسرطان المبيض بين العموم. وفي حين أن ترابطاً مقداره 100% يمكن أن يكون مثالياً، فقد وُجد أن ذلك كان في عدد محدود من العينات، وأنه يحتاج إلى مزيد من التطوير والتحقق في دراسة أوسع من أجل اعتباره أساساً لمنظومة تشخيصية.

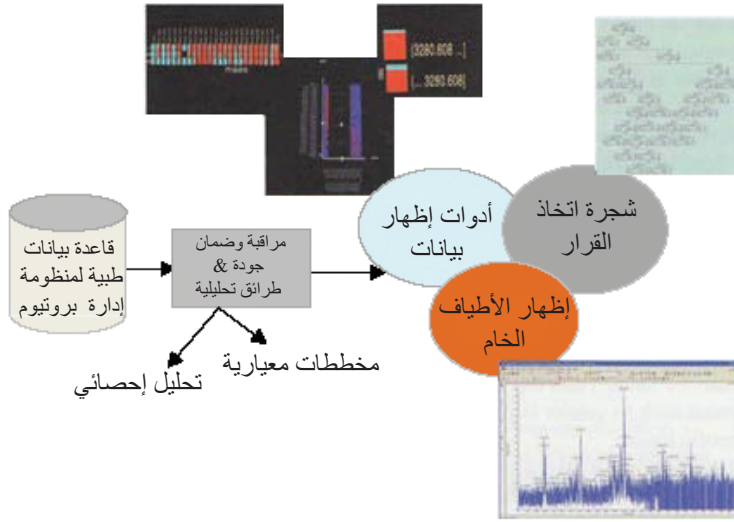
ولاقى تحليل المعلوماتية الحيوية للبيانات اهتماماً كبيراً أيضاً. إنه لمن المعروف أن ثمة أكثر من 300 مجموعة قد حصلت عبر الإنترنت على بيانات من دراسة بتريكوين (Petricoin) الأصلية للمبيض في عام 2002 وحللتها بالتفصيل من عدة نواح. وتمكّن كثير من تلك المجموعات من إعادة توليد النتائج الأصلية، في حين أن بعض المجموعات اعتقد أن التحليل الأصلي كان خاطئاً. وقُدّمت<sup>(18)</sup> عدة اقتراحات تخص المعالجة الأولية للبيانات وتحليلها، إضافة إلى إعادة إرسالها بصيغتها الخام لتسمح بتقييم عدة طرائق معالجة أولية على نحو ملائم. إلا أنه أُشير إلى أن التواصل بين أولئك الذين يملكون البيانات وأولئك الذين أنتجوها أمر ضروري بسبب إمكان حصول تفسير خاطئ للنتائج بناء على سوء فهم لأغراض التجربة<sup>(19)</sup>. وتوجد اليوم تحليلات وأدوات تصنيف متعددة للبيانات في قيد الاستعمال والتطوير لكل من الأغراض التجارية والأكاديمية.

وإضافة إلى حلول المعلوماتية الحيوية التي تتضمن خوارزميات حاسوبية، جرى ويجري تطوير أدوات إظهار للبيانات للسماح بالتعامل مع مجموعات كبيرة منها على نحو يمكن من تحليلها بالعين المجردة. ويمكن لهذه الأدوات أن تساعد على اختصار مجموعات البيانات لتسهيل معالجتها حاسوبياً أو يمكن استعمالها في عملية تكرارية مع أدوات معلوماتية حيوية لتأكيد النتائج وفقاً للمبين في الشكل<sup>(27)</sup> 2-21. في هذا المثال، تُفحص جودة البيانات الأولية، وتُحذف كل الأطياف التي يتبين أنها ذات تيار أيونات كلي منخفض، على سبيل المثال. ثم تُرسل مجموعة البيانات برمتها، التي تتألف من جميع الأطياف من جميع المرضى، إلى أداة إظهار ويجري تولينها تبعاً لمجموعات الأمراض. وباستعمال أداة الإظهار، يُنتقى بعض المناطق التي تُبدي خصائص مميزة من خلال الفحص البصري للبيانات في الأبعاد الثلاثة: الشدة وقيمة نسبة الكتلة إلى الشحنة ومجموعة المرض. وتُختار تلك المناطق بعدئذ وتُدخل في خوارزميات حاسوبية لانتقاء القيم المميزة الإفرادية. وتؤكد تلك القيم بعدئذ بفحص الأطياف الإفرادية من كل من المجموعتين المريضة والطبيعية. وتضمن هذه العملية وجود نمط مميز، لا تشويه مصطنع، وقد كانت ذات قيمة كبيرة في دراسات من الصعب فيها العثور على الأنماط المميزة باستعمال أدوات المعلوماتية الحيوية أو حيث يمكن أن يحصل وصف للأخطاء والضجيج بدلاً من الأنماط نفسها.

وكان التطور التالي في دراسة البروتيوم بصفته أداة تشخيص هو تحديد مبدأ الاختبار. وكجزء من هذا العمل، تطلب مصدر بيتايدات التشخيص إعادة النظر فيه. فقد أُثرت



تساؤلات أساسية: لماذا يمكن لمصدر صغير بهذا القدر سابق للورم في مرحلته الأولى أن يوفر كمية كافية في الدم لقياس الكتلة الطيفي، ولماذا لا تُطرح البيبتايدات الصغيرة في البول بسرعة كسرعة تراكمها؟ يكمن الجواب في اكتشاف أن شظايا البروتين التشخيصي والبيبتايدات تبدو مقترنة بروتينات حاملة كبيرة ووفيرة من مثل الألبومين<sup>(20)</sup>. وفي هذه المقالة، يحصل المؤلفون على الألبومين من المصل ويغسلونه، ثم يجعلون البيبتايدات تنفصل عن الألبومين باستعمال 50% من نتريل الأسيتون (Acetonitrile). وبعد فصل استبعاداً حجمي على أساس 30 كتلة وزنية وسطية (30 Mw)، فُحصت البيبتايدات بمقياس الكتلة الطيفي. وما وُجد هو عدد كبير من البيبتايدات المنخفضة الوزن الجزئي التي كانت مقترنة بالألبومين. ويُنَّ تحديد بعض تلك البيبتايدات أنها على صلة بسرطانات من مثل P53 و BRCA1&2. واقترح أن طول نصف العمر للألبومين (19 يوماً) عمل بصفته جزيئاً مركّزاً وواقياً يحمل البيبتايدات ويمنع طرحها عبر الكلتيين<sup>(21)</sup>.



الشكل 21-2: إظهار البيانات بوصفه مساعداً على تحليلها (من: D. Johann et al., *Ann NY Acad Sci* 1022, 299, 2004).

وأدى هذا الاكتشاف إلى إغناء للألبومين في دراسة البروتينوم، وهذا مناقض لما كان سابقاً. فقد قامت الشركة بركينز إلمر (PerkinElmer) بالتعاون مع الشركة فيفا ساينسس (Viva Sciences) ([www.perkinelmer.com](http://www.perkinelmer.com)) مؤخراً بالتسويق التجاري لطريقة إغناء واسات حيوية باستعمال مبدأ التقاط الألبومين. وقد استُملت تلك الطريقة

باعتبارها أداة اكتشاف في صيغة 96 ثقباً تشتمل على النقاط الألبومين، وشطف وتفكيك البيبتايدات من الألبومين، والنقاط وتركيز على طبق من النوع C18 Zip، وترسيب مباشر على أطباق من الشركة بركيناملوز تُستعمل مرة واحدة بغية قراءتها بواسطة جهاز MALDI. وقد نُشرت مقالة<sup>(25)</sup> عن تقييم استعمال الطريقة في اكتشاف أنماط مميزة تخص مرض ألزهايمر، وأنماط لتشخيص سرطان المبيض<sup>(26)</sup>. ويتصف الجهاز بميز عالٍ إضافة إلى المقدرة على توسيع الاكتشاف. وتلك الخواص يجب أن تمكّن من إجراء دراسات تحقّق واسعة سوف تكون ضرورية لإقرار أنماط تشخيص المرض. ويُتوقّع أن يكون مدى تلك الدراسات واسعاً، ليس لإقناع المتشككين بسلامة الأنماط فحسب، بل لإقناع الهيئات التشريعية أن تلك الأنماط المميزة فعالة ويجب إقرارها بوصفها اختبارات تشخيصية.

وفي حين أن استعمال الأنماط البروتومية ذُكر على نطاق واسع، فإن ثمة شكلاً آخر لاستعمال البروتيوم في التشخيص، هو اكتشاف الواسمات الحيوية. فقد اقترح البعض أن تحديد الصلة بين واسمة التشخيص ووظيفتها في المرض هو خطوة ضرورية لإقرار استعمال الواسمة الحيوية في تشخيص المرض. وفي هذه الحالة، قد لا تؤدي طريقة البروتيوم إلى الاختبار نفسه بالضرورة، إلا أنه يمكن استعمالها منصة لاكتشاف واسمات حيوية أو مجموعة من الواسمات الحيوية التي يمكن أن تُستعمل لكشف ومراقبة المرض. ومن أمثلة هذه الطريقة عمل زانغ وزملاؤه<sup>(22)</sup> حيث اكتُشفت واسمات حيوية لسرطان المبيض باستعمال منصة سيفرجن البروتومية في استقصاء مرضى من عدة مراكز. والواسمات الحيوية الثلاث التي حُدّدت هي بروتين أبوليبو (Apolipoprotein A1) A1، وصيغة مبتورة من الترانسثيرتين (Transthyretin)، وشذفة مقصوفة من سلسلة تثبيط التريسين ألفا الثقيلة H4. وحسّنت إضافة مجموعة هذه الواسمات الحيوية الثلاث إلى البروتين CA125 حساسيته وتخصّصه في كشف المرض. وقد استُعملت طريقة مجموعة الواسمات الحيوية لأمراض من مثل المرض الدرقي طوال سنوات كثيرة، إلا أن استعمالها لأمراض متعددة الأسباب من مثل السرطان ما زال قيد الاستقصاء حالياً، وهو يستند نظرياً إلى أساس علمي.

وإضافة إلى التشخيص، مثلت إمكانية مراقبة معالجة وتقديم المرض استعمالاً مغرياً للتكنولوجيا البروتومية. فحقل الطب المشخصن يمثل حيزاً للتنبؤ باستجابة المريض للعلاج، وبذلك يوجّه الطبيب الذي يقوم بالمعالجة نحو إجراء المناسب بدلاً من الانتظار لرؤية استجابة المريض للعلاج<sup>(21)</sup>. وتمكّن أيضاً مراقبة تقدم المرض بتحليل التغيرات في أنماط الشخص البروتومية مع مرور الزمن والبحث عن تغيرات في نقاط معينة في

الأطياف، أو بعزل بروتينات الشخص وتحديدًا وقياسها في عينات متتالية. وهذا ما يحصل حالياً في طريقة بدائية لقياس الأجسام المضادة في الأمراض المعدية خلال فترة من الزمن، أو واسمات الأورام التي من مثل الـ CEA، في سرطانات مختارة، حيث يعطي التشخيص الأولي مستوى مرتفعاً يُراقب أثناء المعالجة بواسطة عينات متتالية. ويُعتبر قياس الكتلة الطيفي هاماً على وجه الخصوص في تمييز تعديلات ما بعد الترجمة التي تحصل أثناء المرض، وهذا صعب عموماً في التحليل المناعي. وقد استُقصيت<sup>(23)</sup> تركيبة من التقنيتين وتبين أنها توافر مزايا التنقية بتفاعل رابط يتبعه تمييز الفروق الدقيقة في الكينونات الرابطة بواسطة قياس الكتلة الطيفي.

**الجدول 21-1** إجراءات مقترحة للتطبيقات العيادية لتحديد الأنماط المميزة بواسطة قياس الكتلة الطيفي في طريقة مدة التحليق في الـ MALDI (اقتُبست من المرجع 24).

### 1. فيما قبل التحليل

- قِيم تحضيرات المريض الأمثلية.
- حدّد الإجراءات الأمثلية لجمع العينات ومعالجته.
- حلّل استقرار العينات.
- ضع معياراً لقبول العينات.

### 2. أثناء التحليل

- حضّر معايير للكتلة والميز وحساسية الكاشف.
- استعمل المقاييس الداخلية.
- أتمت تحضير العينات.
- استمثل الطرائق بحيث تعطي أكبر إشارات ممكنة للذرى موضوع الاهتمام.
- حدّد سلاسل الذرى موضوع الاهتمام.
- جهّز مواد معايرة للمكونات موضوع الاهتمام.
- مراقبة الجودة: حضّر / حدّد تركيزين على الأقل لمادة المقارنة.
- قِيم التكرارية (الدقة).
- قِيم حدود الكشف وخطيته.
- قِيم الفواصل المرجعية.
- قِيم التداخلات التي من مثل انحلال الدم وفرط شحوم الدم والفشل الكلوي والاستجابات الالتهابية الحادة.
- جهّز مواد أو برامج من أجل المقارنة الخارجية واختبارات الجودة لأدوات التحليل.

### 3. ما بعد التحليل

- حلل كل طيف لتحديد الذرى قبل تطبيق خوارزميات التشخيص.
- ضع معايير لقبول كل طيف بناء على خصائص الذروة.
- استعمل بيانات الذرى بدلاً من البيانات الخام أساساً للتحليل التشخيصي.
- التزم الحذر في تفسير الذرى ذات نسبة الكتلة إلى الشحنة التي هي أصغر من 1200.
- اختر الذرى ذات الشدات العالية والعينات المستقرة للتشخيص.
- اختر أعداداً متساوية تقريباً من الذرى التي تزداد شداتها وتنقص بوصفها مميزات تشخيصية.
- حين تحضير مجموعة تدريب للتشخيص، يجب تصنيف المرضى عيادياً بحذر.
- تعتمد صحة النتائج العيادية على عدم انتقاء المرضى وفقاً لقيود معينة.
- يجب أن يكون عدد عينات التدريب أكبر بعشر مرات على الأقل من عدد القيم المقاسة.
- في أي تطبيق عيادي، يجب استعمال مجموعة تدريب وخوارزمية ثابتتين للتحليل.
- يجب أن توافر التحليلات قيماً عددية.
- يجب تقييم الأداء التشخيصي بواسطة منحنيات روك ROC Curves لانتقاء الحدود.
- يجب إجراء تحليل حساسية للميز اللازم للأداء التشخيصي الدقيق.
- يجب أن تكون ثمة إجراءات مراقبة للجودة من أجل التحقق اليومي من أداء البرمجيات.

### 3. تحقيق الوعد

لقد فتحت تلك التكنولوجيات الجديدة إمكانات لاختبارات تشخيص أفضل لطيف واسع من الأمراض. إلا أن تحديات التحقق والإقرار كثيرة جداً. فالتحقق من أنماط قياس الكتلة الطيفي التشخيصية يتطلب إدماج منظومات وتكنولوجيات متنوعة كتنوع البروتيوم نفسه، والتحقق منها: مواد الكشف والكيمياء التي تقف وراءها، والمعالجات الروبوتية، ومعايير الكتلة الطيفية، والبرمجيات التشغيلية والتشخيصية، إضافة إلى الإجراءات العيادية التي تشتمل على تداول العينات ونقلها واستقرارها وكثير من العوامل الأخرى<sup>(24)</sup>.

وسوف تدفع قوة وإمكانات هذه التكنولوجيات الابتكار المستمر في حيز البروتيوم

والتحقق منه والتسويق النهائي له. وسوف يوفر وصول هذه التقنيات إلى المختبرات  
العيادية أدوات لتحقيق نتائج جيدة للمرضى.

### إقرار

يشكر المؤلف NCI/FDA موظفي برنامج البروتيوم العيادي السابق والحالي،  
وكذلك موظفي مختبر بروتيوم لدعمهم وسعة أفقهم.

إن مضمون هذه الورقة لا يعكس بالضرورة آراء دائرة الصحة والخدمات الإنسانية  
كما أن ذكر أية أسماء شركات تجارية أو منظمات، ولا يعني تزيينها من قبل الحكومة  
الأميركية. وقد تم تمويل هذا المشروع جزئياً أو كلياً بالأموال الفدرالية عبر المعهد الوطني  
للسرطان ومعاهد الصحة الوطنية.

### المراجع

1. G. Kohler, C. Milstein, Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity, *Nature* 256, 495 (1975).
2. N. L. Anderson and N. G. Anderson, The Human Plasma Proteome, *MCP* 1(11), 845-67, (2002).
3. E. S. Lander, L. M. Linton et al, International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the Human Genome, *Nature* 409(6822), 860-921, (2001).
4. Abbott, Proteomics, transcriptomics: what's in a name? *Nature* 202, 715-716, (1999).
5. L. Anderson, N. G. Anderson, High resolution two-dimensional electrophoresis of human plasma proteins, *Proc Natl Acad Sci USA* 74, 5421-5425 (1977).
6. M. R. Emmert-Buck, R. F. Bonner, P. D. Smith, R. F. Chauqui, Z. Zhuang, S. R. Goldstein, R. A. Weiss, L. A., Liotta, Laser capture microdissection, *Science* 274, 998-1001 (1996).
7. C. P. Paweletz, J. W. Gillespie, D. K. Ornstein, N. L. Simone, M. R. Brown, K. A. Cole, Q. H. Wang, J. Huang, N. Hu, T. T. Yipe, W. E. Rich, E. C. Kohn, W. M. Linehan, T. Weber, P. Taylor, M. R. Emmert-Buck, L. A. Liotta, E. F. Petricoin, Rapid Protein Display Profiling of Cancer Progression Directly from Human Tissue Using a Protein Biochip, *Drug Dev Research* 49, 34-42 (2000).
8. E. F. Petricoin, A. M. Ardekani, B. A. Hitt, P. J. Levine, V. A. Fusaro, S. M. Steinberg, G. B. Mills, C. Simone, D. A. Fishman, E. C. Kohn, L.

A. Liotta, Use of Proteomic Patterns in Serum to identify Ovarian Cancer, *Lancet* 359, 572-577 (2002).

9. E. F. Petricoin, D. K. Ornstein, C. P. Paweletz, A. Ardekani, P. S. Hackett, B. A. Hitt, A. Velasco, C. Trucco, L. Weigand, K. Wood, C. B. Simone, P. J. Levine, W. M. Linehan, M. R. Emmert-Buck, S. M. Steinberg, E. C. Kohn, Serum Proteomic Patterns for Detection of Prostate Cancer, *JNCI* 94, 1576-1578 (2002).

10. J. Li, Z. Zhang, J. Rosenzweig, Y. Y. Wang, D. W. Chan, Proteomics and bioinformatics approaches for identification of serum biomarkers to detect breast cancer *Clin Chem* 48, 1296-1304 (2002).

11. Y. Won, J. J. Song, T. W. Kang, J. J. Kim, B. D. Han, S. W. Lee, Pattern analysis of serum proteome distinguishes renal cell carcinoma from other urologic diseases and healthy persons, *Proteomics* 3, 2310-2316 (2003).

12. S. Bhattacharyya, E. R. Siegel, G. M. Petersen, S. T. Chari, L. J. Suva, R. S. Haun, Diagnosis of Pancreatic Cancer Using Serum Proteomic Profiling, *Neoplasia* 6, 674-686 (2004).

13. K. R. Kozak, W. A. Malaika, S. M. Pusey, F. Su, M. N. Luong, S. A. Luong, S. T. Reddy, R. Farias-Eisner, Identification of biomarkers for ovarian cancer using strong anion-exchange ProteinChips: Potential use in diagnosis and prognosis, *PNAS* 100, 12343-12348 (2003).

14. J. Marshall, P. Kupchak, W. Zhu, J. Yantha, T. Vrees, S. Furesz, K. Jaks, C. Smith, I. Kireeva, R. Zhang, M. Takahashi, E. Stanton, G. Jackowski, Processing of Serum Proteins Underlies the Mass Spectral Fingerprinting of Myocardial Infarction, *J Proteome Res* 2, 361-372 (2003).

15. K. A. Baggerly, J. S. Morris, K. R. Coombes, Reproducibility of SELDI-TOF protein patterns in serum: comparing datasets from different experiments, *Bioinformatics* 20, 777-785 (2004).

16. E. P. Diamandis, Analysis of Serum Proteomic Patterns for Early Cancer Diagnosis: Drawing Attention to Potential Problems, *JNCI* 96, 353-356 (2004).

17. T. P. Conrads, V. A. Fusaro, S. Ross, D. Johann, V. Rajapakse, B. A. Hitt, S. M. Steinberg, E. C. Kohn, D. A. Fishman, G. Whiteley, J. C. Barrett, L. A. Liotta, E. F. Petricoin, T. D. Veenstra, High-resolution serum proteomic features for ovarian cancer detection, *Endocrine Related Cancer* 11, 163-178 (2004).

18. K. A. Baggerly, J. S. Morris, J. Wang, D. Gold, L. C. Xiao, K. R.

Coombes, A comprehensive approach to the analysis of matrix-assisted laser desorption/ ionization-time of flight proteomics spectra from serum samples, *Proteomics* 3, 1667-1672 (2003)

19. L. A. Liotta, M. Lowenthal, A. Mehta, T. P. Conrads, T. D. Veenstra, D. A. Fishman, E. F. Petricoin, Importance of Communication Between Producers and Consumers of Publicly Available Experimental Data, *JNCI* 97, 310-314 (2005).

20. A. Mehta, S. Ross, M. S. Lowenthal, V. Fusaro, D. A. Fishman, E. F. Petricoin, L. A. Liotta, Biomarker amplification by serum carrier protein binding, *Disease Markers* 19, 1-10 (2003,2004).

21. L. A. Liotta, M. Ferrari, E. Petricoin, Written in Blood, *Nature* 425(6961), 905 (2003).

22. Z. Zhang, R. C. Base, Y. Yu, J. Li, L. J. Sokol, A. J. Rai, J. M. Rosenzweig, B. Cameron, Y. Y. Want, X. Y. Meng, A. Berchuck, C. Haaften-Day, N. F. Hacker, H. W. A. Bruijn, A.G.J. Zee, I. J. Jacobs, E. R. Fung, D. W. Chan, Three Biomarkers Identified from Serum Proteomic Analysis for the Detection of Early Stage Ovarian Cancer, *Cancer Res* 64, 5882-5890 (2004).

23. D. Nedelkov, R. W. Nelson, Surface plasmon resonance mass spectrometry: recent progress and outlooks, *Trends in Biotech* 21, 301-305 (2003).

24. G. L. Hortin, Can Mass Spectrometric Protein Profiling Meet Desired Standards of Clinical Laboratory Practice? *Clin Chem* 51, 3-5 (2005).

25. M. F. Lopez, A. Mikulsdís, S. Kuzdzal, A. Bennet. et al, High Resolution Serum Proteomic Profiling of Alzheimer Disease Samples Reveals Disease-Specific, Carrier-Protein-Bound Mass Signatures, *Clin Chem* 51(10), in press (2005).

26. M. S. Lowenthal, A. I. Mehta, K. Frogale, R. W. Bandle et al., Analysis of Albumin-Associated Peptides and Proteins from Ovarian Cancer Patients, *Clin Chem* 51(10), in press (2005).

27. D. J. Johann, M. D. McGuigan, A. R. Patel, S. Tomav, S. Ross, T. P. Conrads, T. D. Veenstra, D. A. Fishman, G. R. Whiteley, E. F. Petricoin, L. A. Liotta, Clinical Proteomics and Biomarker Discovery, *Ann NY Acad Sci* 1022, 295-305 (2004).

**الجزء V**  
**المعلوماتية الطبية**





## الفصل الثاني والعشرون

### تكنولوجيا المعلومات الطبية التطورات الأخيرة وتوجهات البحث

تشارلز لاغر<sup>(1)</sup>، وليام ب. لورد<sup>(1)</sup>، نيكولاس شبات<sup>(1)</sup>، ج. ديفيد شافر<sup>(1)</sup>، توماس  
فندلر<sup>(2)</sup>

شركة بحوث فيليبس<sup>(1)</sup>، برايركليف مينور، نيويورك، الولايات المتحدة  
شركة بحوث فيليبس<sup>(2)</sup>، هامبورغ، ألمانيا

Charles Lagor, William P. Lord, Nicolas W. Chbat, J. David Schaffer,  
Thomas Wendler  
*Philips Research, Briarcliff Manor, NY, USA;*  
*Philips Research, Hamburg, Germany*

#### ملخص

استُعملت تكنولوجيا المعلومات في مختلف التطبيقات الطبية خلال الأربعين سنة  
الماضية. وبرغم أن كثيراً من تطبيقات تكنولوجيا المعلومات ناضجة تقنياً بقدر كاف  
لاستعمالها، فإنها لا تزال غائبة عن المستشفيات. وفي هذا الفصل، سوف نقدم نظرة شاملة

إلى الوضع الحالي لتكنولوجيا المعلومات في الطب، إضافة إلى التوجهات المستقبلية التي نرى أن تكنولوجيا المعلومات سوف تتخذها. ومنهجيتنا في كتابة هذا الفصل هي النظر إلى تكنولوجيا المعلومات من وجهة نظر ثلاث مجموعات من المستعملين: الأطباء والباحثين والمرضى. ونظراً إلى أن الرعاية الصحية متأخرة عن الصناعات الأخرى من حيث اعتماد تكنولوجيا المعلومات، فإننا سوف نناقش أيضاً الصعوبات التي يجب تجاوزها.

## 1. تقديم

استعملت تكنولوجيا المعلومات في الرعاية الصحية أول مرة قبل 40 عاماً تقريباً. وكانت الفكرة حينئذ استعمال تلك التكنولوجيا لتحسين نتائج المرضى. ولم تتغير النظرة منذئذ. وفي النهاية، فإن أي محاولة تشتمل على تكنولوجيا المعلومات، سواء أكانت تطوير برنامج لمساعدة الأطباء على اختيار أفضل مضاد حيوي للمريض، أم تصميم صفحة وب لمعلومات الرعاية الصحية، سوف تكون موجهة نحو تلك الرؤية.

لكن تطبيق تكنولوجيا المعلومات في البيئات العيادية لم يكن عملاً سهلاً البتة. فلا ثبات مزاي تكنولوجيا المعلومات يجب جمع كتلة حرجة من بيانات المرضى أولاً. ومعظم المستشفيات لم تقبل القيام باستشارة في منظومة معلومات بدا مردوده غير مؤكد. وقاوم الأطباء دخول تكنولوجيا المعلومات إلى الأجنحة، لأنهم لم يروا قيمة فيها، ولأنهم شعروا أنها يمكن أن تعيق عملهم. ومن الناحية التقنية، كان من الصعب نمذجة المعلومات والمعارف الطبية بغية تفسيرها بحيث تفهمها الحواسيب. فالمعلومات الطبية تكون غامضة وملتبسة أحياناً، والمعارف الطبية ليست كاملة من ناحية، وهي تتوسع على نحو هائل من الناحية الأخرى.

وبرغم الصعوبات التي واجهتها تكنولوجيا المعلومات في الطب، انبثق تخصص جديد بحلول سبعينات القرن العشرين، هو المعلوماتية الطبية. ودُرس في هذا التخصص تخزين بيانات المرضى واستعادتها ومعالجتها لمصلحة حل المسائل العيادية واتخاذ القرار إزاءها. وكان بطبيعته متعدد الاختصاصات، ويستعمل مبادئ من حقول أخرى من مثل علم الحاسوب وعلم الاجتماع والعلوم العيادية. واستمرت المعلوماتية العيادية بالتوسع السريع. وفي السنوات الأخيرة، ظهر مصطلح «معلوماتية الرعاية الصحية» ليشتمل على تخصصات مثل معلوماتية طب الأسنان والمعلوماتية الدوائية ومعلوماتية التمريض ومعلوماتية الصحة العامة. وحتى إنه أُدخل عليه مزيد من التعديل فأصبح «معلوماتية الرعاية الصحية الحيوية» ومن ثم المعلوماتية الحيوية (انظر الفصل 26).

ومن خلال جهود الباحثين المستمرة في هذا الحيز، ثمة إدراك متزايد اليوم لأهمية تكنولوجيا المعلومات في حل بعض مشكلات الرعاية الصحية الرئيسية الراهنة. فكثير من الأحداث السيئة التي تحصل في المستشفيات مثلاً يمكن أن تُدرأ بمساعدة الحواسيب<sup>(1)</sup>. والحواسيب يمكن أن تساعد على الحفاظ على المستوى العالي للرعاية الصحية بتكاليف منخفضة. وهذا هام على وجه الخصوص في مجتمع متزايد الشيخوخة سوف يضع أعباء إضافية على الموارد الصحية الحالية. وأدركت أهمية تكنولوجيا المعلومات الطبية في المستوى السياسي أيضاً. فقد أحدثت حكومة الولايات المتحدة منصباً جديداً في عام 2004 هو المنسق القومي للمعلومات الصحية<sup>(2)</sup> (National Health Information Coordinator). والطموح هو توفير سجلات صحية إلكترونية لمعظم الأميركيين خلال العقد القادم. وضمن نفس الإطار الزمني، تأمل الخدمة الصحية الوطنية في بريطانيا بتوفير تكنولوجيا المعلومات على المستوى الوطني لأكثر من 30 ألف طبيب عام 300 ومستشفى<sup>(3)</sup>.

وفي هذا الفصل، سوف نقدم نظرة شاملة واسعة إلى تكنولوجيا المعلومات الطبية. وسوف نصف التطورات والتوجهات الأخيرة في حيزات معينة ونضعها في سياقها التاريخي. وغرضنا هو تبيان التنوع الكبير لتكنولوجيا المعلومات الطبية والإمكانات الهائلة التي تنطوي عليها.

## 2. حيزات البحث

نناقش في هذا المقطع الحيزات المختلفة للبحث والتطوير في المعلوماتية الطبية. وقد صنّفنا تلك الحيزات تبعاً للمستعمل الرئيسي لكل منها. وعرفنا ثلاثة مستعملين: الأطباء والباحثين والمرضى، مع علمنا بأن ثمة مستعملين آخرين، مثل الإداريين والقائمين على المكتبات. يُضاف إلى ذلك أننا ندرك أنه يمكن أن يكون ثمة عدة مستعملين ضمن الحيز الواحد. على سبيل المثال، ليس سجل المريض الإلكتروني هاماً للطبيب فقط، بل هو هام للمرضى والإداريين أيضاً. لكن نظراً إلى اتساع الحقل، فقد حاولنا تقديم تصنيف أكثر عمومية.

### 1.2 الحيزات الموجهة إلى الأطباء في العيادات

#### 1.1.2 سجل المريض الإلكتروني

يعتمد التنفيذ الناجح لكثير من حلول تكنولوجيا المعلومات في الطب على بنيتها التحتية الموجودة، ومن ذلك منظومة المعلومات الإدارية، وحتى أفضل من ذلك

سجل المريض إلكتروني (EPR) (Electronic Patient Record). إن الـ EPR هو مستودع لبيانات مخزونة إلكترونياً تخص الحالة الصحية للمريض ورعايته الصحية<sup>(4)</sup>. ومن مرادفات هذه التسمية «السجل الطبي الإلكتروني» EMR، و«السجل الصحي الإلكتروني» (Electronic Health Record) EHR، و«سجل المريض الحاسوبي Computer-based Patient Record». ويمكن لمنظومة سجل المريض الإلكتروني أن توافر وظائف لتحسين جودة وكفاءة تقديم الرعاية الصحية. ومن أمثلة ذلك القيام بالتذكيرات والتنبيهات، أو توفير الوصول إلى عدد من الأطباء العيادات في نفس الوقت، أو الربط بين مصادر المعرفة وبيانات المرضى. إن السجلات الطبية القائمة على الورق تفتقر إلى هذه الوظائف.

وبرغم أن بضعة مراكز طبية طليعية أثبتت كيف يمكن للحواسيب أن تدعم الرعاية الصحية، فإن معظم المستشفيات متحفظة في اعتماد الـ EPR في بيئاتها العيادية الطبية<sup>(5)</sup>. وقد ثبت أن البيئة العيادية الطبية هي مكان شديد الصعوبة في تنفيذ حلول تكنولوجيا المعلومات. فالأطباء في العيادات يقاومون تكنولوجيا المعلومات لأنهم يشعرون أن الحواسيب تشوش أنماط عملهم ولا تفيدهم فيه. وتستبعد مجالس الإدارة حلول تكنولوجيا المعلومات الطبية العيادية لأنها لا تستطيع أن ترى أي مردود من الاستثمار فيها. ونظراً إلى الصعوبات في تنفيذ تكنولوجيا المعلومات في الصناعة الصحية، فإنه ليس من المفاجئ أن يكون أقل من 20% من مستشفيات الولايات المتحدة قد أنشأت منظومات EPR، و9.6% منها فقط أنشأت منظومة لإدخال تعليمات الأطباء حاسوبياً<sup>(6)</sup> (CPOE) (Computerized Physician Order Entry).

ومع ذلك ثمة سبب جيد للاعتقاد بأن عدد المستشفيات التي تقتني سجلات إلكترونية للمرضى سوف يزداد خلال العقد القادم. فالمستشفيات تواجه تحديات كبرى، مثل تقليص الأحداث الطبية السيئة التي يمكن درؤها، وتحقيق مستوى عالٍ من الرعاية الصحية بتكلفة منخفضة، وإدارة المقادير المتزايدة من بيانات المرضى. إنه لمن الصعب تخيّل إمكان تجاوز هذه المشكلات من دون سجلات المرضى الإلكترونية. وإضافة إلى الدوافع الداخلية لاعتماد تكنولوجيا المعلومات، ثمة أيضاً حوافز خارج المستشفى. ففي الولايات المتحدة مثلاً، تطلب الهيئات التي توافر للعاملين فيها تأميناً صحياً - ومنها مجموعة ليفرودغ (Leapfrog Group) (وهي ائتلاف الخمسة شركة التي تصنفها مجلة فورتشن (Fortune) في المقدمة، وغيرها من الشركات التي تقدم للعاملين لديها

تكاليف المعالجة الطبية) أو اللجنة المشتركة للترخيص لمؤسسات الرعاية الطبية (Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations) (وهي مؤسسة لاربحية تضع المقاييس التي تقيس جودة الرعاية الصحية) - من المستشفيات اعتماد تكنولوجيا المعلومات. يُضاف إلى ذلك أن حكومة الولايات المتحدة ملتزمة بقوة ببناء بنية تحتية وطنية للمعلومات الصحية<sup>(2)</sup>.

### 2.1.2 دعم اتخاذ القرار الطبي

إن أحد حيزّات الاهتمام الرئيسية لبحوث المعلوماتية الطبية هو دعم اتخاذ القرار الطبي. إلا أن خزن البيانات العيادية بصيغة إلكترونية بدلاً من الصيغة الورقية وحده لا يسوّغ حوسبة السجل الطبي. فإحدى القيم الكبرى للبيانات المخزونة إلكترونياً تأتي أنها تمكن الطبيب في العيادة من دعم اتخاذ القرار الطبي، أي مساعدة الأطباء في العيادة على اتخاذ الاختيارات الصائبة وتجنب الأخطاء. وثمة مناقشة تفصيلية لمنظومات دعم اتخاذ القرار الطبي في الفصل 25.

### 3.1.2 إدارة العمل

تستدعي التغيرات السريعة في منظومة الرعاية الصحية، مثل تقليص النفقات وازدياد متطلبات رفع مستوى جودة الخدمات، حلولاً تساعد على تداول البيانات وتحسّن تنظيم العمل. وأصبح استمثال وأتمّة العمليات، والاستعمال الأمثل لجميع أنواع الموارد، ضروريين لتحقيق الأهداف الطبية والتجارية لمؤسسات الرعاية الصحي. وتكنولوجيا منظومات المعلومات هي إحدى السبل لتنظيم الخدمة على نحو أعلى كفاءة وجعلها أفضل جودة. فأحد الأهداف المعتادة في قسم الأشعة مثلاً هو الاستعمال الأكفأ لتجهيزات التصوير (تحقيق ناتج أعلى)، وفي نفس الوقت تحسين مؤشرات الأداء الأساسية، مثل مدة إعداد التقرير وإرساله إلى الطبيب صاحب الإحالة.

وإدارة سير العمل هي تكنولوجيا<sup>(7)</sup> تمكّن الهيئات الصحية، مثل المستشفيات، من أتمّة أجزاء من الأعمال الطبية اليومية المتكررة اعتماداً على نماذج للمؤسسات والعمليات التي تقوم عليها. وتوضع تلك النماذج المباشرة، المصممة تبعاً لاحتياجات وسياسات المؤسسة، في قواعد بيانات إدارية منفصلة. وتُستدعى ويُعمل بها في وقت تنفيذ برنامج إدارة سير العمل. وهذا البرنامج يجب أن يكون مضمناً في البنية التحتية لمنظومة المعلومات<sup>(8)</sup>.

إن ثمة عدداً من التحديات البحثية في إدارة سير العمل. فثمة حاجة مثلاً إلى مزيد من الاستقصاء لكيفية إدماج برامج إدارة سير العمل ضمن بيئة بنية تكنولوجيا المعلومات التحتية للرعاية الصحية القائمة على البيانات. ومن الناحية المنهجية، علينا أن نفهم كيفية تصميم مبادئ إدارة سير العمل التي تخدم عمليات منظمة جيدة التعريف (ومثالها هو فحص بالأشعة السينية مطلوب سابقاً)، إضافة إلى المعالجة المرنة للحالات الطارئة (مثل حالات الإسعاف). إن برامج إدارة سير العمل، بوصفها تكنولوجيا أساسية ونوى لحلول إدارة سير العمل، متوافرة تجارياً من عدد من البائعين.

#### 4.1.2 معالجة اللغة الطبيعية

وفقاً لما أشرنا إليه في المقطع 2.1.2، تكمن القيمة الكبرى للبيانات الإلكترونية في أنها تمكن من دعم اتخاذ القرار العيادي الطبي. ولكي تقدم الحواسيب دعماً لاتخاذ القرار، يجب أن تكون قادرة على «فهم» البيانات العيادية الطبية. ولا تمثل البيانات العددية، مثل نتائج الفحوص المختبرية، مشكلة للحواسيب، لأنها تنطوي على معنى مباشر محدد. فمثلاً، يمكن القول أن دخلاً قيمته أكبر من 5.2 يشير إلى مستوى بوتاسيوم أعلى من الحيز الطبيعي. أما البيانات النصية، فتمثل تحدياً للحواسيب، لأنه لا يكون للكلمة معنى محدد إلا ضمن سياق الكلمات الأخرى فقط. انظر مثلاً في معنى الكلمة «باردة» في الجملتين الآتيتين:

«مشاعر المريض باردة». و«يد المريض باردة».

من الواضح أن معنى الكلمة «باردة» في الجملتين مختلف بالنسبة إلى البشر. ومع أن فهم تلك الكلمة يبدو بسيطاً لنا، فإنه شديد الصعوبة لبرنامج في حاسوب.

ونظراً إلى تعقيد برمجة الحواسيب لجعلها تفهم لغة البشر، انبثق تخصص علمي هو اللسانيات الحاسوبية الذي تُستقصى فيه اللغات الطبيعية من المنظور الحاسوبي. وأحد التخصصات الفرعية في حقل اللسانيات الحاسوبية هو معالجة اللغات الطبيعية، وهو تخصص يتعامل مع معالجة وتداول اللغة الطبيعية. وفي هذا الفصل، سوف نستعمل عبارة معالجة اللغات الطبيعية في سياق فهم اللغة الطبيعية، برغم أن معالجة اللغة الطبيعية تنطوي على مواضيع أخرى أيضاً من مثل توليد اللغة الطبيعية.

نُشرت أولى المقالات المحكّمة عن تطبيقات معالجة اللغة الطبيعية في الطب في أواخر سبعينات القرن العشرين. وكان الغرض الرئيسي من معالجة اللغة الطبيعية في الطب (وما زال) استخلاص مفاهيم طبية من تقارير نصية مخزونة إلكترونياً. في البداية، تركّزت بحوث معالجة اللغة الطبيعية في الطب الشعاعي<sup>(9)(10)</sup>، لأن تقارير هذا التخصص كانت مهيكلّة واحتوت على مفردات معرّفة تماماً. وفي نفس الوقت، كان الطب الشعاعي معقداً بقدر يعطي قيمة لدعم اتخاذ القرار الطبي وبحوثه. وبيّنت تلك البحوث أن تطبيقات معالجة اللغة الطبيعية كانت دقيقة كالأطباء في استخلاص مفاهيم طبية<sup>(11)</sup>. وفي السنوات الأخيرة، توسعت معالجة اللغة الطبيعية لتغطي مشكلات عيادية طبية أخرى. على سبيل المثال، وفي حيز الاستطلاع الحيوي، طُبِّقت معالجة اللغة الطبيعية أثناء الألعاب الأولمبية الشتوية في عام 2002 في مدينة سولت ليك في يوتا [في الولايات المتحدة] لمراقبة ظهور أمراض معينة نتيجة لهجوم إرهابي محتمل بأسلحة جرثومية<sup>(12)</sup>. ومن التطبيقات الأخرى أيضاً استعمال معالجة اللغة الطبيعية في كشف عواقب وصفات الدواء الخاطئة<sup>(13)</sup>، خاصة في تقارير إخراج المرضى من المستشفى وانتهاء المعالجة<sup>(14)</sup>.

واستُغلت إمكانات معالجة اللغة الطبيعية في الصناعة أيضاً. ونحن نتوقع أن ازدياد منتجات معالجة اللغة الطبيعية المتوافرة تجارياً سوف يسرّع توافر منتجات تكنولوجيا المعلومات الطبية الأخرى، خاصة تطبيقات دعم اتخاذ القرار الطبي.

## 5.1.2 استعمال تكنولوجيا المعلومات في التصوير

تعتبر تكنولوجيا المعلومات جزءاً لا يتجزأ من أنماط التصوير المقطعي المحوسبة. لكننا سوف نهتم في هذا المقطع باستعمال تكنولوجيا المعلومات لمساعدة الأطباء على تفسير الصور المختلفة. في السنوات العشرين الماضية، جرى تطوير كشف الآثار المشتبه فيها في الصور بمساعدة الحاسوب وذلك لتحسين الحساسية (المعدل الإيجابي الحقيقي) والاختصاص (المعدل السلبي الحقيقي) لدى الأطباء. وانتشر الكشف بمساعدة الحاسوب في حيزّات مختلفة، من مثل كشف العقيدات الرئوية في الصور الشعاعية، أو كشف أم الدم داخل القحف في صور الأوعية بالرنين المغناطيسي. لكن ما زال من الضروري إثبات مزايا الكشف بمساعدة الحاسوب، مثل تحديد السرطانات في مراحلها المبكرة أو تقليل عدد الخزعات. إن التحسين المستمر لدقة الكشف بمساعدة الحاسوب سوف يمكّن من تشخيص الإصابات الظاهرة في الصور. ويغطي الفصل 24 الكشف والتشخيص بمساعدة الحاسوب في حيزّ كشف العقيدات الرئوية.



## 2.2 حيّزات موجهة للباحثين

### 1.2.2 التنقيب في البيانات

تنتج عن الممارسات الطبية المحوسبة الحديثة كميات كبيرة من البيانات، في الدول المتقدمة على الأقل، لكننا سوف نستبعد هنا المقادير المتزايدة من البيانات الحيوية الجزيئية التي تمثل موضع المعلوماتية الحيوية (انظر الفصل 26). ويُعتقد أن تلك البيانات تحتوي (أو تخفي ضمنها) أنماطاً ثمينة يمكن أن تحسّن تقديم الرعاية الصحية إذا أمكن كشفها. وقد أدى ذلك (وغيره من الحيّزات التي تشهد انفجاراً مماثلاً في البيانات) إلى ظهور حقل اكتشاف المعرفة من البيانات (Knowledge Discovery From Data) (KDD) منذ بدايات تسعينات القرن العشرين<sup>(15)</sup>.

تتضمن خطوات التنقيب في البيانات الطبية عادة الآتي: (1) تحديد المشكلة (السؤال) ومجموعة البيانات التي سوف تُدرس. (2) استخراج البيانات وتنظيفها. (3) تحليلات استقصائية. (4) اكتشاف الأنماط والمعرفة. ويمكن اعتبار ذلك توليداً لفرضية. وإذا وُجد أن المكتشفات جديدة وهامة، وجب حينئذ النظر في (5) إجراء اختبار تحقّق من المكتشفات أو اختبار الفرضية.

يناقش سيوز ومور (Cios and Moore) بإسهاب الطبيعة الفريدة للبيانات الطبية والمسائل التي تظهر حين محاولة التنقيب فيها<sup>(16)</sup>. فالبيانات الطبية كبيرة الحجم وغير متجانسة، وهي تتضمن قيماً عددية، من مثل نتائج الفحوص المخبرية؛ وقيماً تصنيفية، من مثل التشخيصات، وإشارات تخطيط كهرباء القلب، مثلاً؛ والصور والبنى؛ وربما على الأرجح نصوصاً غير مهيكلة كملاحظات الأطباء. لذا يجب عدم الاستهانة بأهمية وصعوبة خطوة تجميع البيانات وتنظيفها. وتنطوي الصور على تحديات تخصها، وهي موضوع بحث مكثف في الكشف والتشخيص بمساعدة الحاسوب (انظر الفصل 24). ومن التحديات الأخرى في التنقيب في البيانات الطبية أن معظم تلك البيانات تُجمّع بغرض رعاية المريض، لا للتنقيب فيها حصراً. وتنتج عن ذلك قضايا كبرى، من مثل ضياع البيانات، إلا أن ما هو أشد صعوبة هو الاستنتاج الإحصائي: ما هي مجموعة المرضى أو المواقع الطبية التي تمثلها العينة؟

ويتضمن التحليل الاستقصائي عادة إحصائيات، مثل المتوسطات والتغيرات وحيز المتغيرات المختلفة، على الأقل. وتتضمن تحليلات أخرى تحليل العوامل أو

المكونات الرئيسية التي يمكن أن تقلص عدد المتغيرات موضوع الاهتمام. ويُستعمل التجميع في مجموعات أيضاً لتكوين فكرة عن كيفية توزُّع العينات. ويُستعمل الإظهار البياني لاستغلال المقدرة التمييزية للعين البشرية التي تجعل الأنماط قابلة للفهم.

واستُعملت أيضاً خوارزميات تعرَّف أشكال متقدمة من الإحصاء، وخوارزميات تعلُّم الآلة بكثافة. ومن أبسط الاختبارات التي استُعملت للجمع [بين البيانات] جداول الاحتمالات واختبار مربع كاي. وتُستعمل في التعلُّم تحت الإشراف مجموعة معينة من الأمثلة ذات التصنيف الصحيح بغية اشتقاق نماذج تنبئية. ومن التقنيات الشائعة في ذلك الشبكات العصبونية الصناعية (Artificial Neural Networks)، وشجرات القرار (Decision Trees)، والبرمجة الجينية (Genetic Programming)، والمصنِّفات البايزيانية (Bayesian Classifiers)، ومصنِّفات الجار الأقرب (Nearest Neighbor Classifiers)، والزمر الضبابية والحشنة (Fuzzy and Rough Sets)، وخوارزميات الاستقراء القواعدي (Rule-induction Algorithms). والخطوة التالية التي تأتي بعد مهمة التصنيف هي مهمة الاسترجاع التي لا تكون فيها النتيجة التي سوف يُتنبأ بها عضواً في المجموعة، بل قيمة عددية. وثمة طريقة أخرى تسعى إلى اشتقاق نموذج سببي، عادة على شكل شبكة بايزيانية. وتُطبَّق هذه النماذج غالباً على مهمة التنبؤ بنتيجة مداخله معينة. وثمة تطبيقات واضحة لهذه النماذج في منظومات دعم اتخاذ القرار العيادي الطبي (انظر الفصل 25).

ويتضمن تحقُّق صحة أنماط أو نماذج مكتشفة غالباً استعمال مجموعة بيانات مستقلة يُفترض أنها تمثل نفس العينة الإحصائية كبيانات التعلُّم الأصلية. حتى إن ثمة طريقة أكثر وثوقية (لكنها أعلى كثيراً) تتضمن تجربة عيادية طبية متوقعة.

وسوف يستمر استعمال التنقيب في البيانات الطبية على نحو كثيف مع ازدياد مقادير ونوعيات البيانات الطبية الإلكترونية. ونحن متفائلون بأن مسائل الأمن والخصوصية سوف تكون موضوع بحث، مع أن الأوضاع الراهنة توحى بالعكس. وسوف تساعد المصطلحات والمعايير تلك المساعي كثيراً.

## 2.2.2 المعلوماتية الحيوية

من المعروف على نطاق واسع أن السنوات العشرين السابقة قد أدت إلى حقبة جديدة من علم الأحياء الجزيئية. وكان رسم مخطط الجينوم البشري خطوة أولى فقط. فقد تحققت

تكنولوجيا قياس جديدة، من مثل مصفوفات الجينات المكروية وقياس الكتلة الطيفي، وطُبِّقت على البروتينات، وذلك بواسطة خوارزميات جديدة بغية فهم كل جوانب هذه البيانات الجديدة. وثمة تفاعل كبير بأن هذه الطرائق سوف تُطبَّق قريباً في الطب العيادي لتعطينا أداة جديدة في مواجهة معظم أمراضنا، مثل السرطان والاضطرابات المناعية والتنكسية العصبية. ونظراً إلى أهمية المعلوماتية الحيوية ضمن الآفاق الجديدة لتكنولوجيا الرعاية الصحية، ثمة مناقشة لها في فصل مستقل (انظر الفصل 26).

### 3.2.2 تكنولوجيا الشبكات الحاسوبية

الشبكة هي نوع من منظومة الحواسيب الموزعة. وهي تمكّن من التشارك في موارد حاسوبية مستقلة موزعة جغرافياً، ومن انتقائها وتجميعها بحسب الحاجة إليها، وتبعاً لتوافرها ومقدراتها وأدائها وتكاليفها ومتطلبات المستعمل من جودة للخدمة.

وقد كانت شبكات الحواسيب موضع الاهتمام الأول لدى الباحثين من حيث اكتشاف الطاقة الحاسوبية غير المستغلة، وتوزيع حمل المعالجة على كثير من الحواسيب، لتمكين العلميين من التصدي للمسائل الكبيرة على نحو أسرع. وقد تركّز الاهتمام الرئيسي في إمكان تجزئة المسائل الكبيرة إلى مسائل ذات حجوم ملائمة للحل ثم توزيعها على نحو موثوق على عدد من حواسيب الشبكة، وتعقبها وإعادة تجميع الحلول في النهاية.

ويسمى نوع آخر من الشبكات بشبكات البيانات (أو شبكات المعلومات). وهي تعتمد على نفس تكنولوجيا شبكات الحواسيب، لكنها تتطلب معايير إضافية للتعامل مع وسائط خزن بيانات متغيرة أو موزعة على نطاق واسع.

ونظراً إلى أن التطبيقات هي التي تحدد استعمال وتشكيل بنية الشبكة الملائمة، ليس ثمة في الواقع ببيان شبكي وحيد، بل ثمة أدوات وسيطة لإدارة الموارد المشتركة. وتبحث طبقة البرمجيات الوسيطة عن الموارد وتسجلها ثم توازن بين طلب الموارد المختلفة عبر الشبكة في محاولة لتلبية الاحتياجات المترامنة لكثير من المستعملين. وقد انبثقت في هذا الإطار معايير وبرمجيات وخدمات تجارية وأدوات برمجيات مفتوحة المصدر، جعلت تطبيقات شبكات الحواسيب والبيانات عملية.

ومن أمثلة التطبيقات الطبية القائمة على تكنولوجيا شبكات الحواسيب التصوير الوظيفي للدماغ، والتعقب التصويري للمادة الليفية البيضاء، وذلك بتصوير مناطق

الدماغ التي تكون نشطة أثناء مهام معينة وإظهار المسارات الواصلة بين تلك البنى الدماغية، وبيان العوامل المُمرضة<sup>(17)</sup>. وتعقب الليف الأبيض هو تقنية تصوير طبية غير مباشرة تقوم على تصوير موزون بالانتشار الذي يمكن من استخلاص المسارات الواصلة بين بنى الدماغ. ويمكن للمدة اللازمة لتنفيذ هذا العمل أن تساوي ساعات كثيرة من دون تكنولوجيا الشبكة. لذا، وبغية إدخال هذا التطبيق في العمل العيادي الطبي الروتيني، ثمة حاجة إلى زيادة كمية الناتج من دون تقليص جودة الحل. ويمكن تحقيق ذلك بالشبكة الحاسوبية والحواسيب المتوازية المتعددة.

ثمة مشروع يسمى معلوماتية السرطان الطبية الحيوية (Cancer Biomedical Informatics) (caBIG)، وهو مثال جيد لاستعمال شبكة البيانات بوصفها أداة بحث طبية قوية<sup>(18)</sup>. والهدف النهائي لهذا المشروع هو تكوين منصة تصل فيما بين كل مجموعات بحوث السرطان، وتوافر أدوات لاكتشاف المعرفة (التنقيب في البيانات) والتشارك في المعلومات. وتسعى عُنْد المشروع إلى فهم أصول الأمراض وتحسين تشخيص السرطان ومعالجته. وسوف تكون هذه المنصة مشتركة وقابلة للتوسيع ولإدماج أنواع البيانات المختلفة ودعم أدوات التحليل التي تعمل معاً أو بالتبادل. وسوف تمكن مجموعات البحث من الدخول إلى المخزونات الغنية من بيانات بحوث السرطان وتدعم الاستقصاءات الخاصة بها.

وثمة العشرات من البحوث الهامة والتطبيقات الطبية التجارية في حيز شبكات الحواسيب والبيانات. ومع ازدياد استعمال تكنولوجيا الشبكات، من المرجح أن نرى أيضاً انتقالاً إلى مقدّم خدمة التطبيقات (Application Service Provider) (ASP) القائم على نموذج الأعمال. وسوف تمكن هذه التجميعات التكنولوجية الصناعة الطبية التي تفتقر إلى المال من القيام بواجبها، وهو تقديم الرعاية الطبية، وليس تكنولوجيا المعلومات نفسها.

#### 4.2.2 النمذجة والمحاكاة

تُعَدُّ النمذجة والمحاكاة عنصرين هامين في تكنولوجيا المعلومات الطبية لأنها تمكنان من تعميق فهمنا للفيزيولوجيا، وتحسنان في النهاية النتائج العيادية.

وثمة فئات مختلفة من النمذجة. تتضمن النماذج «الميكانيكية» نماذج فيزيولوجية تُعرف أيضاً بالنماذج الطبية أو النماذج الحيوية الطبية، وذلك تبعاً لسياق استعمالها. وتُمثّل الآليات (الفيزيائية الحيوية، والكيميائية الحيوية، والفيزيولوجية)، التي تقوم عليها

المنظومات الفيزيولوجية والظروف الصحية، في النماذج رياضياتياً. وثمة فئات أخرى من النماذج، منها نموذج «الصندوق الأسود» الذي يستعمل بيانات دخل وخرج فقط من دون معلومات عن آلية العمل، و «الصندوق الرمادي»، والسببي، والعشوائي، والماركوفي (Markov)، ونموذج العناصر الصغيرة الحجم وغيرها. وغالباً ما يكون النموذج مركباً من أنواع مختلفة من فئات النماذج.

وتسعى فئات النمذجة المذكورة إلى وصف نقل أو تنظيم أو وظيفة واحدة أو أكثر من خصائص المنظومة الفيزيولوجية الآتية: الكيميائية والميكانيكية والكهربائية والانتشارية والحرارية والسوائلية والمائية وغيرها. لذا يمكن لهذه النماذج أن تتخذ صفات مختلفة: حركة دوائية، استقلالية، حركة دموية... إلخ، تبعاً للخاصية التي تجري نمذجتها. وهي تغطي جميع الحيزّات الطبية تقريباً، ومنها الأمراض الفيروسية، والأمراض المعدية، والأوبئة، والأمراض القلبية الرئوية، والجراحة العظمية، والأمراض العصبية، وأمراض الغدد الصماء، وأمراض العين، وكثير غيرها.

وتغطي تطبيقات النمذجة الفيزيولوجية الحيزّات الآتية:

• البحوث: وفيها تُصاغ وتُختبر فرضيات لتعميق المعرفة بالفيزيولوجيا والظروف الصحية البشرية.

• التعليم والتدريب: حيث يدرس ويختبر القائمون على الرعاية الصحية والمتدربون وطلاب الطب السيناريوهات الطبية وسيناريوهات الطوارئ المختلفة، ويقومون بإجراء محاكاة لها.

• التشخيص والتنبؤ الطبيان: حيث يجري التنبؤ بالظروف الفيزيولوجية المرضية بحيث يمكن اتخاذ الإجراءات الضرورية لإزائها، أو يجري توليد دعم لاتخاذ القرار يعطى إلى الطبيب في العيادة لمساعدته على التشخيص. وحيزّ التطبيق هذا نشط ويتضمن منظومات مراقبة طبية ذكية متطورة.

• الصناعة الطبية: لقد أصبحت النمذجة الفيزيولوجية خطوة أساسية على نحو متزايد في عملية التصميم الهندسي للأدوية، وفي صناعة التجهيزات والمنظومات الطبية أيضاً.

وأحد التطبيقات اللافتة الذي يكتسب زخماً هو حقل المحاكيات الجسدية البشرية

(التماثيل أو المانيكانات)، وهي نماذج شاملة لأجزاء من الفيزيولوجيا البشرية وما يتصل بها من الظروف الصحية. وهي تُستعمل في التعليم والتدريب والبحث في حيّزات الإنعاش القلبي الرئوي، وخطر الأطراف، وإدارة الأزمات، وتوجد إما على شكل برمجيات أو مضمنة في نموذج مجسم ذي حركات محدودة. ومن المنتجات المعروفة في هذا الحقل: محاكي الخدر الاستشاري (Anesthesia Simulator-Consultant) (ASC)، والبيئة الشاملة لمحاكاة خدر الأطراف (Comprehensive Anesthesia Simulation Environment) (CASE)، ومحاكي الإنعاش القلبي الرئوي (Cardiopulmonary Resuscitation) (CPR)، وغيرها.

ويتركز أحد الأعمال الأخيرة في النمذجة التكاملية التي تدمج فيها نماذج مختلفة. ويمكن لهذه النماذج أن تكون متكاملة أفقياً، أي إنها تتضمن أكثر من منظومة فيزيولوجية واحدة (منظومة قلبية وعائية مع المنظومة التنفسية مثلاً)، أو متكاملة عمودياً، أي إنها تتضمن العضو نفسه في المستويين النسيجي والجزيئي. وقد بدأت هذه النماذج مؤخراً بالاستفادة من حقول في الهندسة والرياضيات التطبيقية التي استمرت في النضج منذ أربعينات القرن العشرين، ومنها نظرية التحكم المغلقة الحلقة المتعددة المتغيرات، ومعالجة الإشارة، والمنظومات اللاخطية. والتعقيد الرياضي الذي تحقق في هذه الحقول ملائم للنمذجة المتعددة المنظومات التي يمكن أن تتعامل مع اللاخطية ومع موسطات متغيرة مع الزمن (ذات صلة بالعمر والظروف الصحية، على سبيل المثال). وتوافر هذه الأدوات الرياضية الجديدة صيغاً يمكن تطبيقها في مستويات مختلفة من الفيزيولوجيا، ولذا تكون سهلة الاستعمال في الإدماج العمودية. وهذا حقل بحث جديد واعد جداً في دفع النمذجة الفيزيولوجية إلى مستويات جديدة. وثمة عدة مجموعات بحث تعمل في هذا الحيز<sup>(19-21)</sup>. وثمة أيضاً مسعى دولي لوصف الكائن البشري كميّاً هو المشروع فيزيوم<sup>(22)</sup> (Physiome). يُضاف إلى ذلك تشكيلة هجينة من الأدوات المذكورة آنفاً مع أدوات استمثال والحوسبة المرنة للمسائل الصعبة، وذلك من أجل دفع النمذجة الفيزيولوجية إلى الأمام.

### 3.2 الحيزّات الموجهة إلى المرضى

#### 1.3.2 معلومات المستهلك الصحية

تُعتبر الحيزّات الموجهة إلى المرضى الأحدث زمنياً بين الحيزّات الرئيسية الثلاثة المناقشة في هذا الفصل. وهذا ليس مفاجئاً، لأن دور المرضى كان عادة محابداً في رعايتهم

الصحية الذاتية. فقد اعتُبرت المعرفة الطبية عصبية جداً على الفهم، ولذا كانت سلطة الطبيب مطلقة. لكن في العقود الماضية، غدا المجتمع أكثر وعياً للأمور الصحية، وأصبح المرضى يسعون بجد إلى أجوبة عن مشكلاتهم الصحية. ونتيجة لذلك، أخذوا باستعمال الخدمات الصحية الإلكترونية على نحو متزايد.

وأكثر أمثلة الخدمات الصحية الإلكترونية جلاء هي خدمة المعلومات الصحية المتاحة عبر الإنترنت. والناس يستعملون الإنترنت ليس للحصول على معلومات صحية تخصهم فقط، بل تخص أصدقاءهم وأفراد أسرهم أيضاً<sup>(23)</sup>. وفي البداية، كان ثمة قلق من أن الإنترنت يمكن أن تكون منصة لمعلومات يمكن أن تكون مضللة أو ضارة<sup>(24)</sup>، إلا أن ذلك القلق كان على الأرجح في غير محله. فثمة مواقع وب كثيرة، مثل الموقع (www.healthfinder.gov) أو الموقع www.Netwellness.org، اللذين يمكن للمرضى الاعتماد على جودة معلوماتها<sup>(25)</sup>. حتى إن المكتبة الوطنية للطب قامت بتطوير موقع يسمى بيت الجينيات المرجعي (Genetics Home Reference)<sup>(26)</sup> لمساعدة الناس على فهم الأمور الجينية. يُضاف إلى ذلك أن المرضى لا يجدون حرجاً في الاستعلام من مواقع من مثل موقع الطب العام [www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi) الموجه إلى المحترفين والباحثين في الرعاية الصحية.

لكن برغم الاستعمال المتزايد لمصادر المعلومات الصحية عبر الإنترنت، فإن أولئك الأرحح استفادة من خدمات من هذا النوع هم الأقل مقدرة على الوصول إليها<sup>(27-29)</sup>. فعوامل مثل التكلفة والموقع الجغرافي وسرعة نقل المعلومات على خط الاتصال والثقافة والأولويات الثقافية والخبرة باستعمال الحواسيب تُسهم في هذه المشكلة. وربما تفسر هذه العوامل سبب وجود الانقسام الرقمي القائم على العرق والثقافة والحالة الاجتماعية الاقتصادية بين المستفيدين من الرعاية الصحية الإلكترونية. لذا ثمة استقصاء لمكانيات مختلفة لردم الهوة الناجمة عن ذلك الانقسام الرقمي. وأحد أمثلة تلك التي تعالج فهم وتعزيز الثقافة الصحية<sup>(30)</sup>.

ومن الواضح أن الهدف المستقبلي هو جعل مصادر المعلومات الصحية متاحة لأكثر عدد ممكن من الناس. ومع ازدياد سرعة نقل المعلومات على خطوط اتصالات الإنترنت، يمكن لمخدمات الفيديو أن تحسّن صفحات الوب الصحية الحالية بمحتوى غني بالصوت والصورة. وسوف يتعرّف المرضى على نحو أفضل على أمراضهم، وربما سوف يكونون أكثر انغماساً في معالجة أنفسهم. وسوف تكون لهم علاقات عملية أفضل

مع أطبائهم. ونتيجة لذلك، سوف ينخفض عدد الفحوصات الطبية غير الضرورية، وعدد الأحداث الطبية المؤسفة.

### 2.3.2 تمكين المرضى

ثمة طرائق مختلفة يمكن للتكنولوجيا أن تعطي بها المرضى سيطرة أكبر على صحتهم. وقد ناقشنا في المقطع السابق كيف أن معلومات الرعاية الصحية يمكن أن تساعد المرضى على أن يكونوا أكثر انغماساً في معالجة أنفسهم. وسف نناقش في هذا المقطع إمكانات أخرى لتمكين المرضى.

أحد أمثلة أنواع التكنولوجيا المتمحورة حول المريض هو توفير معلومات في كشك الربو في مستشفى الأطفال في بوسطن<sup>(31)</sup>. فقد صُمم هذا الحاسوب، ذو شاشة اللمس ووسائط الصوت والصورة، لمساعدة الأبوبين على تقديم معلومات صحية عن أطفالهم الذين يعانون من الربو. وقد بيّن تقييم للمنظومة أن المعلومات التي يقدمها الأهل لم تكن دقيقة فقط، بل أكثر اكتمالاً من المعلومات التي يقدمها الأطباء<sup>(32)</sup>. وفي الأقسام المزدهمة، مثل أقسام الطوارئ والإسعاف على وجه الخصوص، فإن تلك الأكوشاك ذات قيمة كبيرة، لأنه غالباً ما لا يكون لدى الأطباء وقت كاف لإجراء مقابلة مفصلة مع الأهل، وينجم عن ذلك ضياع للمعلومات. لذا فإن الأكوشاك التي توافر إدخالاً لبيانات المرضى إلى الحاسوب دون مساعدة يمكن أن تصبح مشهداً شائعاً في المستقبل.

وثمة حيز آخر يمكن أن تكون فيه للمرضى سيطرة أكبر على بياناتهم هو السجل الصحي الشخصي (PHR) (Personal Health Record). والسجل الصحي الشخصي هو تطبيق في الوب يمكن للمرضى إدخال معلومات فيه عن تشخيصهم لحالاتهم، واستطبابتهم، وفحوصهم المخبرية، وغير ذلك من البيانات العيادية الطبية. وتوافر الجمعية الأميركية لإدارة المعلومات الصحية سجلاً صحياً شخصياً في الموقع [www.myphr.com](http://www.myphr.com). وثمة أيضاً مواقع تجارية، من مثل [www.webmd.com](http://www.webmd.com)، توافر سجلاً صحياً شخصياً مع أدوات إضافية لمساعدة المرضى على إدارة شؤونهم الصحية. إلا أن تقييماً لسجلات صحية شخصية مختلفة أُجري في عام 2002 يشير إلى أن تلك السجلات ما زالت محدودة الأداء<sup>(33)</sup>. وثمة نهج آخر يمكن أن يوفر للمرضى وصولاً مباشراً عبر الإنترنت إلى سجلاتهم الصحية الشخصية الإلكترونية. إلا أن الدراسات عن الكيفية التي يرى بها المرضى فائدة الوصول عبر الإنترنت إلى سجلاتهم الصحية الشخصية



الإلكترونية تعطي أدلة متناقضة<sup>(34)(35)</sup>. ومع ذلك، يبدو أن ثمة إجماعاً على ضرورة تقديم البيانات العيادية الطبية بطريقة تمكن المرضى من معرفة أحوالهم الصحية.

### 3.3.2 التواصل عن بُعد

والحيز الثالث الموجه إلى العموم الذي نرغب في مناقشته هو التواصل عن بُعد. إننا نستعمل هذا المصطلح الواسع للتعبير عن الوسائل الإلكترونية التي يمكن للمرضى بها تبادل معلومات عن أمور ذات صلة بصحتهم مع الآخرين. فمن مزايا التواصل الإلكتروني بخصوص الأمور الصحية عدم الحاجة إلى مغادرة المنزل (وهي صعبة على المعاقين خاصة)، والاستفسار عن مسائل حساسة سراً، والحصول على إجابات من أفراد ليس من الممكن الالتقاء بهم. خُذ مثلاً مريضاً يعاني من طنين مجهول المنشأ. بعد استبعاد جميع الأسباب الممكنة، قد يصل الطبيب إلى الحدود القصوى للمعرفة الطبية. وحينئذ، في مواجهة طنين الأذن المصنعي الذي يمكن أن يدوم مدى الحياة، ينضم المريض إلى مجموعة إخبار أعضاؤها يعانون من نفس المشكلة. ويُدرك أنه ليس الوحيد الذي يعاني من هذه المشكلة ويتعلم الكيفية التي تعايش بها الآخرون معها.

ويمكن للعلاقة بين المريض والطبيب أن تتعزز بتكنولوجيا التواصل الإلكتروني. فغالباً ما يكون الأطباء مشغولين إلى درجة أنه لا يكون لديهم متسع من الوقت للتواصل الكافي مع مرضاهم وجها لوجه. ونتيجة لذلك يشعر المرضى بأنهم مهملون. لذا فإن نمطاً من التواصل غير المباشر من مثل البريد الإلكتروني يمكن أن يحسّن كثيراً من التواصل بين المرضى والأطباء<sup>(36)(37)</sup>. ويمكن للأطباء الإجابة على البريد الإلكتروني في وقت هادئ من اليوم. إلا أن ثمة عدداً من جوانب القلق التي تحتاج إلى معالجة لأن البريد الإلكتروني أصبح طريقة شعبية جداً للتواصل. فالأطباء يتحملون أيضاً عبئاً كبيراً بالإجابة عن البريد الإلكتروني. لكن من الممكن لهم معالجة هذه المشكلة بتوفير خدمة البريد الإلكتروني عبر صفحة وب تحد من عدد الرسائل. ففي حالة الرسائل الطويلة، يمكن للصفحة أن تنصح المرضى بالقيام بالاستشارة عبر قنوات اتصال عادية من مثل الهاتف. وحينئذ، لا بد من معالجة مسألة التكاليف. فمن ناحية أولى، يصرف الأطباء وقتاً على الإجابة على الرسائل الإلكترونية. ومن ناحية أخرى، يمكن للاتصالات الإلكترونية أن تقلص عدد الزيارات إلى العيادة. وأخيراً، ثمة تساؤلات ذات صلة بخصوصية المرضى والحفاظ على سرية معلوماتهم العيادية الصحية، وبالجوانب الطبية القانونية.

وتشتمل طرائق التواصل عن بعد، التي تشابه زيارة الطبيب، على وسائط مسموعة ومرئية. وثمة طرائق مختلفة لاستعمال هذه الوسائط. وقد طور قسم الطب في مركز بوسطن الطبي منظومة اتصالات قائمة على الحاسوب وتوافر استشارات مؤتممة عبر الهاتف<sup>(38)</sup>. وقد استعملت المنظومة بنجاح لمراقبة المرضى المصابين بأمراض مزمنة، ولتشجيع تغيير السلوك الصحي. وفي جامعة كولومبيا بنيويورك، أنشئت منظومة نموذجية للاستطباب عن بعد لتدريب مرضى السكري<sup>(39)</sup>. وتوافر تلك المنظومة إمكانات لعقد مؤتمرات فيديو وإرسال بيانات مُحصَل شخصياً من قبل المريض عن مستوى السكر في الدم وضغط الدم لديه. وبرغم أن مفعول المنظومة من حيث رعاية السكريين ما زال قيد التقييم، فقد مُدِّد التمويل الأولي الذي دام أربع سنوات مدة أربع سنوات أخرى. ومن الطرائق الأخرى لنشر الاستطباب عن بُعد استعمال جهاز التلفزيون بدلاً من الحاسوب للمشاركة في المؤتمر الفيديوي. وتتبع شركة فيليبس هذا النهج في منظومة موتيفا (Motiva) التي صُمِّمت لمساعدة مرضى فشل القلب الاحتقاني لتعديل سلوكهم الصحي. إذ يستعمل المرضى أجهزة التلفزيون لديهم لاستقبال مخططات بيانية شخصية وفيديوهات تدريبية مفصلة تبعاً لاحتياجاتهم. يُضاف إلى ذلك أنهم يهتمون بشأنهم الصحي من خلال متابعة مؤشرات هامة، من مثل الوزن ومعدل نبض القلب وضغط الدم، بواسطة تجهيزات لاسلكية. وقد بيّنت دراسة تجريبية طُبِّقت على 30 مريضاً أنهم شعروا بأنه كان للمنظومة موتيفا تأثير إيجابي في سلوكهم الصحي. وثمة حالياً خطة لإجراء دراسة على 620 مريضاً بفشل القلب المزمن في أوروبا.

### 3. التحديات

ثمة كثير من تطبيقات تكنولوجيا المعلومات المتقدمة بقدر كافٍ لتنفيذها. ومع ذلك ما زالت بعيدة عن أن تكون جزءاً لا يتجزأ من العيادي الروتيني. ويمكن تلخيص السبب الرئيسي لعدم وجود تطبيقات عملية متكاملة لتكنولوجيا المعلومات في حيز الرعاية الصحية بكلمة واحدة: الإدماج. حُذ على سبيل المثال تطبيقاً حاسوبياً يحسب احتمال نرف المريض حين مداواته بدواء مانع للتخثر. عندما يكون هذا التطبيق مستقلاً لوحده، ويكون على الطبيب أولاً إدخال معلومات إلى الحاسوب من قائمة طويلة من المتوسطات التي تخص المريض، مثل السن وتاريخ النزف السابق والاستطبابات السابقة، فإنه سوف يكون ذا قيمة محدودة. فعلى الأرجح أن الطبيب لن يكون متحمساً لتكريس جزء من وقته لإدخال بيانات إلى الحاسوب من أجل الإجابة عن سؤال واحد فقط. وحتى

لو كان متحمساً لذلك، فإن من الممكن أن ينسى استعمال المنظومة لمعظم المرضى الذين يتناولون مضادات التخثر. لكن بإدماج البرنامج ضمن عملية إدخال تعليمات الأطباء في سجل المريض الإلكتروني، يمكن أن تكون للبرنامج قيمة كبيرة. حينئذ، سوف تكون المتوسطات اللازمة للحساب موجودة سلفاً في سجل المريض الإلكتروني، ولا حاجة إلى إدخالها من جديد. يُضاف إلى ذلك أنه لن يكون على الطبيب أن يتذكر استعمال ذلك التطبيق، لأن البرنامج سوف يجعل نفسه مرئياً بمجرد أن يطلب الطبيب مضاد تخثر لمريض معرض للنزف.

يوضح المثال السابق أنه من أجل إدماج تطبيق ضمن العمل العيادي الروتيني، يجب أن يدمج أولاً ضمن منظومة المعلومات (منظومة معلومات القسم، والأفضل منظومة معلومات المستشفى). ومنظومة المعلومات نفسها يجب أن تكون مدججة بنجاح مع العمل العيادي الروتيني. لكن وفقاً لما ذكرناه في مقدمة الفصل وفي الفقرة 1.1.2، لا يقنتني كثير من المستشفيات منظومات معلومات متكاملة جيدة. والتحدي الرئيسي هنا اجتماعي اقتصادي في المقام الأول، لأن مالكي الأسهم في تلك المستشفيات يركّزون اهتمامهم في المثالب المحسوسة (عائدات استثمار منخفضة، عدم وجود دعم عيادي) أكثر مما يفعلون إزاء المزايا (تقليص الحوادث السيئة، استمثال الرعاية الصحية). وكي يغيروا من اهتماماتهم، يجب تقليص المثالب واستعراض المزايا بوضوح. ومع أن هذا أسهل قولاً منه فعلاً، نود تقديم بعض الأمثلة لمحفزات يمكن أن تساعد على تجاوز بعض صعوبات الإدماج.

أولاً يجب أن يكون الدخول إلى منظومة المعلومات متاحاً في نقطة المعاينة نفسها. فإذا كان على الأطباء في العيادة الذهاب إلى موقع الممرضات بغية إدخال البيانات، فإنهم سوف يرون في ذلك مقاطعة لسير عملهم. لذا لن يستعملوا المنظومة أو إنهم يُدخلون البيانات بعد انتهاء المهام العيادية الطبية (وبحلول ذلك الوقت قد يكونون قد نسوا بعض المعلومات التي يريدون إدخالها). أما حل هذه المشكلة فيمكن في توفير حاسوب بجانب كل سرير مريض كما هي الحال في مستشفى LDS في سولت ليك سيتي بأوتا. ومن عوائق سير العمل الأخرى أيضاً وجوب تسجيل الدخول كل مرة يتفاعل فيها الشخص مع منظومة المعلومات [إدخال اسم المستعمل وكلمة المرور]. وهنا أيضاً، إما أن يعزف المستعمل عن استعمال المنظومة أو (إذا كان لزاماً عليه استعمالها) فإنه سوف يجد طريقة للالتفاف على المشكلة. على سبيل المثال، يمكن أن يسجل طبيب الدخول إلى الحاسوب ثم يستمر أعضاء الفريق الآخرين باستعمال المنظومة تحت اسمه. ومن الواضح أن هذا

يقلل من أهمية وجود اسم وكلمة مرور المستعمل. والمخرج من ذلك هو وضع ماسح سمات حيوية، مثل البصمة بجانب كل حاسوب. أما مثال العوائق الثالث أمام سير العمل فهو واجهة التواصل غير الجيدة بين الحاسوب والمستعمل. تبعاً للترتيبات العيادية أو الأولويات في العيادات المختلفة، ليست الفأرة ولوحة المفاتيح الوصيلتين المفضلتين للتعامل مع الحاسوب. وبدليل الطباعة على لوحة المفاتيح هو التحدث إلى الحاسوب. باستعمال تكنولوجيا فيليبس لتعرف الكلام (SpeechMagic™)، استطاعت مستشفى أميرة ويلز ديانا في غريمسبي بريطانيا تحقيق تقليص من 17.66 يوم، إلى 4.56 يوم، في المدة الوسطية الفاصلة بين الفحص وتصديق تقرير المعاينة.

ومن المتطلبات المسبقة لإدماج تطبيق حاسوبي (أو جهاز يولد بيانات عيادية إلكترونية) ضمن منظومة معلومات قائمة تبادل البيانات غير المنقطع بينهما. ومنظومة معلومات المستشفى التي لا تستطيع الحصول على بيانات من جهاز تحليل مخبري أو ماسح تصوير مقطعي محوسب تكون محدودة القيمة لأنها لا تستطيع تجميع كل بيانات المريض. وفي عصر تكون فيه الشبكات الحاسوبية عميقة في كل مكان، يمكن أن يكون من الصعب فهم سبب عدم إمكان تمرير بيانات من حاسوب إلى آخر. ليست المشكلة في نقل البيانات، بل في ضمان نقلها وتخزينها على نحو صحيح. بكلمات أخرى، حتى لو خزن حاسوب بيانات عيادية حصل عليها من حاسوب آخر، فإن ذلك لا يعني بالضرورة أنه يخرنها في المكان الصحيح. على سبيل المثال، تصبح نتائج فحص البوتاسيوم في المختبر عديمة الفائدة إذا خُزنت في المكان المخصص لمستويات سكر الدم.

إن مفتاح حل مشكلة دمج البيانات العيادية الواردة من مصادر موزعة إلى سجل بيانات المريض الإلكتروني يكمن في معايير تبادل البيانات<sup>(40)</sup>. ولعل أشهر مثال للمعايرة هو معيار المستوى الصحي-7 (HL 7) (Health Level 7) الذي ينظم تبادل وإدارة وإدماج البيانات الصحية. وثمة مثال آخر هو معيار التصوير الرقمي والاتصالات في الطب (DICOM) (Digital Imaging and Communications in Medicine). فوجود هذين المعيارين، هل يعمل منتجان من مصنعين مختلفين تلقائياً معاً بمجرد إرسائهما في المنظومة؟ مثالياً، هذا ما يجب أن يحصل، أما عملياً فالجواب هو لا. فالمعايير الموجودة ما زالت غير كاملة، ولذا يفسر المصنعون بعض أجزاء المعيار كل على طريقته. إن الفجوات فيما بين المعايير القائمة يجب أن تُردم في المستقبل لتحقيق العمل المشترك الكامل فيما بينها.

#### 4. الخلاصة

قدمنا في هذا الفصل نظرة إجمالية للتطورات والتوجهات الأخيرة في تكنولوجيا المعلومات الطبية. وبالنظر إلى التطورات الحاصلة في المعلوماتية الطبية خلال العقود السابقة حتى الآن، نرى أن هذا الحقل قد نضج إلى حد بعيد. ولم تُعدّ مواضيع المعلوماتية الطبية مقتصره على الباحثين فقط، بل إن القادة السياسيين والصناعيين يرون الإمكانيات الهائلة لتكنولوجيا المعلومات في الطب. وسوف تشهد العقود القادمة كثيراً من التحديات الطبية، مثل معالجة الأمراض المزمنة في مجتمعات تتزايد فيها الشيخوخة، أو الحفاظ على مستوى عال من الرعاية الصحية بتكلفة منخفضة. لكن من دون حواسيب، لن نستطيع حل مشكلات الغد.

#### المراجع

1. L. L. Leape, Error in medicine, *JAMA* 272(23), 1851-1857 (1994).
2. Harnessing information technology to improve health care, (July 2005); <http://www.hhs.gov/news/press/2004pres/20040427a.html>.
3. National Program for IT in the NHS, (July 2005); [www.connectingforhealth.nhs.uk/](http://www.connectingforhealth.nhs.uk/).
4. P. C. Tang, C. J. McDonald, Computer-Based Patient-Record Systems, in E. H. Shortliffe, L. E. Perreault (eds.), *Medical Informatics: Computer Applications in Health Care and Biomedicine*, 327-358 (Springer, New York, 2001).
5. M. Freudenheim, Many Hospitals Resist Computerized Patient Care, *The New York Times*, Issue C:1 (2004).
6. J. S. Ash, P. N. Gorman, V. Seshadri, W. R. Hersh, Computerized physician order entry in U.S. hospitals: results of a 2002 survey, *J Am Med Inform Assoc* 11(2), 95-99 (2004).
7. P. Lawrence, *Workflow handbook 1997*, (John Wiley & Sons, New York, 1997).
8. B.A. Levine, T. Wendler, PACS Systems Integration, in *Handbook of Medical Imaging Vol 3 Display and PACS* edited by Y. Kim, S. Hori (SPIE Press 2000).
9. M. Fiszman, W. W. Chapman, D. Aronsky, R. S. Evans, P. J. Haug,

Automatic detection of acute bacterial pneumonia from chest X-ray reports, *J Am Med Inform Assoc* 7(6), 593-604 (2000).

10. C. Friedman, P. O. Alderson, J. H. Austin, J. J. Cimino, S. B. Johnson, A general natural-language text processor for clinical radiology, *J Am Med Inform Assoc* 1(2), 161-174 (1994).

11. G. Hripcsak, C. Friedman, P. O. Alderson, W. DuMouchel, S. B. Johnson, P. D. Clayton, Unlocking clinical data from narrative reports: a study of natural language processing, *Ann Intern Med* 122(9), 681-688 (1995).

12. F. C. Tsui, J. U. Espino, V. M. Dato, P. H. Gesteland, J. Rutman, M. M. Wagner, Technical description of RODS: a real-time public health surveillance system, *J Am Med Inform Assoc* 10(5), 399-408 (2003).

13. D. W. Bates, R. S. Evans, H. Murff, P.D. Stetson, L. Pizziferri, G. Hripcsak, Detecting adverse events using information technology, *J Am Med Inform Assoc* 10(2), 115-128 (2003).

14. G. B. Melton, G. Hripcsak, Automated detection of adverse events using natural language processing of discharge summaries, *J Am Med Inform Assoc* 12(4), 448-457 (2005).

15. J.C. Prather, D. F. Lobach, L. K. Goodwin, J. W. Hales, M. L. Rage, W.E. Hammond, Medical data mining: knowledge discovery in a clinical data warehouse, *Proc AMIA Annu Fall Symp*, 101-105 (1997).

16. K. J. Cios, G. W. Moore, Uniqueness of medical data mining, *Artif Intell Med* 26(1-2), 1-24 (2002).

17. A. Steed, D. Alexander, P. Cook, C. Parker, Visualizing diffusion-weighted MRI data using collaborative virtual environment and grid technologies. Paper presented at: *Theory and Practice of Computer Graphics*, Binningham (2003).

18. caBIG™ web site (July 2005); <https://cabig.nci.nih.gov/caBIG/>.

19. A. Beuter, L. Glass, M.C. Mackey, M.S. Titcombe, *Nonlinear Dynamics in Physiology and Medicine*, (Springer, New York, 2003).

20. M. C. K. Khoo, *Physiological Control Systems - Analysis, Simulation, and Estimation*, (IEEE Press, New York, 2000).

21. M. Ursino, C.A. Brebbia, G. Pontrelli, E. Magosso, *Proc of the*

*Sixth International Conference on Modelling in Medicine and Biology, Bologna*, (WIT Press 2005).

22. The physiome project, (July 27, 2005); <http://www.physiome.org/>.

23. T. Ferguson, G. Frydman, The first generation of e-patients, *Bmj* 328(7449), 1148-1149 (2004).

24. G. Eysenbach, T. L. Diepgen, Towards quality management of medical information on the internet: evaluation, labelling, and filtering of information, *Bmj* 317(7171), 1496-1500 (1998).

25. T. A. Morris, J. R. Guard, S.A. Marine, et al., Approaching equity in consumer health information delivery: NetWellness, *J Am Med Inform Assoc* 4(1), 6-13 (1997).

26. J. A. Mitchell, J. Fun, A. T. McCray, Design of Genetics Home Reference: a new NLM consumer health resource, *J Am Med Inform Assoc* 11(6), 439-447 (2004).

27. S. Dickerson, A.M. Reinhart, T. H. Feeley, et al., Patient Internet use for health information at three urban primary care clinics, *J Am Med Inform Assoc* 11(6), 499-504 (2004).

28. T. R. Eng, A. Maxfield, K. Patrick, M. J. Deering, S. C. Ratzan, D. H. Gustafson, Access to health information and support: a public highway or a private road? *JAMA* 280(15), 1371-1375 (1998).

29. J. Hsu, T. Huang, J. Kinsman, et al., Use of e-Health services between 1999 and 2002: growing digital divide, *J Am Med Inform Assoc* 12(2), 164-171 (2005).

30. A. T. McCray, Promoting health literacy, *J Am Med Inform Assoc* 12(2), 152-163 (2005).

31. S. C. Porter, Z. Cai, W. Gribbons, D.A. Goldmann, I. S. Kohane, The asthma kiosk: a patient-centered technology for collaborative decision support in the department, *J Am Med Inform Assoc* 11(6), 458-467 (2004).

32. S.C. Porter, I. S. Kohane, D.A. Goldmann, Parents as partners in obtaining medication history, *J Am Med Inform Assoc* 12(3), 299-305 (2005).

33. M. I. Kim, K. B. Johnson, Personal health records: evaluation of functionality and utility, *J Am Med Inform Assoc* 9(2), 171-180 (2002).
34. A. Hassol, J. M. Walker, D. Kidder, et al., Patient experiences and attitudes about access to a patient electronic health care record and linked web messaging, *J Am Med Inform Assoc* 11(6), 505-513 (2004).
35. W. J. Winkelman, K. J. Leonard, P. G. Rossos, Patient-perceived usefulness of online electronic medical records: employing grounded theory in the development of information and communication technologies for use by patients living with chronic illness, *J Am Med Inform Assoc* 12(3), 306-314 (2005).
36. T. Ferguson, Digital doctoring-opportunities and challenges in electronic patient-physician communication, *JAMA* 280(15), 1361-1362 (1998).
37. K. D. Mandl, I.S. Kohane, A.M. Brandt, Electronic patient-physician communication: problems and promise, *Ann Intern Med* 129(6), 495-500 (1998).
38. R. H. Friedman, J. E. Stollerman, D. M. Mahoney, L. Rozenblyum, The virtual visit: using telecommunications technology to take care of patients, *J Am Med Inform Assoc* 4(6), 413-425 (1997).
39. S. Shea, J. Starren, R. S. Weinstock, et al., Columbia University's Informatics for Diabetes Education and Telemedicine (IDEATel) Project: rationale and design, *J Am Med Inform Assoc* 9 (1), 49-62 (2002).
40. C. J. McDonald, The barriers to electronic medical record systems and how to overcome them, *J Am Med Inform Assoc* 4(3), 213-221 (1997).





## الفصل الثالث والعشرون

### التطورات في تكنولوجيا المعلومات الطبية فرص إدماج بين السجلات الصحية الإلكترونية ومنظومات الاتصالات وأرشفة الصور والتطبيقات الطبية

كيز سميديا، كور لوف، بيرت فيردونك

شركة منظومات فيليس الطبية، بست، هولندا

Kees Smedema, Cor Loef, Bert Verdonck  
Philips Medical Systems, Best, The Netherlands

#### ملخص

بعد تقديم ملخص لدور تكنولوجيا المعلومات في الرعاية الصحية، سوف نلقي الضوء على ثلاثة حيّزات حصلت فيها تطورات هامة: (1) السجل الصحي الإلكتروني (EHR) بوصفه مكوناً مفتاحياً في أي منظومة صحية، و(2) منظومات الاتصالات وأرشفة الصور (PACS) Picture Archiving and Communication Systems التي تواجه بتحديات جديدة من حيث إدماجها مع منظومات المستشفيات الأخرى لتحسين كفاءة سير العمل والنتائج، و(3) تطبيقات التصوير الطبي التي تمثل فيها المتطلبات الجديدة، ذات صلة بدعم اتخاذ القرار والإظهار الثلاثي الأبعاد، فرصاً جديدةً.

#### 1. تقديم

ينطوي إدخال تكنولوجيا المعلومات في الرعاية الطبية على فرص كثيرة في حيّزات

مختلفة من مثل تحسین نتائج التشخيص والمعالجة والتمكين من تطبيقات عيادية طبية جديدة ودرء الأخطاء. وهي توافر أيضاً كفاءةً وإنتاجيةً متزايدتين في أعمال الرعاية الطبية في المستشفيات ومواقع العيادات الخارجية، وتمكّن من تحقيق الرعاية الصحية المنزلية، ولذا تُسهم في مزيد من عمليات الرعاية الموجهة إلى المرضى.

يوجد في المستشفى العادي ما بين 20 و 100 تطبيق لتكنولوجيا معلومات الرعاية الصحية. لكنّ ليس ثمة من بنية أو مصطلحات عليها إجماع للتمييز بين المنظومات المختلفة، بل يقدم البائعون المختلفون «تشكيلات» مختلفة ضمن تطبيقاتهم. خُذ مثلاً منظومة مشروع إكستينيتي من شركة منظومات فيليبس (Philips Xtenity Enterprise System). فهي تتضمن سجلاً صحياً إلكترونياً يحتوي على بيانات إدارية وعيادية تخص تاريخ رعاية المريض الصحية. وتتألف المنظومة من المنظومات الجزئية الآتية (انظر الشكل 1-23):

النواة: مخزن البيانات المركزي، مؤشر المريض الرئيسي، منظومة إعداد التقارير.

المشروع العيادي: دعم الأعمال العيادية على امتداد المؤسسة، ويتضمن مثلاً دعم اتخاذ القرار العيادي (مداواة، إدارة المرض، البدائل العيادية والمالية)، فهرساً محوسباً لتعليمات الأطباء، إدارة المعلومات الصحية، الصحة المنزلية.

الأقسام العيادية: أقسام تخصصات عيادية متنوعة، من مثل الصيدلية والمختبر والأشعة والقلبية والأورام والإسعاف والطوارئ وغرفة العمليات.

الدخول: مهام إدارية أساسية، من مثل قبول المرضى وإخراجهم ونقلهم، وتسجيلهم وجدولة معياناتهم.

إدارة دائرة العائدات: إصدار فواتير تكاليف الأطباء والمستشفى.

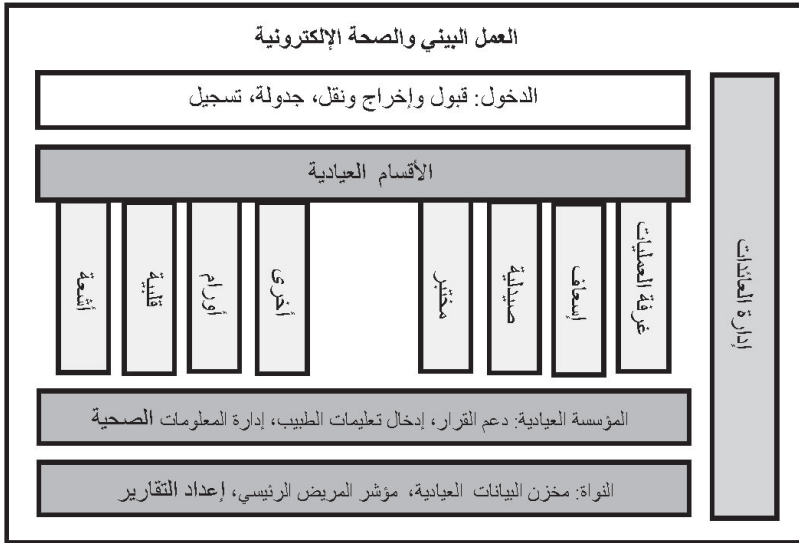
العمل البيني والصحة الإلكترونية: واجهات التواصل بين المنظومات الخارجية، التي من مثل تجهيزات مراقبة المرضى وتقنيات التصوير. إضافة إلى بوابة للمرضى (نتائج مخبرية، أدوية، معلومات صحية)، والدخول الآمن إلى الـ EHR لمقدمي الخدمات والمشاركين آخرين.

وفي هذا الفصل، سوف نركّز الاهتمام في بعض المهام الطبية التي تدعمها تكنولوجيا المعلومات التي شهدت تطورات سريعة في السنوات الأخيرة:

الـEHR: مكون أساسي يمكن تبادل المعلومات الصحية من خلاله. إلا أن تعريفه ما زال مبهماً، ووضعه في الخدمة واستعماله ما زالاً يواجهان بعض التحديات.

منظومة إدارة وتوزيع الصور PACS: كانت دائماً في مقدمة تطورات تكنولوجيا المعلومات في حيز الرعاية الصحية، وهي تواجه تحديات جديدة باستمرار.

تطبيقات التصوير: توافر فرصاً جديدة في دعم قرار الكشف بمساعدة الحاسوب والإظهار الثلاثي الأبعاد، وهي في حالة انتقالية من محطات العمل المستقلة إلى تطبيقات متكاملة ضمن أعمال الـPACS.



الشكل 23-1: المنظومات الجزئية في منظومة معلومات المستشفى.

## 2. التطورات في حيز السجل الصحي الإلكتروني

ثمة اعتقاد عام، ودليل متزايد على النطاق العالمي، على أن تطوير سجل صحي إلكتروني EHR وإقامة بنية تحتية لتكنولوجيا المعلومات في حيز الرعاية الصحية ينطويان على إمكانات هائلة لتحسين أمان وجودة وكفاءة الرعاية الصحية<sup>(1)</sup>.

ويمكن للوصول المباشر إلى المعلومات العيادية المخزونة حاسوبياً، التي من مثل نتائج المختبر والأشعة، أن يقلص من تكرار إجراءات التشخيص ويجسّن من جودة

عمليات اتخاذ القرار. ويمكن لتوافر معلومات المريض الكاملة في نقطة الرعاية الصحية، مع منظومات دعم اتخاذ القرار العيادي، التي من مثل تلك الخاصة بالاستطباب والدخول، أن يدرأ كثيراً من حدوث الأخطاء والأضرار الناجمة عن الإدارة الطبية، لا عن مرض أو ظروف خاصة بالمريض. ومن خلال بنية تكنولوجيا معلومات آمنة للرعاية الصحية، يمكن التشارك في معلومات المرضى فيما بين المشاركين في تقديم خدمات الرعاية الصحية. وتنطوي البنية التحتية الوطنية لتكنولوجيا المعلومات الخاصة بالرعاية الصحية أيضاً على إمكانات كبيرة لأغراض ذات أهمية وطنية من مثل الخدمات الصحية العمومية المحسنة القائمة على المعرفة. وتعتبر بنية المعلومات الصحية التحتية، التي هي أكثر تطوراً، على درجة من الأهمية أيضاً لأنواع المختلفة من بحوث المنظومات الصحية والطبية الحيوية، إضافة إلى تثقيف المرضى والعاملين غير الرسميين في الرعاية الصحية والمواطنين.

## 1.2 مفهوم السجل الصحي الإلكتروني

ثمة رؤى مختلفة كثيرة لما تتألف منه منظومة الـ EHR. تتضمن بعض منظومات الـ EHR عملياً كل بيانات المريض، في حين أن بعضها الآخر يقتصر على أنواع معينة من البيانات. وتسهّل بعض منظومات الـ EHR دعم اتخاذ القرار، ومن أمثلة ذلك إشعارات خدمة الرعاية الوقائية، والإخطارات ذات الصلة بالتدخلات الدوائية المحتملة، ورسائل التوجيهات الطبية. ولا تفعل منظومات أخرى ذلك. ويتصف معظم منظومات الـ EHR الحالية بأنها مخصصة لمشروع محدد للرعاية الصحية، وقلة منها فقط هي التي تقدم دعماً قوياً للتواصل والعمل المشترك فيما بين مقدمي خدمة الرعاية الصحية في المجتمع. ويجب أن يكون الأداء الوظيفي للـ EHR فعالاً في كثير من مواقع الرعاية المختلفة: المستشفى، ومواقع الرعاية الخارجية، والصيديات، والعيادات وطب الأسنان، على سبيل المثال.

أما الاستعمال الرئيسي لمنظومات الـ EHR فهو توفير خدمات الرعاية الصحية الشخصية من حيث تقديمها وإدارتها ودعمها.

وثمة أيضاً استعمالات ثانوية هامة له أخرى، تشتمل على التثقيف والتنظيم وبحوث الخدمات الصحية والعيادية والصحة العامة والأمن القومي ودعم السياسات الصحية. أما مستعملو منظومات الـ EHR فهم أفراد وهيئات. وحين النظر في الوظائف الأساسية لمنظومة الـ EHR، من الضروري الانتباه إلى الاستعمالات الممكنة الكثيرة الآتية:

إدارة المعلومات الصحية. يتطلب مقدمو الرعاية الصحية معلومات لاتخاذ قرارات عيادية صحيحة، ومن تلك المعلومات التشخيصات الطبية والتمريضية، ولوائح الأدوية، والحساسية والتحسس من الأدوية، ونتائج الفحوص المختبرية، وتقارير الأشعة. ويمكن للكثير من تلك البيانات والمعلومات أن تُربك المستعملين، ولذا يجب أن تحتوي منظومات الـ EHR على واجهات تواصل معهم جيدة التصميم، وتمكّنهم من انتقاء الضروري من تلك البيانات.

إدخال التعليمات وإدارتها. يدعم الـ EHR تسلسل العمل العيادي من خلال منظومة فهرس محوسب لتعليمات الطبيب (CPOE) تشتمل على تعليمات المداواة والفحوص المختبرية والفحوص الحيوية المكروية والأشعة والتمريض وطلبات الإمداد بالأدوية والاحتياجات الطبية، إضافة إلى الخدمات المساعدة والاستشارات.

دعم اتخاذ القرار. تساعد منظومات دعم اتخاذ القرار على وصف الأدوية وتدقيق تداخلاتها، وتشخيص الأمراض وإدارة معالجتها، وكشف الأحداث السيئة وظهور الأمراض، إضافة إلى إصدار إشعارات وإخطارات حاسوبية للأغراض الوقائية.

التواصل الإلكتروني. يُعتبر توفير اتصالات فعالة بين أعضاء فريق الرعاية الصحية وغيرهم من المشاركين في الرعاية على درجة من الأهمية لتحقيق رعاية صحية جيدة، خاصة لأولئك المصابين بأمراض مزمنة الذين يتلقون رعاية من جهات متعددة في أماكن مختلفة عليها تنسيق خطة الرعاية فيما بينها.

دعم المرضى. من هذه المهام تثقيف المرضى بغية تحسين سيطرتهم على الأمراض المزمنة في مستوى الرعاية العامة، وإجراء الاختبارات ذاتياً في المنزل أثناء الإشراف عن بُعد.

أعمال إدارية. إعداد الفواتير وإدارة المطالبات المالية، وتوفير أدوات إعداد تقارير استرجاع العقاقير من الأسواق، والمساعدة على تحديد المرشحين لبرامج إدارة الأمراض المزمنة.

تقارير وإدارة الصحة العامة للجمهور. تساعد هذه المهام على تلبية متطلبات القطاعين العام والخاص من حيث سلامة المرضى وجودة الخدمة والنتائج، إضافة إلى العناية بالصحة العامة.

## 2.2 دور مبادرة إدماج مشروع الرعاية الصحية مع السجل الصحي الإلكتروني

ليس ثمة من معيار عالمي للـ EHR، ورغم المساعي الكثيرة التي بُذلت طوال سنين

عديدة لوضع معيار، أو على الأقل مجموعة من المعايير المتوافقة معاً، خاصة في إطار معيار الصحة HL7، أو المنظمة الدولية للمعايرة (International Organization for Standardization) (ISO)، أو اللجنة الأوروبية للمعايير (European Committee for Standardization) (CEN). وتتركز جهود المعايرة الجارية حالياً في إطار الـ HL7 في تعريف نموذج وظيفي للـ EHR.

لكن بدلاً من انتظار معيار شامل للسجل الصحي الإلكتروني، اتخذت مبادرة<sup>(2)</sup> برنامج إدماج مؤسسة الرعاية الصحية (Integrating the Healthcare Enterprise) (IHE)، في إطار البنية التحتية لتكنولوجيا المعلومات، نهجاً عملياً جداً للتشارك في المعلومات الصحية من قبل المشاركين في المؤسسة. فباستعمال تشكيلات متكاملة لتحقيق تلك المتطلبات، كانت تجربة IHE في موضع الجيد للمبادرة لتبني شبكات صحية إقليمية حولها تصل فيما بين منظومات الـ EHR العاملة معاً.

والهدف من ذلك هو توفير حل متماسك ناجح قائم على معايير منظومات الـ EHR. ويقوم أساس هذا الحل على توصيف التشارك في الوثيقة عبر المشروع (Cross-Enterprise Document Sharing (XDS) Profile). ويعمل الـ XDS، مع صيغ إدماج IHE أخرى لإدارة معرف المريض (Patient Identifier)، عبر نطاقات تعريف مستقلة، وبإجراءات أمن وخصوصية توافر الاستيقان والرقابة وتسجيل الدخول. ويسمح الـ XDS بتبادل المعلومات بين السجلات الصحية الإلكترونية في مواقع الرعاية التي تشكل معاً حينئذ سجلاً صحياً إلكترونياً موحداً موزعاً طويلاً الأجل. لكنه لا يقوم على أي نموذج معلومات شامل للـ EHR (لأنه ليس ثمة من نموذج من هذا النوع بعد)، بل يتبع عرف الوثيقة من خلال تسجيل الوثائق العيادية باستعمال معايير معتمدة في سجل الوثائق. وقد جرى تعريف مجموعة صغرى من عناصر بيانات توصيف البيانات ذات الصلة، منها معرف المريض، بغية تحديد وثائق التسجيل في السجل واستعادتها فيما بعد من مخزن الوثائق.

يجب أن تعرف مجموعة الرعاية الطبية محتوى الوثيقة التي يمكن التشارك فيها والمعايير التي تقوم عليها. ففي حيز الأشعة، على سبيل المثال، أحدث تشارك في الوثيقة عبر المشروع يخص معلومات التصوير ويمكن من تبادل الصور الطبية التي تخضع إلى معيار التصوير الرقمي والاتصالات في الطب (DICOM) وتقارير التشخيص. وثمة مثال آخر هو تنسيق رعاية المريض (Patient Care Coordination) الذي وُضع له

توصيف لمحتوى ملخص الإخراج الطبي باستعمال ببيان الوثيقة العيادية (Clinical Document Architecture) (CDA) في المعيار HL7. وبالبدء ببنية تحتية آمنة للتشارك في الوثيقة، أصبحت لدى شبكات المعلومات الصحية الإقليمية منصة متاحة تسمح بمزيد من التوسع بالمحتوى العيادي باستعمال مصطلحات مرمزة أكثر تخصصاً.

### 3.2 التحديات في وجه نشر السجل الصحي الإلكتروني

إضافة إلى التحديات التقنية، ثمة كثير من التحديات السياسية والمالية والتنظيمية التي يجب التصدي لها لتسهيل اعتماد ونشر منظومات الـ EHR.

تحدي: الحاجة إلى رؤية ونهج على المستوى الوطني. يتطلب اعتماد الـ EHR وضعه في حيز التطبيق رؤية واضحة محفزة متبادلة على نطاق واسع واستراتيجية تبني عملية. ويُعتبر قبول العموم، له بوصفهم مستفيدين من الرعاية الصحية، ومنهم المرضى وأفراد العائلة، جوهرياً لنجاحه.

إن كثيراً من دول العالم اليوم منغمس في خطط لتكنولوجيا المعلومات الصحية والـ EHR. فقد أنشئ في الولايات المتحدة منصب المنسق الوطني لتكنولوجيا المعلومات الصحية، وهو مسؤول عن وضع وتطوير وصيانة وإدارة خطة لاعتماد تكنولوجيا المعلومات الصحية على المستوى الوطني.

ويخصّز الاتحاد الأوروبي أيضاً لاعتماد الـ EHR من خلال برنامج الصحة الإلكترونية، وكثير من دوله، من مثل إنجلترا وهولندا والدنمارك وإيطاليا ابتداءً ب اعتماد برامج تكنولوجيا معلومات صحية وسجل صحي إلكتروني.

تحدي: الحاجة إلى الاستشارات. ثمة حاجة إلى استشارات كبيرة في العتاديات والبرمجيات والشبكات ذات السرعة العالية لنقل المعلومات بغية تحقيق الـ EHR للفوائد المنتظرة منه.

تحدي: توفير التحفيز المالي. من العوامل الرئيسية التي تعقد اعتماد الـ EHR في الرعاية الصحية أن المحفزات يجب أن تكون موزعة على أصحاب المصلحة جميعاً كي يحتضنوه. فثمة كثير من أصحاب المصلحة، ويجب لتكاليف الاستثمار أن تقع على عاتق واحد منهم، في حين أن عائدات الاستثمار تفيد آخرين. لذا، ولتحقيق انتشار واسع للبرنامج، ثمة حاجة إلى برامج تحفيز أو تمويل خارجية.



**تحدي:** اعتماد المعايير. يقوم معظم السجلات الصحية تقريباً حالياً على نماذج معلومات خاصة ضمن منظومات الـ EHR، مع عمل بيني محدود أو معدوم فيما بين تلك المنظومات، ومقدرة محدودة أو معدومة على التشارك في معلومات السجلات الصحية الإلكترونية خارج حدود مؤسسة الرعاية الصحية الواحدة. والمطلوب هو عمل مشترك مفهوم الدلالة بين المنظومات، أي مقدرة على فهم المعلومات المتبادلة عند مستوى مفاهيم معرفّة رسمياً بحيث تُمكن معالجة المعلومات حاسوبياً في المنظومة المستقبلية لها.

إن تبادل المعلومات ذات الدلالات المفهومة ضروري للمعالجة الحاسوبية الآلية التي تعزز التطبيقات العيادية الحقيقية ذات القيمة المضافة للـ EHR، ومن ذلك الدعم الذكي لاتخاذ القرار وتخطيط الرعاية. وبغية تحقيق ذلك، ثمة حاجة إلى تعريف مجموعة موحدة المعيار من القوالب العيادية المتخصصة باستعمال مصطلحات معيارية، في إطار مساعٍ تعاونية بين العاملين في الرعاية الصحية والصناعة وهيئات وضع المعايير. والانخراط النشط للعاملين في الرعاية الصحية في هذه العملية هام جداً. والـ IHE مثال جيد لهذا المسعى التعاوني الذي يجب أن تدعمه الحكومة. إن على الحكومة أن تدعم اعتماد معايير تكنولوجيا معلومات صحية مبنية على أسس متينة.

**تحدي:** انسياب العمل وسهولة استعمال الـ EHR. الغرض الرئيسي من الـ EHR هو تسهيل تقديم الخدمة تعاونياً من قبل هيئات ومقدمي الرعاية الصحية. وينجح تقديم الخدمة تعاونياً فقط إذا كانت المعلومات متوافرة بسهولة بصيغة ملائمة للمهام المعنية. وحتى عندما تكون معلومات الـ EHR متوافرة، فإن استعمالها يقتضي أن يكون الوصول إليها سهلاً وبديهيّاً، وأن تكون ملائمة تماماً للمهام المعنية ضمن سياق العمل. ونظراً إلى أن سير العمل العيادي يختلف قليلاً من هيئة رعاية صحية إلى أخرى، فإن ثمة حاجة إلى مساعدة تلك الهيئات على إعادة برمجة أعمالها باستعمال تكنولوجيا المعلومات الصحية. ويجب أن تكون منتجات تكنولوجيا المعلومات الصحية قابلة للتكيف مع أنماط العمل المختلفة.

**تحدي:** جهود إضافية لإدخال المعلومات. يُعتبر إدخال المعلومات عبئاً إضافياً على عاتق الطبيب، ولا تتحقق فائدتها إلا إذا كانت معلومات المرضى الآخرين متوافرة أيضاً، وكانت ذات صلة بالحالة العيادية. لذا يجب إدخال كل المعلومات من قبل أحد العاملين في مكان آخر. طبعاً، لا تتحقق تلك الفائدة على نحو شامل إذا كان مستوى المشاركة في المنظومة منخفضاً.

### 3. التطورات في منظومة الاتصالات وأرشفة الصور، ومكاملتها ضمن مشروع الرعاية الصحية

يواجه بائعو منظومات الاتصالات وأرشفة الصور والمستشفيات التي تستعمل تلك المنظومات، اليوم تحديات تختلف عن تحديات الماضي. لكن المستشفيات القادرة على الابتكار (التي اعتمدت المنظومة باكراً) استطاعت التأقلم مع الحالات غير المتوقعة أثناء إدخال المنظومة لديها. وقد اكتشفت تحديات إدماج انسياب العمل بين أنماط التصوير ومنظومة معلومات المستشفى ومنظومة معلومات الأشعة ومنظومة أرشفة الصور والاتصالات PACS، وعملت مع البائعين على حل مشاكل العمل المشترك لتلك المنظومات على نحو خاص بها. وبالتعاون مع البائعين، جرت بلورة برنامج إدماج الرعاية الصحية<sup>(2)</sup> (IHE). أما المستشفيات التي تقرر الآن استعمال الـ PACS، فلديها تطلعات مختلفة، وترغب في رؤية فوائد فورية من حيث الكفاءة وجودة الخدمة. وثمة كثير من التطويرات في مؤسسات الرعاية الصحية تمثل تحديات جديدة لبائعي الـ PACS وللمستشفيات التي تريد استعمالها.

يتضمن الجدول 1-23 لائحة ببعض الأمور الرئيسية الخاصة باعتماد الـ PACS، في الماضي وحالياً. إن حجم هذه اللائحة لا يتناقص مع الزمن بسبب ظهور مسائل جديدة باستمرار. لاحظ أن كثيراً من المسائل الأساسية قد حُلَّت في سياقات معينة وعادت للظهور ثانية، ومن أمثلتها سرعة نقل الصورة نتيجة لظهور مساحات جديدة للتصوير المقطعي المحوسب المتعدد الشرائح.

الجدول 1-23 قضايا أساسية تخص اعتماد منظومات الاتصالات وأرشفة الصور.

الفترة	القضية
قبل 6 سنوات	تساؤلات عن التكلفة والفائدة
	التكنولوجيا ليست متوافرة تماماً (سرعة نقل المعلومات، سرعة الوصول إلى الصورة، سعة التخزين، ميز الإظهار، سرعة المعالج).

إدماج انسياب العمل (مع أنماط التصوير، ومنظومة معلومات المستشفى، ومنظومة معلومات الأشعة).	قبل 3 سنوات
إدماج مع منظومات التعرف على الكلام.	
التخلص من العتاديات المتقادمة وتحديثها.	
توزيع الصور خارج قسم الأشعة.	
نماذج أعمال أخرى: مقدم خدمة التطبيقات، الدفع مقابل الفحص.	
قضايا جديدة في إدماج انسياب العمل: مؤشر المريض الرئيسي، تطبيقات التصوير، اندماج المستشفيات إدارياً وتنظيماً.	الآن
إدارة جميع أنواع الصور، ومنها الصور الضوئية والصور القلبية.	
مفاهيم جديدة لإعداد التقارير وتوزيعها.	
الأمن والخصوصية، وتسجيل الدخول الإفرادي.	
تطورات جديدة في أنماط التصوير: انفجار البيانات (التصوير المقطعي المحوسب، الرنين المغناطيسي)، ليس من حيث الصور فقط، بل البيانات الأخرى (قياسات، كشف بمساعدة الحاسوب)، تقارير.	
إدماج المعلومات: الـ EHR، النفاذ إلى معلومات عيادية أخرى.	

### 1.3 التحديات في إدماج انسياب العمل

في معظم الحالات، يُعرّف برنامج الـ IHE جيداً إدماج انسياب العمل فيما بين أنماط التصوير ومنظومة معلومات المستشفى ومنظومة معلومات الأشعة والـ PACS<sup>(2)</sup>. ومن أوائل الصيغ الأولى التي عرّفها برنامج الرعاية الصحية ما يسمى بصيغة انسياب العمل المجدولة في قسم الأشعة. وهي تقوم على المعيارين الموجودين: معيار التصوير الرقمي والاتصالات في الطب (DICOM)، ومعيار المستوى الصحي 7 (HL7)، وتقتصر خيارات تنفيذ هذين المعيارين على مجرد إرساء برمجيات تبادل المعلومات بين المنظومات

المختلفة وتشغيلها. وتأخذ صيغة انسياب العمل المبرمجة أيضاً في الحسبان مرضى الإسعاف والطوارئ، لكنها لا تُعالج جميع الحالات المختلفة التي يمكن أن تظهر.

متطلبات انسياب العمل في قسم الأشعة. ليست صيغة انسياب العمل المجدولة في الـ IHE كافية (حتى الآن) لانسياب العمل في حالات معينة. فالتصوير النووي أنشأ صيغة خاصة لصوره. وثمة متطلبات جديدة لانسياب العمل في تصوير الثدي الشعاعي، وتصوير الأورام الشعاعي، والجراحة وغرف العمليات، وقد ابتدأت مبادرة الـ IHE بأنشطة في تلك الحيزّات. لاحظ أنه برغم أن الـ IHE قد بدأت في طب الأشعة، إلا أنها امتدت إلى تخصصات أخرى أيضاً. وهذا يمكّن من ربط أعمال التصوير بالأعمال ذات الصلة بمعلومات التشخيص الأخرى، مثل المعلومات القلبية الموجودة في الصور ومخططات كهرباء القلب والتقارير والقياسات والبيانات الكهربائية الفيزيولوجية.

صور أخرى من خلال المعالجة اللاحقة. لقد دخل المزيد من التطبيقات العيادية محطات عمل الـ PACS، بدلاً من محطات عمل أنماط التصوير الأخرى، أو إضافة إليها. وتُنتج تطبيقات المعالجة اللاحقة تلك غالباً صوراً جديدة بعد انتهاء الفحص في نمط التصوير المعين، وتجب أرشفة تلك الصور الجديدة في الـ PACS. إلا أن تلك الصور لم تُطلب البتة من خلال منظومة معلومات الأشعة. ونظراً إلى أنه يجب أن يكون من الممكن الحصول على جميع الصور من خلال طلبها من منظومة معلومات الأشعة، يجب اتخاذ إجراءات خاصة لجعل الـ PACS ومنظومة معلومات الأشعة متوافقتين.

بروتوكولات الإظهار الشخصية. توافر بروتوكولات الإظهار الشخصية إمكان تنظيم شاشات الإظهار تبعاً لرغبات العاملين في التصوير الشعاعي. فمثلاً، يمكن تخطيط الشاشة لعرض الصور السابقة والجديدة بصيغة مكدسة أو مرصوفة. وهذه خاصية إنتاجية هامة. ولتنفيذ ذلك في الـ PACS ثمة حاجة إلى معلومات ترويسة معيار التصوير الرقمي والاتصالات في الطب DICOM، ومنها نوع الفحص وجزء الجسم المصور... إلخ، بغية تشغيل بروتوكول الإظهار. لكن إذا كان نمط التصوير لا يوفر كل معلومات الـ DICOM، فإن ذلك يتطلب جهداً كبيراً لتنفيذ بروتوكولات الإظهار الملائمة حين إرسائها.

وقد تعتمد «المدة المنقضية حتى إظهار أول صورة» في محطة إظهار الـ PACS على بروتوكول الإظهار الشخصي، إذا كان يفرض ترتيباً معيناً للصور يختلف عن الترتيب الذي ترسل به الصور من نمط التصوير. إن الـ PACS قادرة عادة على إعادة ترتيب الصور، إلا أن ذلك قد يزيد من المدة المنقضية حتى إظهار أول صورة. لذا فإن من

الأفضل كثيراً أن يكون نمط التصوير قادر على تفصيل ترتيب الإرسال تبعاً للحاجة وذلك لتحقيق سرعة عرض أمثلية. لاحظ أن الترتيب الذي ترسل به الصور من نمط التصوير ليس معرّفًا في أي معيار.

تعقيدات انسياب العمل الأخرى. إن كثيراً من قضايا انسياب العمل تلك (التي لم نذكرها جميعاً) معقد نسبياً. وقد كانت لدى المتبنين الأوائل للـ PACS معرفة كافية لإدراك ذلك التعقيد وفهم أن الحلول كانت مفصلة للمستشفيات، كل على حدة. لكن إذا اعتبرت الـ PACS سلعة يمكن إدخالها بدعم أصغري في أي مستشفى، فإن التعقيدات لن تكون مفهومة ولن يكون الزبون راضياً. لذا من الجوهرى أن تكون لدى العاملين في المستشفيات معرفة مبدئية في هذا الحيز. وتساعد هذه المعرفة للمستشفيات أيضاً على القيام بالشراء الملائم في المستقبل بغية درء استمرار تحملها أعباء إيجاد حلول خاصة بها ودعمها.

### 2.3 تحديات إدارة جميع الصور

يجب أن توافر الـ PACS إدارة لجميع الصور، لا الصور الشعاعية فقط. وهذا سهل القول، لا التحقيق. وأرشفة الصور فقط ليست كافية، بل يجب دعم انسياب العمل في المستشفى أيضاً. وهذا مفهوم تماماً في قسم الأشعة، حيث حددت مبادرة الـ IHE الصيغ الملائمة. وهذا مفهوم جيداً أيضاً في قسم القلبية حيث وافقت مبادرة الـ IHE على صيغ انسياب عمل تتداول صور الموجات فوق الصوتية والقسطرة ومخططات كهرباء القلب.

إلا أنه ليس لدينا في الحيزات الأخرى بنية تحتية من «المعايير» متوافرة للترتيب والجدولة وإعداد التقارير (أمراض داخلية، تنظير، أسنان، معالجة شعاعية، عينية... إلخ). وإذا أردنا منظومة لإدارة جميع الصور علينا ضمان أن قاعدة بيانات الـ PACS قادرة على إدارة جميع تلك الصور رغم أن بيانات توصيف بياناتها (المريض، معلومات الدراسة والفحص) تُنتج في منظومات معلومات مختلفة. وهذا يتطلب حالياً حلولاً خاصة إلى أن يجري تطوير صيغ ملائمة لجميع الحالات من قبل مبادرة الـ IHE.

### 3.3 تحديات إعداد التقارير

تُلتقط الصور الطبية بغرض الإجابة عن أسئلة عيادية وإعداد تقرير يتضمن تلك الإجابة. ويُستعمل التقرير مباشرة في العمل العيادي، في حين أن الصور تُؤرشف في معظم الحالات لاستعمالها مرجعاً في وقت لاحق. ويمكن للتقرير أن يحتوي على طيف

واسع من المعلومات<sup>(3)(4)</sup>: نص غير منتظم (غالباً فيما يخص الأشعة)، وقياسات، ورموز تشخيصية، ونتائج كشف بمساعدة الحاسوب... إلخ. وما زال إعداد التقارير يمثل تحدياً كبيراً في إدماج الـ PACS ضمن مشروع الرعاية الصحية<sup>(5)</sup>.

منظومات مختلفة لإعداد التقارير. يجري إعداد التقرير غالباً ضمن منظومات أقسام مختلفة. وفي قسم الأشعة، منظومة معلومات الأشعة هي التي تحتفظ بالتقارير. وثمة توجه لدمج منظومة معلومات الأشعة مع الـ PACS ضمن منظومة معلومات واحدة. وتوجد لدى التخصصات العيادية الأخرى غالباً منظومات متكاملة خاصة بها (أي منظومة تخدم تخصصاً عيادياً واحداً فقط) لإدارة التقارير والبيانات الرقمية والصور. فمثلاً، لن تُدير منظومة إدارة صور القلب بالموجات فوق الصوتية دراسات قلبية من أنماط تصوير مختلفة فقط، بل سوف تُدير نتائج وقياسات تشخيصية أيضاً. لذا فإن توسيع منظومة الـ PACS الخاصة بالأشعة تسمح بأرشفة الصور غير الشعاعية ليس مطروحاً، لأن التخصصات العيادية الأخرى لديها طرائقها الخاصة بها للتعامل مع الصور والبيانات الأخرى ضمن منظومة متكاملة واحدة لإدارة التقارير والصور. لكن ما لم تهتم الـ PACS أيضاً بإعداد التقارير والقياسات، فإن الإدارة المتكاملة لجميع أنواع الصور لن تكون ممكنة.

**المعيار HL7 أم المعيار DICOM؟** تُدير منظومة المعلومات الصحية إعداد التقارير العيادية في معظم المستشفيات. ويُستعمل معيار المستوى الطبي 7 للوصول إلى تلك التقارير وإرسالها. وقد كان قسم الأشعة منفصلاً دائماً عادة في أرشفة التقارير في منظومة معلومات الأشعة، وذلك لأسباب وجيهة عديدة. ويُستعمل معيار المستوى الصحي 7 أيضاً للنفوذ إلى تقارير منظومة معلومات الأشعة. وبغية الاهتمام بنتائج الأشعة غير الصورية، عرّف الـ DICOM أغراض التقرير المهيكلة (Structured Report) (SR). ونحن نواجه الآن فوارق «ثقافية» بين التقارير المألوفة في منظومة المعلومات الصحية ومنظومة معلومات الأشعة التي تستعمل معيار المستوى الصحي 7 بروتوكولاً للاتصالات، والتقارير المهيكلة المعروفة بالـ DICOM والمخصصة للبيانات المقترنة بالصور. وربما يُستعمل تقرير الـ DICOM المهيكل بروتوكول اتصالاتٍ حيثما تُنقل المعلومات غير الصورية مباشرة من ماسح التصوير أو من محطة العمل الخاصة به، لأن ماسحات التصوير لا توافر عادة المعيار HL7. أما بقاء تلك المعلومات بصيغة تقرير DICOM المهيكل في منظومات المعلومات الأخرى، فهو موضوع بحث. وقد عرّف المعيار HL7 أيضاً طريقة لتحديد بنية المعلومات من خلال بنیان وثيقة المكوّن (Component Document Architecture) (CDA).

### 4.3 تحديات الأمن والخصوصية

تجب تلبية متطلبات الأمن والخصوصية على مستوى المؤسسة، ولا يمكن عزل الـ PACS عن بقية مؤسسة الرعاية الصحية.

هذا يعني أن الـ PACS يجب أن تكون قادرة على تنفيذ جميع قواعد المشروع الخاصة بالأمن والخصوصية. وقد حددت مبادرة الـ IHE ما يسمى تعقب الدخول واستيقان العقدة (Audit Trail and Node Authentication) (ATNA) لهذا الغرض. يُضاف إلى ذلك أن على الـ PACS تسجيل جميع الدخولات إلى قاعدة بياناتها على نحو يمكن دائماً من تعقب نوع المعلومات ومن دخل إليها. وثمة المزيد من المتطلبات لما يسمى تسجيل الدخول الواحد. وهذا يعني أنه من خلال إجراءات تسجيل دخول واحدة يستطيع المستعمل النفاذ إلى عدة منظومات، من مثل الـ PACS ومنظومة معلومات الأشعة، حتى لو أتت المنظومات من بائعين مختلفين. وبناءً على تطورات مجموعة عمل أغراض السياق العيادي<sup>(7)</sup> (Clinical Context Object Workgroup) (CCOW)، التي ضُمَّت إلى معيار المستوى الصحي 7، وضعت مبادرة الـ IHE صيغة خاصة لهذا الغرض: تطبيقات المريض المتزامنة (Patient Synchronized Applications) التي تسمح بعملية تسجيل دخول واحدة إلى أي عدد من التطبيقات.

### 5.3 التطورات الجديدة في أنماط التصوير

كان للتطورات الجديدة في أنماط التصوير تأثير في منظومة الـ PACS وفي أين وكيف تُستعمل تطبيقات التصوير في مؤسسة الرعاية الصحية.

وفتحت السرعة المطردة المتزايدة في تحصيل الصورة في نمط معين جديلاً عما يمكن فعله بكل تلك المعلومات. ففي التصوير بالموجات فوق الصوتية، نحن معتادون على حالة خزن لقطات فقط، لأن خزن كل شيء يعني كثيراً من البيانات التي لا تُخدم أي غرض عيادي. وفي أنماط التصوير الأخرى، وبسبب تقنيات التحصيل الجديدة، سوف نقرب من نفس الحالة. وفي جميع الحالات سوف يؤدي انفجار البيانات إلى تطوير طرائق جديدة للتشخيص وإعداد التقارير<sup>(3)</sup>.

وكانت أنماط التصوير لا تُنتج سوى الصور، أما الآن فتعطي بيانات أخرى: قياسات (في التصوير بالموجات فوق الصوتية مثلاً)، وبيانات قياسات طيفية (في الرنين المغناطيسي)، وبيانات كمية نتيجة لتحليل الصور (في الكشف بمساعدة الحاسوب).

وقد سبق أن ذكرنا أن هذا يفتح الباب أمام تحديات جديدة بخصوص كيفية التعامل مع المعلومات غير التصويرية: منها ما هو جزء من الصورة (مثلاً القياسات الطيفية في صورة الرنين المغناطيسي المحسّن في الـ DICOM)، وتقرير الـ DICOM المهيكل (مثلاً في تقارير قياسات الموجات فوق الصوتية وتصوير الثدي الشعاعي)، ورسائل معيار المستوى الصحي 7 (لا توجد أمثلة حتى الآن).

ويقوم التشخيص غالباً على صور من أنماط تصوير مختلفة مندمجة معاً في غرفة الأشعة، ومن أمثلة ذلك الـ CT/PET والـ PET/SPECT. وقد غير ذلك تسلسل العمل في قسم الأشعة، وبعد بعض الوقت، عندما تستقر الإجراءات الجديدة، يجب تطوير صيغة IHE جديدة لهذه الحالات، وعلى منظومات الـ PACS أن تنفذها.

وثمة إدماج متزايد بين إجراءات التشخيص وعمليات المعالجة في أنماط التصوير، من خلال السماح مثلاً بالمداخلات الجراحية بالقرب من تجهيزات التصوير. ولهذا تأثير في طريقة استعمال الصور، وعلى الـ PACS حينئذ دعم تلك التطورات في المستقبل.

### 6.3 إدماج الصور ضمن السجل الصحي الإلكتروني

ثمة طريقتان لتعامل الـ PACS مع الـ EHR، من حيث كونه مقدماً ومستعملاً:

فبوصفه مقدماً، تكون الصورة ومعلومات التقرير جزءاً من الـ EHR. هذا يعني أن النفاذ إلى الصورة ومعلومات التقرير يجب أن يكون ممكناً من خلال أي منظومة EHR برغم أنه ليس جزءاً منها. وهذا يتطلب إمكان الدخول إلى الـ PACS أو إلى منظومة معلومات الأشعة من خلال مؤشر المريض الرئيسي بغية تحديد المريض على نحو وحيد. وقد أدركت مبادرة الـ IHE ذلك أيضاً وعرفت صيغة لواجهة التواصل لمؤشر المريض الرئيسي تسمى المرجع المتقاطع لتحديد المريض (Patient Identifier Cross Referencing) (PIX).

وبوصفه مستعملاً، يجب أن يكون قادراً على النفاذ من خلال محطة عمل الـ PACS ليس إلى صور وتقارير قسم الأشعة فقط، بل إلى جميع معلومات المريض الأخرى، مثل الحساسية والنتائج المخبرية والأدوية التي يتناولها حالياً. ونظراً إلى عدم وجود سجل صحي إلكتروني معياري، فإن ذلك ليس بالمهمة السهلة، ولذا ثمة حاجة إلى حلول لها حالياً مخصصة للمستشفيات والمالكي هذه المعلومات.



#### 4. إدماج تطبيقات معالجة الصور ضمن الـ SCAP

تتضمن تجهيزات تحصيل الصورة عادة برمجيات معالجة لاحقة لتحسين الصور وتمثيل المشكلة العيادية موضوع الاهتمام على أفضل وجه. وقد جرى تطوير محطات عمل متخصصة بالمعالجة لإعفاء طاولة جهاز تحصيل الصورة من مهام تحليل الصور المستنزفة للوقت، وتكوين نقطة عمل لمختص الأشعة لإعداد التقارير. لكن نظراً إلى أن محطات عمل الـ PACS توافر نفاذاً أيضاً إلى صور وبيانات سابقة من أنماط تصوير أخرى، فإنها يمكن أن تكون نقطة العمل النهائية لإعداد التقارير.

ونظراً إلى الاعتماد السريع للتطورات التكنولوجية في منظومات تحصيل الصور، وإلى الزيادة كبيرة في ذاكرة الحاسوب وسرعة عمله، أصبحت البرمجيات المتقدمة لتحليل الصورة متوافرة الآن بانتظام في محطات عمل الـ PACS. ويمكن لهذا أن يزيد كثيراً من مرونة نقاط عمل الـ PACS، ويُجَنَّب المستعملين القفز من منظومة أخرى في نفس القسم لتنفيذ مهمة معينة. إلا أن هذا التوجه مقيّد بعدد من القيود.

#### 1.4 إظهار ومعالجة صورة متطوران في الـ PACS

##### 1.1.4 تطور محطة عمل الـ PACS من ثنائية إلى ثلاثية الأبعاد

صُمِّمت محطة عمل الـ PACS الأصلية لإظهار صور الأشعة السينية باللون الرمادي المتدرج على شاشات متطورة متخصصة عالية الميز. واستُثملت تلك المنظومات لعرض الصور الثنائية الأبعاد بعدد كبير من البكسلات للصورة، لكنها تعرض بضعة صور للمريض من فحص واحد.

ويجري حالياً تحويل محطة عمل الـ PACS المعتادة إلى نقطة عمل أكثر مرونة تتألف من عتاديات متوافرة تجارياً ذات شاشات إظهار ملونة متوسطة الميز. وقد أُضيفت إليها تسهيلات عرض لصور الأنماط الأخرى، التي من مثل التصوير المقطعي المحوسب والتصوير بالرنين المغناطيسي وفوق الصوتي والنووي، وذلك على شكل كدس من الصور الثنائية الأبعاد بعدد صغير من البكسلات للصورة، لكن بعدد كبير من الصور للمريض من فحص واحد. وقد أصبح من الممكن أخيراً تنفيذ تطبيقات متقدمة لمعالجة الصورة وتحليلها على نفس المنظومة.

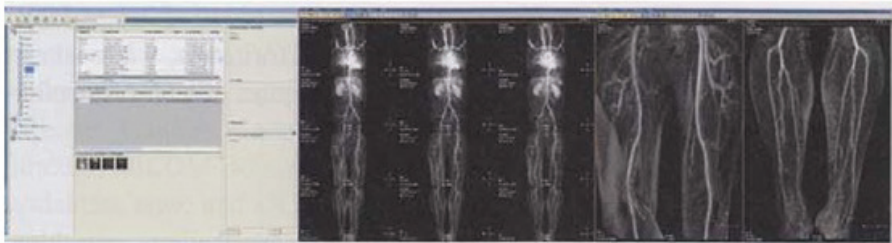
وكانت الصور تُنصَد أصلاً على الشاشة على غرار توضعها على الأفلام. إلا أن تصفح كدسة الصور باستعمال أدوات سينائية، آلياً أو بتحكُّم من قبل المستعمل، يمثل الميزة الوحيدة للعرض على الحاسوب مقارنة بالفيلم.

ونظراً إلى الزيادة الهائلة في الصور المولدة بالتصوير المقطعي المحوسب المتعدد الشرائح والتصوير المتوازي بالرنين المغناطيسي، ظهرت الحاجة إلى أدوات إظهار جديدة تسمح بعرض منضد مع إمكانية تجاوز الشرائح، ودمج شرائح متتالية بساكنات عظمية أو متوسطة، وإلى أدوات إعادة تركيب صور متعددة المستويات للساح بالتحكم المباشر في الإظهار المقطعي الطولاني.

وحيث تحويل كدس الصور الثنائية الأبعاد إلى بيانات حجمية أو ثلاثية الأبعاد، يصبح الإظهار بالإسقاط المباشر ممكناً. إن التقنيات، التي من مثل إسقاط الشدة العظمى، والتمثيل الثنائي أو الثلاثي الأبعاد، الذي يُبتدأ من إعدادات محضرة سلفاً، مع تغيير تفاعلي لإعدادات العرض، توفر إظهاراً مباشراً للطبيعة الثلاثية الأبعاد لهذه المعلومات الطبية.

ويمكن استعمال الصورة الثلاثية الأبعاد مرجعاً أو خارطة طريق لتوفير نظرة بسيطة إلى الجزء التشريحي موضوع الاهتمام، أو للمساعدة على حل مشكلة بتوفيرها مشهداً جيداً ضمن بنى معقدة ثلاثية الأبعاد. وهي تحتاج دائماً إلى الربط مع البيانات الشرائحية الأصلية قبل الوصول إلى تشخيصات نهائية. ويرى الشكلان 2-23 و 3-23 أمثلة على ذلك.

وبرغم أن المفعول الدقيق للعرض الثلاثي الأبعاد وقيمته في عملية العرض التشخيصي ما زال يحتاج إلى تحديد، فقد بدأ التوجه نحو استعمال مزيد من الإظهار الثلاثي الأبعاد المباشر.



الشكل 2-23: صورة رنين مغناطيسي لجميع أوعية الجسم الدموية. صيغة إظهار غنية على 3 شاشات إظهار، مع نافذة معلومات في اليسار. وفي اليمين، صور إسقاط شدة عظمية مرتبة آلياً.



الشكل 23-3: صورة أوعية دموية بالتصوير المقطعي المحوسب تُري تضيقاً كلوياً. مشهد مدموج من إسقاط الشدة العظمى وتشكيل ثلاثي الأبعاد.

#### 2.1.4 تطبيقات عيادية ومتقدمة

تُضم تشكيلات أدوات معالجة الصورة الثنائية والثلاثية الأبعاد وإظهارها غالباً تحت راية «التطبيقات المتقدمة». وثمة حاجة إلى مجموعة الأدوات الغنية تلك، وإلى استمثالها، في جميع أنماط التصوير.

ويجري تطوير تطبيقات معالجة صورة متخصصة لأغراض عيادية محددة. وتُصمّم تلك «التطبيقات العيادية» بدمج وظائف إظهار معينة معاً، وتوليف مجموعات أدوات متقدمة، وإضافة خوارزميات معالجة صورة معينة وأدوات إعداد تقارير متخصصة.

لقد طُوّرت تلك التطبيقات العيادية والمتقدمة على محطات عمل منفصلة متقدمة لمعالجة الصورة. إلا أن توفير هذه التطبيقات على محطات عمل الـ PACS يفتح إمكانات جديدة بسبب توافر صور وتقارير سابقة، والتكامل مع منظومات تكنولوجيا معلومات أخرى، من مثل منظومات معلومات قسم الأشعة أو المستشفى، أو السجلات الصحية الإلكترونية.

#### 3.1.4 زيادة الكفاءة

إن الـ PACS مصممة لتحقيق الكفاءة: تقليل مدد انتظار المرضى، وتحسين

جودة ومجمل نتاج التصوير والطب الشعاعيين، وتقليل التكاليف الكلية. وحينئذ فقط يعطي الاستثمار في تلك المنظومات مردوده من حيث إرضاء المريض وتحقيق أرباح للمستشفيات. لذا فإن أداء محطات العمل وعملها يمثلان عاملاً مفتاحياً للوصول إلى تلك الدرجة من الكفاءة. وجلب الأدوات الملائمة للناس الذين يحتاجون إليها في الوقت المناسب وإلى المكان المناسب، أمر ضروري لضمان انسياب العمل الأمثل في قسم الأشعة وخارجه. وجلب التطبيقات العيادية والمتقدمة للناس حين حاجتهم إليها في بيئة العمل المعتادين عليها، يجنبهم القفز من منظومة إلى أخرى وإزعاج العديد من الأشخاص بغية إكمال مهمة معينة. لذا نرى أن إدماج مجموعة كاملة من التطبيقات المتقدمة والعيادية في نفس محطة العمل هي مطلب لا مفر منه للـ PACS الحالية.

## 2.4 القيود

### 1.2.4 العتاد الحاسوبي

تتطلب البرمجيات المتقدمة، التي تعالج مقادير كبيرة من بيانات الصور، تشكيلات عتادية ذات أداء عال عادة. لذا يجب تفصيل عتاديات الحواسيب والشبكات لتحقيق نقل مقادير كبيرة من بيانات الصورة، واستمثال التطبيقات البرمجية لتحقيق سرعة عمل عالية، خاصة أن بعض التطبيقات قد يحتاج إلى ألوان بغية الإظهار الطبيعي لصور دوبلر الملونة في التصوير بالموجات فوق الصوتية، أو لإظهار الصور الملونة الثلاثية الأبعاد.

### 2.2.4 تصميم التطبيقات

وتتطلب التطبيقات البرمجية العيادية تدريباً معيناً للمستعمل لضمان التفسير الصحيح للنتائج، ولتجنب إساءة الاستعمال التي يمكن أن تكون خطيرة. وحينما تُنشر تلك التطبيقات في قسم الأشعة أو خارجه، قد يكون من الضروري قصر استعمالها على المستعملين المدربين والمخصصة لهم.

ومن ناحية أخرى، قد يكون من المفيد جداً توفير تطبيقات معينة لمزيد من المستعملين، مثلاً السماح لمختص الجراحة العظمية من رؤية المشاهد الثلاثية الأبعاد لكسر عظمي مركب. إلا أن هذا قد ينطوي على ضرورة تكييف واستمثال تلك التطبيقات، التي تُطوّر عادة لطبيب أشعة مختص، لمستعملين آخرين.

وتُصمّم محطات عمل الـ PACS لتوفير الدعم الأمثل لانسياب عمل قسم الأشعة. فهي تتعقب لوائح العمل وسير العمليات باستمرار وتكيفها لضمان تدفق جيد للمرضى والصور والتقارير عبر القسم والمستشفى. وهنا يجب أن تُضاف إلى انسياب الأعمال

خطوات مباشرة لمعالجة الصورة والتحليل بغية درء اختناقات وإرباكات المنظومة.

أخيراً، يجب أن يكون تصميم واجهة التواصل المستعمل مع التطبيق متوافقاً تماماً مع واجهة تواصله مع محطة عمل الـ PACS المحلية، خاصة عندما تكون تلك التطبيقات مصنوعة من قبل بائعي برمجيات مختلفين. وإذا لم يتحقق ذلك، قد تؤدي أنماط واجهات التواصل غير المتوافقة إلى إرباك المستعمل وجعل المنظومة غير قابلة للاستعمال. وهذا هام خصوصاً من حيث استعمال الفأرة وتوضيع الصور على الشاشة وأيقونات الأزرار والمصطلحات.

ويمكن للمعايير الفعلية المفروضة من شركة مايكروسوفت<sup>(6)</sup>، مثلاً، أن توافر خبرة عامة موحدة لمستعملي التطبيقات الحديثة. ويمكن لمعايير المصطلحات الطبية أن تساعد أيضاً على درء الإرباك. لكن ليس ثمة حتى الآن من معايير مخصصة لمعالجة الصورة الطبية، ولا لواجهة تواصل المستعمل الخاصة بمعالجتها.

#### 3.2.4 العمل المتبادل بسهولة

برغم التعاون الكبير بين بائعي أنماط تقنيات التصوير والـ PACS، فإن تجميع مجموعة كاملة من التطبيقات من بائعي برمجيات وحيد أمر غير ممكن.

ولا يكون جلب تطبيقات طرف ثالث إلى الـ PACS ممكناً إلا عندما يتفق ذلك الطرف مع مزودي الـ PACS على تكييف تطبيقاتهم البرمجية ومكاملتها مع المنظومة، أو عندما يستعمل ذلك الطرف واجهة تواصل برمجية مفتوحة ومنشورة من قبل مصنع الـ PACS. وثمة صعوبات أيضاً في استمثال أداء الحاسوب واستعمال ذاكرته من قبل التطبيقات الواردة من بائعين مختلفين. فمعايير الصناعة الخاصة بهذه المهمة ما زالت غير ناضجة برغم أن معيار التصوير الرقمي والاتصالات في الطب DICOM يُعرّف نماذج معلومات صورة خصة لمعظم أنماط التصوير حالياً، وأن الـ CCOW تضع معايير طرائق للإدماج المرئي لتطبيقات الرعاية الصحية<sup>(7)</sup>.

وتحتاج التطبيقات العيادية عادة واصفات صورة أكثر قدرة على الوصف مما يتطلبه عرض الصور البسيط. وبرغم أن معيار الـ DICOM ناضج جداً حالياً، ومستعمل على نطاق واسع، ما زالت ثمة بعض مشكلات في سهولة العمل المتبادل حين معالجة بيانات من منظومة ما بواسطة منظومة أخرى.

ويجب أن تكون نتائج تقارير التطبيقات العيادية قابلة للعرض والخرن في ال PACS، ولذا تجب إدماج التطبيق مع تسلسل سير التقرير العادي فيها.

## 5. الخلاصة

ثمة اندفاع في كثير من البلدان نحو إنشاء سجل صحي إلكتروني وطني أو إقليمي. وتدعم مبادرة إدماج برنامج الرعاية الصحية استراتيجيات تبني ذلك السجل، مع وضع عدد كبير من صيغ الإدماج المحددة بوضوح للأقسام ضمن البرنامج، ولشبكات المعلومات الصحية الإقليمية الخاصة به. ومع ذلك فإن ثمة كثيراً من التحديات التي يجب التصدي لها: اعتماد معايير تقنية ومعايير ترميز المعرفة الطبية، وتجاوز الاختلافات في منهجيات العمل، والتعاون فيما بين التخصصات العيادية، وتنظيم الحوافز المالية والقضايا القانونية وخصوصية المرضى.

وقد تطورت منظومة الاتصالات وأرشفة الصور (PACS) لتكوين بيئة كفوءة لأقسام الأشعة. إلا أنه ما زال البائعون والمستشفيات يواجهون تحديات تكييف منظومات ال PACS الخاصة بهم مع البيئة المتغيرة في مشروع الرعاية الصحية لتحقيق انسياباً للعمل أكثر كفاءة، وتشخيص أفضل جودة، وإدماج أفضل ضمن المنظومات القائمة ال EHR في المستقبل القريب.

وقد أصبحت محطات عمل ال PACS قادرة على تنفيذ تطبيقات برمجية عيادية ومتقدمة. وهذا ما يمكن أن يزيد على نحو كبير من مرونة أماكن عمل ال PACS، وأن يجنب المستعملين القفز من منظومة إلى أخرى في القسم لإنجاز مهمته. إلا أن ثمة قائمة طويلة من القيود العملية بحاجة إلى المعالجة لجعل الكفاءة حقيقة واقعة.

## المراجع

1. *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21<sup>st</sup> Century*, (National Academy Press, Washington, D.C., 2001).
2. Integrating the Healthcare Enterprise, IHE; [www.ihe.net/index.cfm](http://www.ihe.net/index.cfm).
3. D. L. Weiss, *SCAR University 2004 Course Syllabus*, 49-53, (SCAR University Publications, Vancouver, 2004).
4. C. Loeff, R. Truyen, Evidence and Diagnostic Reporting in the

IHE Context, *Academic Radiology* 12(5), 620-625 (2005).

5. K. Smedema, Opportunities and Challenges in PACS, *Medicamundi* 46(2), 2-7, (2002).

6. Microsoft Windows User Experience: Official Guidelines for User Interface Developers and Designers, ISBN 0-7356-0566-1, (Microsoft Press, 2004).

7. CCOW; [www.hl7.org/special/Committees/ccow\\_sigvi.htm](http://www.hl7.org/special/Committees/ccow_sigvi.htm) and [www.ccow-info.com](http://www.ccow-info.com).

## الفصل الرابع والعشرون

### الكشف والتحديد الكمي بمساعدة الحاسوب مفاهيم ونتائج تخص العقيدات الرئوية في بيانات صور مقطعية محوسبة عالية الميز

رافاييل فيمكر<sup>(1)</sup>، باتريك روغالا<sup>(2)</sup>، داغ وورمانز<sup>(3)</sup>، توماس بولو<sup>(1)</sup>، رونالد أوبفر<sup>(1)</sup>، أهمت إيكين<sup>(1)</sup>، توماس بلافرت<sup>(1)</sup>، أوري هاي<sup>(4)</sup>، إكتا دهارايا<sup>(5)</sup>، رويل تروين<sup>(6)</sup>، يوست بيترز<sup>(6)</sup>، آيك هاين<sup>(2)</sup>، فالانتينا رومانو<sup>(2)</sup>، فلوريان باير<sup>(3)</sup>

<sup>(1)</sup> شركة بحوث فيليبس، هامبورغ، ألمانيا

<sup>(2)</sup> مستشفى شاريتي، جامعة هامبولدت، برلين، ألمانيا

<sup>(3)</sup> مستشفى مونستر الجامعي، ألمانيا

<sup>(4)</sup> شركة منظومات فيليبس الطبية، حيفا

<sup>(5)</sup> شركة منظومات فيليبس الطبية، كليفلاند، أوهايو، الولايات المتحدة

<sup>(6)</sup> شركة منظومات فيليبس الطبية، بست، هولندا

Rafael Wiemker, Patrik Rogalla, Dag Wormanns, Thomas Bülow, Roland Opfer, Ahmet Ekin, Thomas Blaffert, Ori Hay, Ekta Dharaiya, Roel Truyen, Joost Peters, Eike Hein, Valentina Romano, Florian Beyer

<sup>1</sup>Philips Research, Hamburg, Germany;

<sup>2</sup>Charite Hospital, Humboldt University, Berlin, Germany;

<sup>3</sup>University Hospital Munster, Germany;



<sup>4</sup>Philips Medical Systems, Haifa, Israel;

<sup>5</sup>Philips Medical Systems, Cleveland, OH, USA;

<sup>6</sup>Philips Medical Systems Medical, Best, The Netherlands

## ملخص

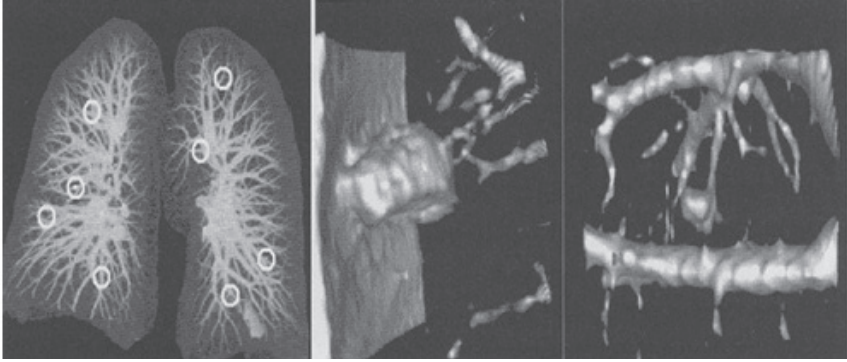
بتوافر الميز المكاني الممتاز في مساحات التصوير المقطعي المحوسب CT الحديثة، ومقدرتها على إكمال عملية مسح صدمري عالية الميز خلال إيقاف واحد للتنفس، وصلت خوارزميات الكشف بمساعدة الحاسوب للعُقيدات الرئوية الآن إلى مستويات عالية من الحساسية بمعدلات إيجابية زائفة معتدلة. وتشير دراسات أولية إلى أن برمجيات الكشف بمساعدة الحاسوب CAD يمكن أن تعمل بوصفها أدوات قوية لضمان جودة التشخيص. وعلى نفس القدر من الأهمية أيضاً هي أدوات قياس العُقيدات المكشوفة الثلاثي الأبعاد الآلية الدقيقة. وتساعد أدوات التشخيص بمساعدة الحاسوب CADx، ومنها أدوات القياس الكمي المؤتمت الثلاثي الأبعاد لتحسين التباين في الـ CT الحركي، على استبعاد العُقيدات الحميدة وتقليص إجراءات الخزع.

## 1. تقديم

يمثل الكشف بمساعدة الحاسوب للإصابات والشذوذات في بيانات الصور الطبية، وتعليمها آلياً، تكنولوجيا برمجية لاقت اهتماماً متصاعداً في السنوات السابقة. ومن حيث المبدأ، يمكن تطبيقها على جميع أنواع الصور الطبية (الثنائية والثلاثية الأبعاد، وذات عدد الأبعاد الأكبر) والإشارات (الوحيدة البعد) من جميع أنواع المساحات (CT، MRI، USI، PET، PSPECT، ECG) ومن جميع الأعضاء (الرئة، القولون، الكليتان، الكبد، الدماغ، الأوعية الدموية... إلخ). وفي هذا الفصل، سوف نهتم بمفاهيم ذات صلة بالعُقيدات الرئوية وتجلياتها في صور الـ CT، وذلك لأن سرطان الرئة من الناحية الطبية هو أكثر أنواع السرطان تسيباً للوفاة، ومن الناحية التقنية، يُنظر إلى الـ CT حالياً على أنه التقنية التالية بعد تصوير الصدر بالأشعة السينية من حيث إمكان استعمال برمجيات الكشف بمساعدة الحاسوب فيها.

يمكن تمييز حيزين مختلفين للاستفادة من مساعدة الحاسوب. الكشف بمساعدة الحاسوب (CAD) للعُقيدات الرئوية، أكانت خبيثة أم حميدة، وأكانت متكلسة أم صلبة أم شبه صلبة. أما نتائج الـ CAD فهي علامات تدل على مواضع الشذوذات المشبوهة

(الشكل 1-24). والحيز الثاني، هو التحديد الكمي بمساعدة الحاسوب (Computer Aided Quantification) (CAQ)، أو ما هو أكثر طموحاً، أي التشخيص بمساعدة الحاسوب (CADx) للعثقيدة المكشوفة، وهو يهدف إلى التشخيص التفريقي بين العُقيدات الحميدة والعُقيدات الخبيثة. إن نسبة صغيرة فقط من العُقيدات الرئوية هي عُقيدات خبيثة سرطانية من الرئة نفسها، أو آتية من سرطانات في أعضاء أخرى. ومن المعروف أن نسبة العُقيدات الخبيثة فعلاً تتناقص كلما كانت العُقيدات المأخوذة في الحسبان أصغر<sup>(1)(2)</sup>، والتي تصبح أكثر قابلية للكشف بالميز المتزايد لمسحات الـ CT المتعددة الشرائح<sup>(3)</sup>.



الشكل 1-24: علامات CAD لعُقيدات رئوية (اليسار)، وإظهار لعُقيدات معلقة على جدار الرئة (الوسط) وعلى الأوعية الرئوية (الوسط واليمين).

- يهدف الكشف والتشخيص بمساعدة الحاسوب إلى تحقيق ثلاثة أغراض رئيسية:
- ضمان جودة التشخيص: بكشف وتعليم الإصابات المشبوهة، يمكن للـ CAD أن يُساعد على درء السهو عن عُقيدات محتملة من قبل طبيب الأشعة.
- زيادة نجاح المعالجة بالكشف المبكر عن السرطان: بالكشف عن السرطان من خلال تشخيصه في مراحله المبكرة، يُؤمل بزيادة معدلات الشفاء.
- تقليل الخزع: بحساب معدلات نمو ومدد تضاعف الإصابة فيما بين فحوصات المتابعة، واتباع التشخيص التفريقي غير المتعدي، يمكن تجنب المخاطر المقترنة بالعمليات المتعدية، مثل الخزع بالإبرة أو الجراحة الاستئصالية الجزئية.

وضمن سياق الـ CAD والـ CADx للعُقيدات الرئوية، يمكن لعدد من المهام التقنية المستقلة أن تساعد طبيب الأشعة الذي يقرأ الصور. وفي هذا الفصل، سوف

نستقصي مفاهيم عدة ونناقش المبادئ الأساسية والمشكلات والنتائج الأولية لـ:

- العرض المحسّن بغية الكشف البصري للعُقَيْدات الرئوية.
- الكشف الآلي للعُقَيْدات.
- القياس الحجمي الثلاثي الأبعاد المؤتمت ومتابعة مطابقة العُقَيْدات بغية حساب معدل النمو.
- قياس امتصاص عوامل التباين بالـ CT الحركي لتمييز العُقَيْدات الرئوية الخبيثة من الحميدة.

### 1.1 سرطان الرئة

يُعدُّ سرطان الرئة والقصبة ثاني أكثر أنواع السرطان شيوعاً. ونظراً إلى ضراوته، يُعتبر المسبب الأول للوفاة من بين جميع أنواع السرطان، فهو يؤدي إلى 150 ألف حالة وفاة سنوياً في الولايات المتحدة<sup>(4)</sup>.

والعُقَيْدات الرئوية هي من بين أكثر الإصابات الرئوية المركّزة شيوعاً. ويُعتبر وجود أو غياب العُقَيْدات الرئوية على درجة عالية من الأهمية في التشخيص التفريقي لأمراض الرئة<sup>(5)(6)</sup>. لذا فإن كشفها وتشخيصها ضمن مجموعات بيانات الـ CT الصدرية هو إجراء معتمَد في الطب الشعاعي. وغالباً ما تكون العُقَيْدات الرئوية حميدة، أو قد تكون آتية من أنواع سرطانية مختلفة، إلا أنها يمكن أن تكون أيضاً مؤشراً إلى سرطان رئة رئيسي.

والكشف المبكر لعُقَيْدات الرئة هام في كل من المعاينة المباشرة والخزاع، وذلك بغية التمييز بين العُقَيْدات الحميدة والخبيثة والشروع بالمعالجة في الوقت الملائم. ومن بين الطرائق التي هي أكثر شيوعاً لكشف العُقَيْدات الرئوية تصوير الصدر بالأشعة السينية والـ CT. ويُستعمل تنظير القصبات بالألياف الضوئية أيضاً، إلا أنه محدود الفائدة في كشف العُقَيْدات غير تلك التي تكون متعلقة مباشرة بالمجري الهوائية الكبيرة. ويوفّر الـ CT تبايناً أفضل مما توافره صور الصدر بالأشعة السينية بين العُقَيْدات والخلفية من دون تراكب لبنى أخرى معها. وأظهرت عدة دراسات أن الـ CT يمكن أن يكشف عُقَيْدات صغيرة في مراحلها الأولى بحساسية أعلى من تلك التي توافرها الأشعة السينية<sup>(7)</sup>.

وقد شهدت تكنولوجيا الـ CT في السنوات الأخيرة تطوراً كبيراً بظهور تكنولوجيا

الشرايح المتعددة. فبالـ CT المتعدد الشرائح، يمكن إجراء مسح ذي شريحة رقيقة (أرق من 1 مم) واحدة للرئة الكاملة خلال إيقاف واحد للتنفس. ومن المأمول أن تُمكن بيانات الـ CD ذات الميز العالي الناتجة من مساحات الـ CD المتعددة الشرائح من تمييز العُقيدات السرطانية وهي ما زالت صغيرة وفي وقت مبكر من الإصابة بسرطان الرئة. ويفترض كثير من الباحثين أن التشخيص المبكر بالكشف المبكر لسرطان الرئة سوف يحسّن في النهاية من معدلات الشفاء<sup>(1)(2)</sup>.

يُضاف إلى ذلك أنه يُؤمل في أن يزيد تصوير الأشخاص المؤهلين للإصابة بسرطان الرئة كثيراً من معدل الحالات التي تُشخص قبل استفحال المرض. وسوف تُستقصى هذه الافتراضات في التجربة العشوائية الواسعة النطاق التي سوف تدوم 9 سنوات والتي يُجرىها معهد السرطان القومي الأمريكي، وهي التجربة الوطنية لفحص الرئة<sup>(8)</sup> (The National Lung Screening Trial) (NLST) التي تشتمل على نحو 50 ألف مدخن حالي وسابق في نحو 30 موقعاً عيادياً في الولايات المتحدة. وثمة تجارب مماثلة تُجرى في هولندا (NELSON، 24 ألف شخص) وبريطانيا (LUCAS، 40 ألف شخص) وفرنسا (DEPISCAN، 21 ألف شخص)<sup>(9)</sup>.

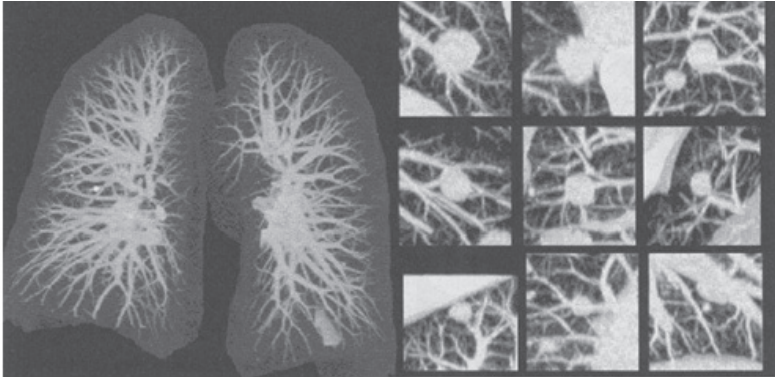
## 2.1 التشخيص التفريقي للعُقيدات الرئوية

بعد كشف عُقيدة رئوية واحدة أو أكثر لدى المريض، يجب تحديد احتمال كونها خبيثة. وثمة عدة طرائق طبية مختلفة تهدف إلى التشخيص التفريقي أو التمييزي، منها الخرز، ورصد نمو العُقيدات بالفحوصات المتتابعة<sup>(10)</sup>، وتقييم السمات الشكلية (التي من مثل الحواف الشوكية أو الناعمة)، وقياس تحسّن التباين في سلسلة صور الـ CT الحركي<sup>(11)</sup>، واستعمال أنماط تصوير أخرى من مثل الـ PET... إلخ. ويمكن استعمال برمجيات للـ CAQ لكل تلك الطرائق العيادية، ليس لتسريع العمل فقط، بل أيضاً لجعل القياسات نفسها أكثر دقة، وأقل خطأ، وأكثر قابلية لتكرار نتائجها. وبالذهاب إلى ما هو أكثر من مجرد التحديد الكمي، يمكن لبرمجيات الـ CADx أن تقدّر احتمال كون العُقيدات خبيثة أو حميدة.

ومن بين الاحتياجات المختلفة للتحديد الكمي لعُقيدات الرئة في الـ CT، يُعتبر القياس الحجمي للعُقيدات المكشوفة شديد الإلحاح (من أجل إعداد التقرير) وعالي الأهمية (لكشف النمو المحتمل أثناء فحوصات المتابعة).

## 2. الإظهار المحسّن حاسوبياً من أجل الكشف البصري الأمثل

يمكن كشف عُقَيْدات الرئة بالـ CT جيداً لأنها تُبدي تبايناً جيداً مع نسيج الرئة. وخلافاً لما يحصل في صور الأشعة السينية، لا يمكن اختفاؤها بواسطة ضلوع الصدر أو البنى الأساسية الأخرى. لكن برغم كون العُقَيْدات الصغيرة قابلة للكشف بالـ CT من حيث المبدأ، فإنه يمكن لطبيب الأشعة أن يغفل عن نسبة ليست قليلة منها، خاصة إذا كانت متوضعة مركزياً ومختفية ضمن متاهة من الأوعية ذات المقاس المشابه لمقاسها (الشكل 24-2). وحتى إن ذلك يمكن أن يمثل مشكلة، لأن المساحات المتعددة الشرائح الحديثة يمكن أن تُنتج ما يصل إلى 800 شريحة لفحص صديري بالـ CT، سماكة الواحدة منها تقل عن 1 مم، ويجب فحص جميع الأوعية الصغيرة بحثاً عن توصيليتها الثلاثية الأبعاد بغية استبعاد وجود عُقَيْدات محتملة.



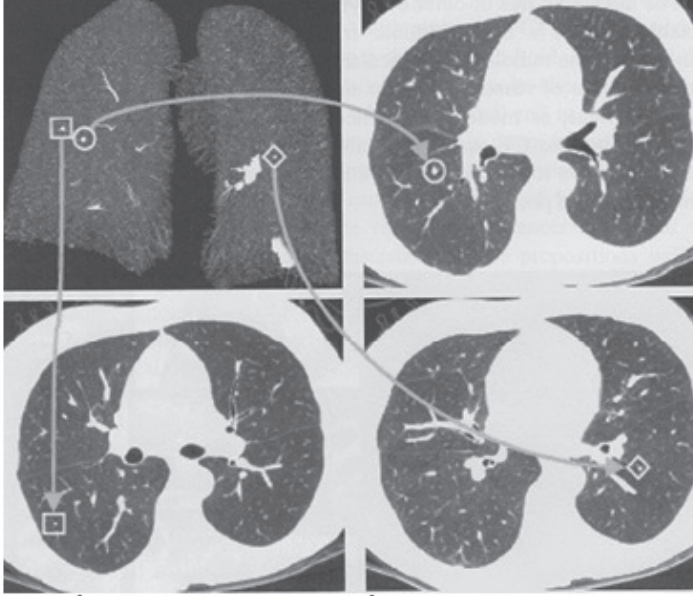
الشكل 24-2: في اليسار: إسقاط شدة عظمى لرئة مجتزأ من مجموعة بيانات CT عالية الميز. في اليمين: أمثلة لعقد متنوعة المقاسات (أقطارها تساوي 2-20 مم)، مختفية ضمن متاهة الأوعية الدموية.

وبالنسبة إلى المعاينة البصرية الإنسانية، ثمة صعوبة كبيرة في الكشف البصري لعُقَيْدات الرئة لأنه يمكن الخلط بسهولة بينها وبين المقاطع العرضية للأوعية الرئوية. وإظهار إسقاط الشدة العظمى لمنطقة الرئة محدود الفائدة لأن العُقَيْدات يمكن أن تكون محجوبة ضمن متاهة الأوعية الرئوية بسبب تشابه قيم وحدة هاونسفيلد الخاصة بها HU. لذا نقترح هنا تقنية إظهار<sup>(12)</sup> تُزيل بنى الأوعية المزعجة من إسقاط الشدة العظمى، وبذلك تتحقق رؤية واضحة لعُقَيْدات الرئة. والبنى التي تحجب الرؤية هي جميع البنى الموجودة خارج الرئتين (جدار الصدر والعظام والقلب... إلخ) من ناحية، والأوعية

الدموية الرئوية من ناحية أخرى. لذا تُجرى تجزئة آلية للرئتين بغية استبعاد جميع البنى الخارجية من المشهد المعروض. ثانياً، تُستخلص شجرة الأوعية الرئوية ألياً وتُكبت.

لكن التحدي التقني الرئيسي هنا يكمن في التجزئة الحذرة لشجرة الأوعية بحيث لا تُكبت العُقيدات المعلقة بشجرة الأوعية خطأً.

يُري الشكل 24-3 الطريقة التي طُبِّقت على مجموعات بيانات الـ CT المحصلة بالماسح (Philips Brilliance) ذي الـ 40 شريحة (يساوي الميز ضمن المستوى 0.7 مم، وتساوي المسافة بين الشرائح 0.45 مم، وتساوي سماكة الشريحة 0.9 مم). وفي إسقاط الشدة العظمى للرئة المستخلصة بعد كبت شجرة الأوعية المستخلصة، أصبحت عُقيدات الرئة، التي انخفضت قيمة امتصاصها إلى -600 HU، مرئية بوضوح، ويكون هذا المفعول أكثر جلاء في النمط التفاعلي حيث يستطيع المستعمل تغيير اتجاه الرؤية. ومن الممكن أيضاً ملاحظة أن بعض أجزاء الأوعية قد اختفت بعملية الاستخلاص، وأن بعض نُسُج جدار الصدر ما زالت مرئية أيضاً. إلا أن معظم النسيج التحتي قد استُبعد من إسقاط الشدة العظمى وأصبحت عُقيدات الرئة مرئية بوضوح من أول نظرة.



الشكل 24-3: أعلى اليسار: إسقاط شدة عظمى لمقطع أمامي للرئة مع كبت لشجرة الأوعية (قارن بالشكل 24-2). وتؤدي نقرة فأرة على إحدى العُقيدات الناتجة في المشهد إلى الانتقال إلى الشريحة المحورية الموافقة لها.

وتبدو طريقة الإظهار المحسّن المقترحة هنا واعدة من حيث تقليص عدد العُقَيْدات الموجودة غير الظاهرة في عملية الكشف.

### 3. الكشف بمساعدة الحاسوب

خلافًا للإظهار الأمثلي المذكور في المقطع السابق، يعني مفهوم الكشف بمساعدة الحاسوب (CAD) رسم علامة، مثل السهم أو الدائرة، فوق مواضع مميزة من الصورة المعروضة بغية لفت انتباه الطبيب الذي يقرأ الصورة إلى شذوذات محتملة.

وتُعتبر المساعدة الحاسوبية على كشف العُقَيْدات الرئوية الموجودة في بيانات الـ CT مفهوماً بسيطاً كان قد اقترح واستُقصي منذ عام (15)(14)(13) 1989. والفكرة الأساسية هي أن خوارزمية حاسوبية تعمل على مساعدة طبيب الأشعة بالإشارة إلى مواضع الأشياء المشبوهة، بحيث تزيد من الحساسية الكلية (وتيرة الكشف). وهذا هام خاصة في حالات مراجعة بيانات كثيرة محصّلة بالـ CT بغية كشف العُقَيْدات الإفرادية التي لم تُكتشف بعد. وهو أيضاً تحسين كبير لانسياب العمل في حالات متابعة معالجة الأورام، حيث يجرب تقييم عدد من العُقَيْدات التي سبق كشفها بغية مراقبة مدى نجاح المعالجة.

أما المشكلة الرئيسية في الـ CAD فهي أن علامّات زائفة أكيدة (تشير إلى بنى ليست عُقَيْدات، أو غير مهمة طبيّاً) تظهر مع العلامّات الصحيحة. والهدف حينئذ هو تطوير خوارزميات برمجية تجعل وتيرة العلامّات الزائفة في مجموعة بيانات المريض أقل ما يمكن مع الاحتفاظ بحساسية (وتيرة كشف) عالية<sup>(16)</sup>.

تعمل خوارزمية الـ CAD المقترحة<sup>(17)</sup> على أساس تحليل هندسي بحث. فهي تفترض أن أي بنية صلبة لها شكل الفقاعة (التي يمكن أن تكون أيضاً معلقة من جانب واحد على بنية شبه مسطحة، مثل جدار الرئة) يمكن أن تكون مرشحة لتكون عُقَيْدة رئوية إذا كانت أقطار جميع الأوعية الدموية أصغر كثيراً من البنية الشبيهة بالفقاعة.

لقد أُجريت دراسة مخبرية بواسطة منظومة CAD للعُقَيْدات الرئوية باستعمال صور من قسم الأشعة في مستشفى شاريتي الجامعي ببرلين. وجرى تحصيل الصور في عامي 2000 و 2001 بمسح رباعي الشرائح للمصدر بكامله بسماكة شريحة تساوي 1 مم، عند 120 كيلو فولط و 100 ميلي أمبير.

وأبدى الكشف المؤتمت حساسية تساو 84% (وتيرة كشف لعُقَيْدات من جميع

المقاسات). وإذا جُعل مقياس العُقيدة الأصغري القابل للكشف 2مم، أصبحت الحساسية 95% مع 4.4 عُقيدة زائفة للمريض الواحد. وإذا جُعل المقياس الأصغري 4 مم، بلغة الحساسية 96% مع 0.5 عُقيدة زائفة للمريض الواحد.

إلا أننا لا نتوقع وتيرة كشف عالٍ من هذا القبيل بالضرورة، مع وتيرة إيجابية زائفة منخفضة في جميع الترتيبات العيادية. إذ يمكن للفحوصات أن تُجرى بجرعة تصوير منخفضة أو منخفضة جداً، ويمكن للمرضى ألا يلتزموا بإيقاف التنفس وعدم الحركة تماماً. ويمكن أيضاً لمواقع وتوزُّعات العُقيدات موضوع الاهتمام أن تختلف كثيراً.

### 1.3 مقارنة أداء الكشف بمساعدة الحاسوب

يعني مصطلح الإيجابي الحقيقي (True Positive)، في السياق الطبي، غالباً عقدة مكشوفة تبين أنها خبيثة فعلاً. وفي سياق الـ CAD، يُعتبر العلام إيجابياً حقيقياً حتى لو أشار إلى عُقيدة حميدة أو متكلسة. وحيثُتكون العلامات الإيجابية الزائفة تلك التي لا تشير إلى عُقيدات البتة (بل إلى ندبات وغلاظة في جدار القصبات وتشوهات ناجمة عن الحركة وتشعبات الأوعية). ولا تكون نتيجة الـ CAD قرار نعم/ لا لصورة معينة، بل علامات في مواضع معينة. لذا لا يكون مصطلح السالب الحقيقي (True Negative) معرِّفاً، ولا يمكن إعطاء تحديدية معيارية. بدلاً من ذلك، يعطى أداء الـ CAD عادة بالحساسية (وتيرة الكشف) والوتيرة الإيجابية الزائفة (علامات إيجابية زائفة لكل دراسة CT).

وقد بيّنت خبرة الدراسات العيادية أن وتائر الكشف المقاسة التي تحققت بمنظومات الـ CAD، ومن قِبَل أطباء الأشعة أنفسهم، تعتمد كلياً على عدد أطباء الأشعة الذين يشاركون في قراءة الصور: كلما كان عدد المشاركين في القراءة أكبر، كان عدد الإصابات المشتبه بها التي تُكتشف أكبر، ولذا تنخفض حساسية الطبيب المشارك الواحد، وحساسية منظومة الـ CAD. لكن برغم أن قيم الحساسية المطلقة يجب أن تُؤخذ بحذر، فقد أجمعت كل الدراسات العيادية على أن عدداً كبيراً من العقد قد اكتُشف بواسطة برمجيات الـ CAD الإضافية وحدها، في حين أن جميع أطباء الأشعة المشاركين في القراءة قد سهوا عنها<sup>(18)</sup>. لذا يمكن اعتبار الـ CAD أداة ضمان جودة قوية.

من الصعب الآن مقارنة أداء خوارزميات الـ CAD المختلفة، لأنها اختُبرت في مواقع مختلفة باستعمال بيانات مرضى مختلفين جرى تحصيلها بمساحات مختلفة وطرائق تصوير مختلفة.



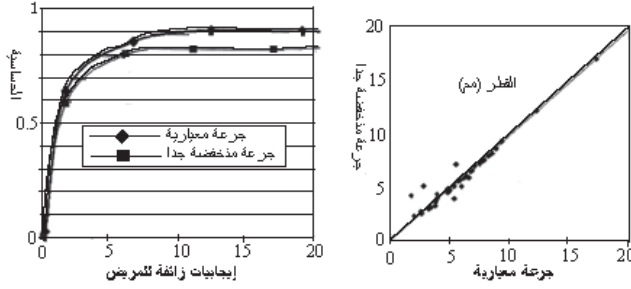
وبغية التمكن من مقارنة أكثر موضوعية لأداء الـ CAD، شكّل معهد السرطان القومي الأمريكي ائتلاًفاً لتكوين قاعدة بيانات صور رئوية مع اكتشافات قائمة على الإجماع يمكن استعمالها بعدئذ للتحقق من برمجيات الـ CAD وتحسينها<sup>(19)</sup>.

### 2.3 أداء الـ CAD مع صور CT ذات جرعة منخفضة جداً

لتصوير المرضى العديمي الأعراض المتعلقة بسرطان الرئة، يمكن اللجوء إلى التصوير بالـ CT ذي الجرعة المنخفضة أو المنخفضة جداً. لذا اخترنا خوارزميات CAD باستعمال صور ذات جرعة منخفضة جداً التُقطت في مستشفى شاريتي الجامعي ببرلين وسُجّلت عند تيار أنبوب أشعة سينية منخفض جداً يُساوي 9-5 ميلي أمبير. وكان من الممكن إجراء مقارنة مباشرة لأداء الـ CAD مع صور جرعة معيارية كانت قد التُقطت لكل مريض في نفس جلسة الفحص. وكانت المعاينة المضاعفة بالـ CT للمريض ممكنة لأن بيانات الجرعة المنخفضة جداً رُكّبت من البيانات الخام المأخوذة من الصورة الاستكشافية (التي التُقطت بقنطرة ماسح الـ CT)، ولذا لم يتعرّض المريض إلى أشعة سينية أكثر من المعتاد.

وأجريت دراسة أولية على بيانات 18 مريضاً توافرت فيها صور معيارية وذات جرعة منخفضة جداً. وكشفت قراءة من قبل طبييين متمرسين مختصين بالأشعة الصدرية عن وجود 44 عُقيدة رئوية.

من أجل أي خوارزمية CAD، تقود المقايضة بين الإيجابيات الزائفة ووتيرة الكشف إلى حيز من نقاط العمل الممكنة. ويمكن إجراء مقارنة أداء مستقلة عن نقطة معينة اعتماداً على منحنى فروك FROC (خصائص عمل المستقبل الحر الاستجابة<sup>(16)</sup>) (Free Response Receiver Operating Characteristic). يُري الشكل 4-24 أداء خوارزمية الـ CAD الخاصة بنا من أجل عُقيدات تزيد أقطارها على 2.5 مم. لقد طُبقت الخوارزمية من دون أي تغيير في صورتي الجرعة المعيارية والجرعة المنخفضة جداً. وعند نقطة عمل معينة في صور الجرعة المعيارية، تحققت حساسية تساوي 90% عند معدل 10 إيجابيات زائفة وسطياً للمريض، و 80% عند معدل 5 إيجابيات زائفة للمريض. وفي حالة بيانات الجرعة المنخفضة جداً، حققت برمجيات الـ CAD حساسية تساوي 83% عند 10 إيجابيات زائفة وسطياً للمريض، و 76% عند 5 إيجابيات زائفة للمريض.



الشكل 24-4: اليسار: منحنيات فوك تصف مقايضة الأداء بين وتيرة الكشف ووتيرة الإيجابيات الزائفة لصور CT ذات جرعة معيارية وجرعة منخفضة جداً (المنحني السفلي)، وذلك لعُقَيْدَات أقطارها أكبر من 2.5 مم. اليمين: الترابط بين قطر عُقَيْدَة مكافئ بالحجم مُقاس بالحاسوب في صورتَي CT، إحداهما منخفضة الجرعة، والثانية ذات جرعة منخفضة جداً (الترابط يساوي 0.92).

ويشير تقييم منحنيي فوك إلى أن الـ CAD يُبدي انخفاضاً طفيفاً في الأداء في حالة الجرعة المنخفضة جداً، إلا أنه يبدو مقبولاً عموماً. وهذا هام على وجه الخصوص لتصوير سرطان الرئة لدى المرضى العديمي الأعراض.

#### 4. القياس الحجمي بمساعدة الحاسوب للعُقَيْدَات الرئوية

إن قياس حجوم العُقَيْدَات ضروري لكشف نموها فيما بين فحوصات المتابعة وحسابات وتائر النمو (مدد تضاعف الحجم) للعُقَيْدَات الوسيطة الصغيرة بغية تقييم احتمال خبثها. ومن الضروري جداً في طب الأورام مراقبة نجاح معالجة السرطان. حتى إن متابعة العُقَيْدَات الرئوية الصغيرة تصبح أكثر أهمية مع تزايد عددها المكتشف في بيانات شرائح الـ CT الرقيقة.

ينطوي القياس الثلاثي الأبعاد بمساعدة الحاسوب بحساسية أفضل من حساسية قياس القطر يدوياً في شريحة صورة واحدة، لأن التضاعف الفعلي لحجم العُقَيْدَة يعني زيادة قطرها بعامل يساوي  $\sqrt[3]{2}$ ، أو زيادة مقدارها 26%، وتلك قيمة قد يصعب كشفها ضمن حيز خطأ القياس.

أما التحدي التقني الرئيسي في وجه التجزئة الآلية الثلاثية الأبعاد للعُقَيْدَة فهي أن خوارزمية معالجة الصورة يجب أن تكون قادرة على فصل العُقَيْدَة عن جدار الرئة أو الأوعية بطريقة جيدة. ويجب أن تعطي التجزئة الآلية أيضاً نتائج جيدة حينما تكون شرائح صور العُقَيْدَات بالـ CT ذات سماكات مختلفة. (21)(20)

وبغية التحقق من نتائج القياس الحجمي الآلي، أجرينا مقارنة بين قياسات يدوية أجراها طبيباً أشعة. وأجرينا أيضاً مقارنة لتجزئة حجم يدوياً وآلياً. وكان الترابط بين قياسات الطبيين اليدوية 0.987. وكان أيضاً ثمة ترابط قوي بين التجزئتين اليدوية والآلية، بعامل ترابط يساوي 0.972 للطبيب الأول، و 0.986 للطبيب الثاني.

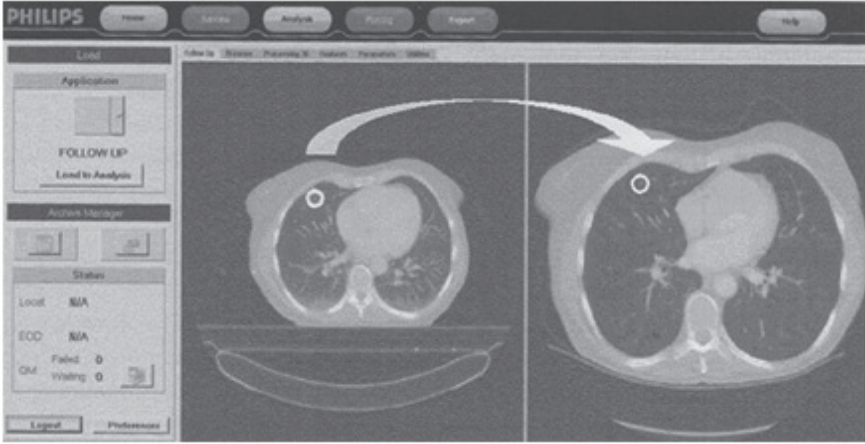
وبذلك يدل الاتفاق بين القياس الحجمي اليدوي والقياس الحجمي بمساعدة الحاسوب على أنهما جيدان بنفس القدر كالقارئين البشريين. لكن القياسات المؤتمتة تطلبت تدخلاً بشرياً أصغرياً ومدة قياس لحجم العُقيدة الواحدة تساوي نحو ثانية واحدة. أما القياس اليدوي على أساس الشرائح فقد استغرق خمس دقائق للعُقيدة وسطياً<sup>(22)</sup>.

#### 1.4 القياس الحجمي للعُقيدات باستعمال CT ذي جرعة منخفضة جداً

من الجدير طرح السؤال عن إمكان قياس حجوم العُقيدات بمساعدة الحاسوب أيضاً في بيانات CT ذات جرعة منخفضة جداً، برغم ضجيج الصورة الشديد. لذا قارنا نتائج قياس حجوم العُقيدات لمرضى جرى تصويرهم بالـ CT مرتين، بجرعة معيارية وجرعة منخفضة جداً (حُصِّلت البيانات وفقاً لما ذُكر في المقطع 2.3). وأبدت الأقطار المكافئة للحجوم التي قُدرت حاسوبياً ترابطاً جيداً بين حالتي الجرعة المعيارية والجرعة المنخفضة جداً (انظر الشكل 4-24، عامل الترابط يساوي 0.92). لذا يمكن استعمال كلا الطريقتين للمراقبة في المتابعة.

#### 2.4 مطابقة إحداثيات صور المتابعة ومطابقة العُقيدات

يمثل تقييم نمو أو انكماش العُقيدات الرئوية بين فحص CT سابق وفحص متابعة لاحق مهمة متكررة في طب الأشعة، ليس بغية تشخيص العُقيدات المكتشفة فقط، بل بغية مراقبة علاج المرض أيضاً. وعملية مطابقة الصور اليدوية المعتادة مستنزفة للوقت. إذ على الطبيب البحث ضمن كدس من شرائح الفحصين، السابق واللاحق، وتحديد موقع كل عُقيدة في الحالتين وإجراء قياس حجمي لها ونسخ النتائج. أما المطابقة بمساعدة الحاسوب فتشير إلى موقع العُقيدة في إحدى مجموعتي البيانات عندما ينقر المستعمل على العُقيدة في المجموعة الأخرى (انظر الشكل 5-24). يُضاف إلى ذلك أن قائمة أزواج العقد المتطابقة تتولّد آلياً لجميع العُقيدات في المجموعتين (المكشوفة يدوياً أو بمساعدة الحاسوب).



الشكل 24-5: مطابقة آلية لِعُقَيْدَة في صورتَي متابعة جرى تركيبها بموسطي تصوير (حقلي رؤية) مختلفين.

إن إجراء تحليل نمو إحصائي من هذا النوع بالقياس والمطابقة يدوياً، ممكن طبعاً، لكنه لا يُتبع طبعاً في جميع حالات الممارسة العيادية التي يكون فيها ضغط العمل شديداً. لذا تُعتبر المطابقة بمساعدة الحاسوب في عمليات المتابعة أكثر من مجرد أداة تسهيل للعمل، لأنها تُسهم في ضمان جودة التشخيص أيضاً.

تبدأ طريقة مطابقة العُقَيْدات الآلية التي طرحها بلافرت<sup>(23)</sup> بفصل بيانات الرئتين عن بيانات CT الصدر في الفحصين السابق واللاحق. وتُجرى مطابقة صورتَي الرئة الثلاثي الأبعاد هندسياً (أي محاذاتهما) باستعمال تحويل الإحداثيات المحافظ على الخطية حتى الحصول على ترابط أعظمي بينهما. وباستعمال طرائق معالجة للصورة مستمثلة جداً، يمكن الوصول إلى محاذة أمثلية للصورتين في غضون 5 ثوان عادة.

لكن ليس من المتوقع عموماً أن يكون تحويل الإحداثيات المحافظ كافياً دائماً لمحاذة نفس الرئة في صورتَي CT، سابقة ولاحقة، لأن حالة المريض التنفسية ووضعيته على طاولة الـ CT قد تتطلب استعمال مطابقة إحداثيات مرنة. يُضاف إلى ذلك أن أحدث خوارزميات مطابقة الصور المرنة مازالت مستنزفة جداً للوقت. إلا أنه يُتوقع أن تصل قريباً إلى السرعة اللازمة للتطبيقات العيادية في الزمن الحقيقي.

## 5. قياس امتصاص مادة التباين للتشخيص التفريقي

يمثل التشخيص التفريقي للعُقَيْدَات الرئوية المكتشفة مصادفة مشكلة عيادية شائعة جداً. وقد أدى الاستعمال الواسع النطاق لمسحات الـ CT المتعددة الشرائح إلى زيادة في عدد العُقَيْدَات الصغيرة المكتشفة مصادفة. ومن الطرائق الممكنة لتمييز العُقَيْدَات الحميدة من الخبيثة: المتابعة مع تقدير النمو، والخزع، والاستئصال الجراحي، وتحليل أشكال العُقَيْدَات في صور الـ CT العالية الميز، واستعمال الـ CT الحركي المحسّن التباين، والفحوص بالـ PET/CT. إلا أن خزع العُقَيْدَات الصغيرة الموجه بالـ CT أو بتظير القصبات صعب التحقيق، في حين أن الاستئصال الجراحي يُعتبر إجراءً مؤزياً (نظراً إلى الاحتمال العالي لكون العُقَيْدَات الصغيرة حميدة). لذا تُعتبر الاختبارات غير المتعدية للتفريق الموثوق بين العُقَيْدَات الحميدة والخبيثة إجراءً مرغوباً فيه جداً. ومن المعروف حالياً أن تحليل شكل العُقَيْدَة وحده ليس موثقاً بقدر كاف، ويفتقر الـ PET/CT إلى الحساسية الكافية لكشف الطبيعة الخبيثة للعُقَيْدَات الصغيرة<sup>(24)</sup>.

لقد اقترح سفينسن (Swensen) وزملاؤه<sup>(11)</sup> أن كل عُقَيْدَة رئوية خبيثة مرئية بالـ CT يجب أن تُبدي تحسناً في رؤيتها بعد حقن مادة تباين في الوريد، وذلك نتيجة لتولد الأوعية. وبالعكس، فإن عدم ظهور التحسّن يجب أن يستبعد الطبيعة الخبيثة عملياً. إن حساسية الـ CT الكمي المحسّن التباين هذا عالية (أكبر من 90%)، ومن المعروف أن تخصص الـ CT الحركي متوسط (تحت 50%). ومع ذلك يعمل الـ CT الحركي في المحصلة على تقليص عدد الخزعات الضرورية، لأن جميع العُقَيْدَات غير المحسّنة للصورة لا تحتاج إلى تشخيص.

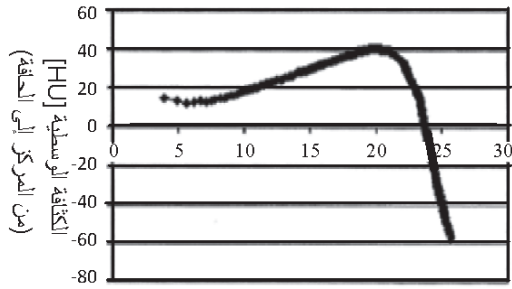
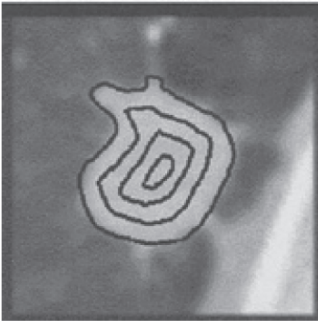
ويتطلب الـ CT الكمي المحسّن التباين قياس كثافة دقيق للعُقَيْدَات الرئوية من أجل الكشف الموثوق للتحسين، وهذا مشكوك فيه في حالة الخبائث. تقاس قيمة هاونسفيلد الوسطية للعُقَيْدَة موضوع الاهتمام بالتصوير العادي، أي بالتقاط 4 صور CT متتالية مثلاً بعد دقيقة ودقيقتين وثلاث دقائق وأربع دقائق من إعطاء المريض مادة التباين. إلا أن قياس قيمة هاونسفيلد الوسطية لا يخلو من المشاكل. فتلك القيمة التقديرية يمكن أن تتغير بسهولة ضمن الحيز  $100 \text{ HU} \pm$  (تبعاً للحيز المختار موضوع الاهتمام أو لتجزئة العُقَيْدَة)، وتلك قيمة أكبر بعشر مرات من التحسين المتوقع الذي نرغب في قياسه. وهنا يمكن للتحديد الكمي بمساعدة الحاسوب أن يكون أداة مفيدة لضمان جودة التشخيص.

وبدلاً من قيمة التحسين الوسطية المقدرة للحيز موضوع الاهتمام، نقترح منحني تحسّن محسوب قطرياً<sup>(25)</sup> يمكن أن يوفر معلومات أكثر تفصيلاً، ومقارنة أكثر وثوقية بين

صور ما قبل إعطاء مادة التباين وما بعده، ومن أمثلة ذلك التحسين الجزئي الذي يحصل في الحواف. إن طريقة القياس والإظهار هذه يمكن أن تكون أداة قيِّمة للتشخيص التفريقي بين الإصابات الخبيثة والحميدة.

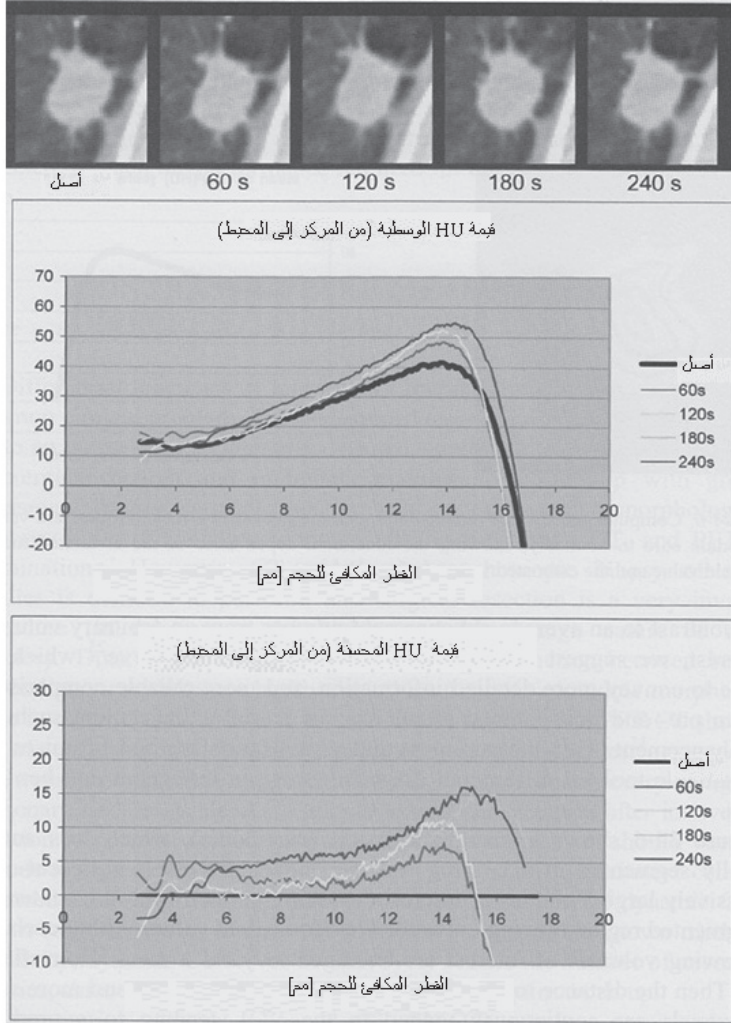
ويُرى الشكل 24-6 إصابة خبيثة (سرطانة) جرت تجزئتها ألياً في الأبعاد الثلاثة، واستُبعد منها جدار الرئة والأوعية المعلقة به. وعُرِّفَت أحياز كبيرة من مركز المنطقة المجزأة باتجاه الخارج. وجرى توسط قيم هاونسفيلد ضمن كل من الأحياز موضع الاهتمام المتزايدة الحجم لتكوين قيمة هاونسفيلد وسطية. ثم قُلِّصت المسافة إلى الحدود تدريجياً، وأضيف المزيد من الفوكسلات تدريجياً إلى الحيز موضع الاهتمام، وهذا ما أدى إلى تضخم الحيز باتجاه حدود التجزئة إلى أن مَلَأ العُقَيْدَة المجزأة كلياً. ومن أجل كل حيز موضع اهتمام، حُسبت قيمة هاونسفيلد وسطية تراكمية من جميع الفوكسلات المتجمعة حتّانذ، فتتج منحني مستمر لقيم هاونسفيلد (الشكل 24-7) أمكن رسمه بدلالة القطر المكافئ للحجم.

توفّر المنحنيات الناتجة معلومات للطبيب القارئ عن إن كان ثمة تحسين ملحوظ، وإن كان موجوداً عند مركز العُقَيْدَة أو باتجاه حوافها. يُضاف إلى ذلك أن مجموعة منحنيات قيمة هاونسفيلد الوسطية تعطي مؤشراً جيداً إلى استقرار القياسات أو عدمه (توازي المنحنيات) أو إلى عدم وثوقية القياسات بسبب مشكلات التجزئة، ومطابقة الإحداثيات غير الصحيحة، والتشوهات الناجمة عن الحركة القلبية أو التنفسية في صور الـ CT الحركي المتعاقبة.



قطر مكافئ للحجم [مم]

الشكل 24-6: قياس ثلاثي الأبعاد بمساعدة الحاسوب لقيم هاونسفيلد من مركز العُقَيْدَة حتى المحيط، ويظهر فيه الاعتماد الوظيفي لقيمة هاونسفيلد الوسطية المقدرة على الحجم المقدّر للعُقَيْدَة.



الشكل 24-7: مثال لمنحنيات محسوبة قطريا لقيم هاونسفيلد الوسطية وامتصاص عامل التباين لعُقيدة خبيثة، وفيها يظهر تحسین للحواف.

## 6. حيزات الاستقصاء الأخرى

علاوة على كشف وقياس العُقيدات الرئوية، يمكن لبرمجيات التشخيص بمساعدة الحاسوب أن تقدّر احتمال كون العُقيدات خبيثة أم حميدة، وذلك بمقارنة القيم المقاسة في فضاء سمات متعدد الأبعاد لأمثلة من عينات حميدة وخبيثة<sup>(26)</sup>. وقد تكون تلك البرمجيات

مفيدة أيضاً في الاستعادة الآلية للحالات المتشابهة ذات التشخيص المعروف من قاعدة بيانات وإظهارها مع نتائجها لطبيب الأشعة<sup>(27)</sup>.

أما تطبيقات الكشف بمساعدة الحاسوب الأخرى الخاصة بتصوير الصدر بالـ CT فهي كشف وقياس الصّامات الرئوية<sup>(28)</sup> والانتفاخات وأمراض المجاري التنفسية<sup>(29)</sup>، والارتشاحات المتنية. ويمكن تطبيق معظم المهام المذكورة في هذا الفصل بطريقة مشابهة على سليلات القولون التي يمكن أن تتحول إلى سرطان القولون<sup>(30)</sup>.

## 7. الخلاصة

يظهر ماسحات الـ CT المتعددة الشرائح، مع إمكان تحصيل بيانات شرائح سماكتها تقل عن 1 ميليمتر لكامل الصدر خلال إيقاف واحد للتنفس، بدأت خوارزميات الكشف والقياس بمساعدة الحاسوب بالوصول إلى مستويات من الحساسية والتحديدية يمكن أن تسهم إسهاماً كبيراً في ضمان جودة التشخيص، ويمكن أن توافر لأقسام الأشعة أماناً متزايداً يتمثل «بقارئ ثان» منخفض التكلفة.

وفيما يخص الـ CT، فإن أكثر تطبيقات الكشف بمساعدة الحاسوب العيادية تطوراً هي تلك الخاصة بسرطان الرئة والقولون. وتوافر تطبيقات الـ CAD كشفاً مؤتمتاً ذات نتائج قابلة للتكرار، وقياسات ثلاثية الأبعاد للإصابات. وهي ضرورية لضمان جودة التشخيص، وتسريع انسياب العمل العيادي، وتقليل عمليات الخزع.

ومع التحسّن المطرد للميز المكاني والزمني والحركي في ماسحات التصوير الطبي، ينبثق اليوم مزيد من تطبيقات الكشف والقياس بمساعدة الحاسوب.

## المراجع

1. C. I. Henschke, D. I. McCauley, D. F. Yankelevitz, D. P. Naidich, G. McGuinness, O. S. Miettinen, D. M. Libby, M. W. Pasmantier, J. Koizumi, N. K. Altorki, J. P. Smith, Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening, *Lancet* 354(9173), 99-105 (1999).
2. S. Diederich, D. Wormanns, M. Semik, M. Thomas, H. Lenzen, N. Roos, W. Heindel, Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: prevalence in 81 7 asymptomatic smokers, *Radiology* 222(3),



773-781 (2002).

3. F. Fischbach, F. Knollmann, V. Griesshaber, T. Freund, E. Akkol, R. Felix, Detection of pulmonary nodules by multislice computed tomography: improved detection rate with reduced slice thickness, *European Radiology* 13(10), 2378-2383 (2003).

4. United States National Cancer Institute; <http://www.cancer.gov/statistics>.

5. M. Prokop, M. Galanski, *Spiral and Multislice Computed Tomography of the Body*, (Thieme Medical Publishers, Stuttgart, 2003).

6. W. R. Webb, N. L. Muller, D. P. Naidich, *High Resolution CT of the Lung*, second edition, (Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996).

7. P. B. Bach, M. J. Kelley, R. C. Tate, D.C. McCrory, Screening for Lung Cancer: A Review of the Current Literatur, *Chest* 123, 72S-82S (2003).

8. National Lung Cancer Screening Trial, United States National Cancer Institute; <http://www.cancer.gov/nlst>.

9. S. Diederich, D. Wormanns, W. Heindel, Lung Cancer Screening with Low-Dose CT, *European Journal of Radiology* 45(1), 2-7 (2003).

10. D. Wormanns, S. Diederich, Characterization of small pulmonary nodules by CT, *European Radiology* 14(8), 1380-1391 (2004).

11. S. J. Swensen, R. W. Viggiano, D.E. Midthun, N. L. Muller, A. Sherrick, K. Yamashita, D.P. Naidich, E.F. Patz, T. E. Hartman, J. R. Muhm, A. L. Weaver, Lung nodule enhancement at CT: a multicenter study, *Radiology* 214, 73-80 (2000).

12. T. Bülow, R. Wiemker, C. Lorenz, S. Renisch, T. Blaffert, A Method for Lung Nodule Visualization from Multi-slice CT data, *Proc Computer Assisted Radiology and Surgery CARS 2005*, 1127-1131 (2005).

13. F. Preteux, N. Merlet, P. Grenier, M. Mouellhi, Algorithms for automated evaluation of pulmonary lesions by high resolution CT via image analysis, *RSNA*, 416 (1989).

14. F. Preteux, A Non-Stationary Markovian Modeling for the Lung Nodule Detection in CT, *Proc Computer Assisted Radiology CARS 91*, 199-204 (1991).

15. M. Giger, K. Bae, H. MacMahon, Computerized Detection of

Pulmonary Nodules in Computed Tomography Images, *Investigative Radiology* 29(4), 459-465 (1994).

16. P. C. Bunch, J. F. Hamilton, G. K. Sanderson, A. H. Simmons, A free response approach to the measurement and characterization of radiographic observer performance, *Proc SPIE 1977*, 127, 124-135 (1977).

17. R. Wiemker, P. Rogalla, A. Zwartkruis, T. Blaffert, Computer Aided Lung Nodule Detection on High Resolution CT Data, *Proc SPIE Medical Imaging 2002*, 4684, 677-688 (2002).

18. C. L. Novak, J. Qian, L. Fan, D. Naidich, J. P. Ko, A. N. Rubinowitz, Inter-observer variations on interpretation of multislice CT lung-cancer screening studies and the implications for computer-aided diagnosis, *Proc SPIE Medical Imaging Conference 2002*, 4680, 68-79 (2002).

19. S. G. Armato, G. McLennan, M. F. McNitt-Gray, C. R. Meyer, D. Yankelevitz, D. R. Aberle, C. I. Henschke, E. A. Hoffman, E. A. Kazerooni, H. MacMahon, A. P. Reeves, B.Y. Croft, L. P. Clarke, Lung image database consortium: developing a resource for the medical imaging research community, *Radiology* 232(3), 739-748 (2004).

20. R. Wiemker, P. Rogalla, T. Blaffert, D. Sifri, O. Hay, E. Shah, R. Truyen, T. Fleiter, Aspects of computer-aided detection and volumetry of pulmonary nodules using multislice CT, *British Journal of Radiology* 78, S46-S56 (2005).

21. R. Wiemker, P. Rogalla, E. Rein, T. Blaffert, P. Rosch, Computer Aided Segmentation of Pulmonary Nodules: Automated Vasculature Cutoff in Thick- and Thinslice CT, *Proc Computer Assisted Radiology and Surgery CARS 2003*, 965-790 (2003).

22. O. Hay, D. Sifri, Y. Srinivas, R. Wiemker, Evaluation of Automatic Volumetric Segmentation of Lung Nodules in Standard and Low Dose CT Scans, *RSNA* (2003).

23. T. Blaffert, R. Wiemker, Comparison of different follow-up lung registration methods with and without segmentation, *Proc SPIE Medical Imaging 2004*, 5370, 1701-1708 (2004).

24. M. K. Gould, C. C. Maclean, W. G. Kushner, C. E. Ryzak, D. K. Owens, Accuracy of Positron Emission Tomography for Diagnosis of Pulmonary Nodules and Mass Lesions, *Journal of the American Medical Society* 285(7), 914-924 (2001).

25. R. Wiemker, D. Wormanns, F. Beyer, T. Blaffert, T. Biilow, Improved sensitivity of dynamic CT with a new visualization method for radial distribution of lung nodule enhancement, *Proc SPIE Medical Imaging Conference 2005*, 5746,486-497 (2005).

26. F. Li, M. Aoyama, J. Shiraishi, H. Abe, Q. Li, K. Suzuki, R. Engelmann, S. Sone, H. Macmahon, K. Doi, Radiologists' performance for differentiating benign from malignant lung nodules on high-resolution CT using computer-estimated likelihood of malignancy, *American Journal of Roentgenology* 183( 5), 1209-1215 (2004).

27. A. M. Aisen, L. S. Broderick, H. Winer-Muram, C. E. Brodley, A. C. Kak, C. Pavlopoulou, J. Dy, C. R. Shyu, A. Marchiori, Automated Automated Storage and Retrieval of Thin-Section CT Images to Assist Diagnosis: System Description and Preliminary Assessment, *Radiology* 228, 265-270 (2003).

28. M. J. Quist, H. Bouma, C. van Kuijk, O.M. van Delden, F. A. Gerritsen, Computer-Aided Detection of Pulmonary Embolism on Multi-Detector CT, *RSNA* (2004).

29. R. Wiemker, T. Blaffert, T. Biilow, S. Renisch, C. Lorenz, Automated assessment of bronchial lumen, wall thickness and bronchoarterial diameter ratio of the tracheobronchial tree using high-resolution CT, *Proc Computer Assisted Radiology and Surgery CARS 2004*, 967-972 (2004).

30. F. M. Vos, R. E. van Gelder, I. W. O. Serlie, J. Florie, C. Y. Nio, A. S. Glas, F. H. Post, R. Truyen, F. A. Gerritsen, J. Stoker, Three-dimensional display modes for CT colonography: conventional 3D virtual colonoscopy versus unfolded cube projection, *Radiology* 228, 878-885 (2003).

# الخاص والعشرون

## منظومات دعم اتخاذ القرار الطبي

### إمكانات كثيرة

وليام ب. لورد<sup>(1)</sup> ودایل س. ويغينز<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> شركة بحوث فيليبس، برايركليف مانور، الولايات المتحدة

<sup>(2)</sup> شركة منظومات فيليبس الطبية، أندوفر، ماساشوستس، الولايات المتحدة

William P. Lord, and Dale C. Wiggins  
*Philips Research, Briarcliff Manor, NY, USA;*  
*Philips Medical Systems, Andover, MA, USA*

#### ملخص

اجتمعت الحاجة والخبرة معاً لابتداء حقبة جديدة من منظومات دعم القرار الطبي. ومن بين الاحتياجات المتضاربة التي نستقصيها تقليل الأخطاء الطبية مع تقليص التكاليف، واكتشاف معرفة طبية جديدة مع تقليص عبء المعلومات الزائد. وتشتمل منظومات دعم القرار على بيئة الرعاية الصحية المنزلية، ومنظومات المؤسسات والمشاريع ومختبرات البحوث الطبية. ومن أمثلة العوائق التي يجب تجاوزها الاستعمال المحدود لسجلات المرضى الإلكترونية، والمعايير غير المكتملة، والصعوبات في ترميز جميع سمات مقابلة المرضى. وعلى المدى القصير، سوف نرى مزيداً من الإنذارات الذكية والمؤشرات المبكرة إلى الظروف الحرجة التي تُكتشف أثناء التنقيب ضمن البيانات، والإظهار على

الشاشات الواعية للسياق. وعلى المدى البعيد، نأمل برؤية سلسلة عالية التكامل من الرعاية، تمتد من شخص يهتم بشأن المريض، حتى تطبيقات التدريب التي تساعدنا، ليس حينها نكون مرضى فقط، بل ونحن أصحاء أيضاً.

## 1. تقديم

قد تجعلنا قصص الخيال العلمي نعتقد أن تحقيق منظومات دعم القرار الطبي تتطلب روبوتات مستقلة أو هولوجرامات يمكن أن تحل كلياً محل البشر. إلا أن منظومات دعم القرار الطبي ذات وجود حقيقي أكثر بكثير من أن تكون خيالاً علمياً، وقد وُجِدَت منذ عقود، وهي حالياً شائعة الاستعمال تحمي أرواح الناس. وتكنولوجيا اليوم، مقترنة بالقوى المحركة المتمثلة بمساعي المعايير، وما يقترن بذلك من تأييد المستهلكين والشركات، ومبادرات الحكومات، والتغيرات المجتمعية في قبول استعمال الحواسيب في الطب، تعمل معاً على تصعيد استعمال مزيد من منظومات دعم القرار المتقدمة. إن تلك المنظومات سوف تساعد تلبية الطلب على تقليص الأخطاء وتخفيض التكاليف في الحيز الطبي، وعلى كشف الأمراض باكراً، وتحقيق الطب الوقائي.

لكن ما هي المنظومات الموجودة، وما سوف تكون عليه بعد 5 سنوات، وبعد 10 سنوات؟ في هذا الفصل، سوف نقدّم عرضاً شاملاً لتطبيقات دعم القرار الطبي والدوافع التي تقف وراءها. وسوف نعرض رؤيتنا للمستقبل وللعوائق التي تواجهها، والتكنولوجيات التي سوف توصلنا إلى هناك.

على وجه العموم، منظومات دعم القرار هي أية منظومات تساعد في عملية اتخاذ القرار. والكلمة المفتاحية في هذا التعريف هي تساعد. فتلك المنظومات لا تتخذ قرارات بالضرورة، بل غالباً ما تساعد فقط عملية اتخاذ القرار. ويمكن تحقيق ذلك بطرائق عديدة سوف نستعرضها من خلال أمثلة في المقاطع التالية. وعلى نحو مشابه، الكلمة المفقودة في التعريف السابق هي الإلكتروني، أو الحاسوب. فثمة كثير من منظومات دعم القرار غير الحاسوبية (الكتب المرجعية مثل مرجع الطبيب المكتبي<sup>(1)</sup> *Physicians' Desk Reference*)، واللجوء إلى الزملاء للاستئناس بأرائهم مثلاً). إلا أننا سوف نقصر مناقشتنا في هذا الفصل على منظومات دعم القرار الحاسوبية.

سوف نركّز اهتمامنا في هذا الفصل في منظومات دعم القرار الطبي خارج حيز التصوير الطبي والمعلوماتية الحيوية، لأنه خُصِّصت لهما فصول مستقلة. وفي صميم هذا الفصل، سوف تكون منظومات دعم القرار العيادي (CDSS)، والتطبيقات المستعملة في

الترتيبات العيادية من قبل محترفين طبيين لمساعدتهم على اتخاذ القرار. إلا أن منظومات دعم القرار العيادي وحدها قد لا تكون شاملة بقدر كاف، ولذا نُضمّن الفصل أيضاً تطبيقات غير المحترفين، ومنظومات تُستعمل خارج البيئة العيادية الرسمية، ومنظومات لتحسين بحوث الرعاية الصحية.

## 2. الدوافع

ثمة دوافع كثيرة مسؤولة على نحو غير مباشر عن الانتشار المتزايد لمنظومات دعم القرار والدفع باتجاهها، ولعل أهمها قد أتى من كتابي معهد الطب الأمريكي: أن نخطئ هو عمل إنساني<sup>(2)</sup> (*To Err is Human*)، وعبور فجوة الجودة<sup>(3)</sup> (*Crossing the Quality Chasm*). وقد أدى هذان الكتاب وحدهما تقريباً إلى زيادة إدراك عدد الأرواح التي زُهقت سنوياً بسبب الأخطاء الطبية: 96 ألف وفاة سنوياً في الولايات المتحدة وحدها. وتأدى أكثر من ذلك بكثير، أو عانى من مشاكل سيئة بسبب أخطاء طبية. وأصبح تقليص عدد الأخطاء الطبية مصدر الاهتمام الأول في الرعاية الصحية. أما الدافع الثاني فيأتي بعده مباشرة، ويبدو متعارضاً معه: تخفيض التكاليف الطبية. وثمة دوافع أخرى تساعد مباشرة على ضرورة استعمال منظومات دعم القرار لتحسين جودة الحياة، ودفع العلوم الطبية إلى الأمام، ومعالجة النقص في أعداد الأطباء والمرضى، وجعل استعمال المعرفة والتكنولوجيا الطبيتين أكثر انتشاراً في الأوقات التي تلزمان فيها. وكلما تعمقنا في استقصاء تلك الدوافع، نرى مباشرة العوامل المؤثرة في تزايد الاهتمام بدعم القرار.

### 1.2 تضخم البيانات

تمكّنا التكنولوجيات الطبية المتقدمة من الوصول إلى بيانات عن المرضى أكثر من ذي قبل. وعلى غرار ما يحصل في التصوير، حيث نُنتج من الصور ما يفوق ما يستطيع الأطباء معاينته، تقدم تجهيزات مراقبة المرضى بيانات فيزيولوجية هائلة في الزمن الحقيقي، لأنه أصبح من الممكن مراقبة مزيد من المتوسطات، ولأن الاختبارات المطورة حديثاً تعني مزيداً من البيانات المخترية التي يجب التفطيش فيها. وكل ذلك في عالم تسمح فيه تكنولوجيا المعلومات لنا بخزن مقادير غير محدودة من البيانات باستمرار. يُضاف إلى ذلك أن ثمة حاجة حقيقية أو متوقعة لإجراء مزيد من الاختبارات خشية من الدعاوى القضائية. لكن توافر البيانات لا يؤدي بالضرورة إلى نتائج أفضل، خاصة عندما يقترن بالحاجة إلى تقليص التكاليف الذي يمكن أن يعني نقصاً في العاملين وفي تدريبهم، أو في المدة التي يمكن تخصيصها للمريض.

ويجب تحويل البيانات إلى معلومات. فالبيانات لا تُعتبر معلومات إلا إذا كانت ضرورية لاتخاذ القرار الطبي الحالي، وكانت مفهومة في الوقت الذي تكون في متوافرة لاتخاذ القرار. ويمكن لمنظومات دعم القرار أن تساعد من خلال عرض البيانات. وهذا يعني في التصوير محاكاة مجموعات بيانات رباعية الأبعاد أو وضع علامات على مناطق مشوهة فيها. وفيما يخص مراقبة البيانات، يمكن لهذا أن يعني إظهار التوجهات بدلاً من البيانات الخام، ووضع علامات على القيم الخارجة عن النتائج المتوقعة.

## 2.2 التعقيد الشديد

يمكن أن تكون التجهيزات صعبة التشغيل بسبب تعقيدها، ويمكن للإجراءات أن تكون صعبة المتابعة بسبب تعقيدها أيضاً، هذا علاوة على التعقيد الذي وصل إليه التشخيص وتخطيط المعالجة مع كل تلك المعرفة الطبية وخيارات المعالجة. وتقترب بالتعقيد الحاجة إلى تدريب أكثر وأفضل للمستعملين. ومع الدفع باتجاه تقليص التكلفة، سوف يكون ثمة سعي كبير إلى المنظومات التي تسمح للمستعملين الأقل تدريباً بالقيام بمهامهم حتى مستوى الأفراد ذوي التدريب الجيد. وأحد الحلول التي تساعد على تقليص مدة التدريب هو أن يكون لدى البائعين واجهات تواصل لمنتجاتهم مشتركة المظهر والانطباع والوظائفية والأداء، على غرار ما فعلت الشركة فيليبس مع مجموعة منتجاتها الطبية فـكـويـن (Vequion). ويمكن لتكنولوجيات دعم القرار أيضاً أن تؤدي دوراً في أتمتة انسياب الأعمال المعقدة، وأن تساعد على التحرك ع عبر شجرات قرار التشخيص والمعالجة.

## 3.2 توفير الرعاية الصحية على نطاق واسع

يمكن أن يكون للمكان الذي يعيش المرء ويعمل ويقضي عطلة فيه تأثير مباشر في جودة الرعاية الصحية التي يتلقاها. وغالباً ما تفتقر المجتمعات الريفية والمجتمعات الفقيرة إلى مرافق طبية من الدرجة المعتمدة عالمياً. لذا يوفر الاستطباب عن بُعد حلاً جزئياً لذلك، إلا أنه يمكن أن يزيد من عدد العاملين الطبيين اللازمين لكل حالة مرضية، بسبب الحاجة إلى عاملين محليين وبعيدين. أما منظومات دعم القرار التي تساعد على جلب الخبرة مباشرة إلى المواقع التي تفتقر إلى الخبراء في مناطق معينة، فيمكن أن تفعل ذلك من دون أن تضع أعباء كبيرة غير ضرورية على كاهل الخبراء. ويمكن توفير تلك المنظومات لتوفير خدمات للناس في كافة حلقات سلسلة الرعاية الصحية، ومنها خدمات مختصي الأشعة الذين يعملون خارج اختصاصهم الفرعي، وأطباء الرعاية الأولية الذين يتعاملون مع الحالات النادرة، والتقنيون الذين يُجرون فحوصات تصوير غير معيارية،

وحتى بعض المرضى الذين يرون أنهم يحتاجون إلى رؤية أحد العاملين في الرعاية الصحية.

### 3. تعريف باستعمال أمثلة

تتركز الأهداف الرئيسية لمنظومات دعم القرار العيادي في المساعدة على تشخيص الأمراض وسلامة المرضى. وفي حالة التشخيص، تُستعمل المعلومات العيادية لتحسين القرار. وتختلف منظومات دعم القرار العيادي كثيراً في تعقيدها ووظائفها وتطبيقاتها. وفي الأصل، اختلفت تلك المنظومات عن قواعد الممارسة العيادية ومساراتها الحرجة من حيث إنها احتاجت إلى إدخال متغيرات عيادية خاصة بالمريض، ونتيجة لذلك كانت تقدم توصيات خاصة بالمريض. وعلى النقيض من ذلك، توافر القواعد والمسارات الورقية مقترحات أكثر عمومية للرعاية والمعالجة. لذا فإن القواعد العيادية الإلكترونية والمسارات الحرجة الإلكترونية، التي تمثل جزءاً من منظومة دعم القرار العيادية، فيجب أن تشتمل على المقترحات العامة والمعلومات العيادية التي تخص المريض وفقاً لما سوف يُبين بالأمثلة الآتية.

#### 1.3 المساعدة على اتخاذ قرارات صعبة

استقبلت للتو مريضاً في قسم الطوارئ تبدو عليه علامات الخزل الشقي (الشلل النصفي) وعدم المقدرة على الكلام وفهمه. فتشتمه بجلطة دماغية. فإذا كان هذا المريض قد عانى من جلطة إقفارية (عدم تروية)، وكانت الأعراض قد بدأت خلال الثلاث ساعات السابقة، يمكن لعقاقير انحلال الخثرة أن تؤدي إلى تحسين الحالة، وحتى إلى شفاء تام. لكن إذا كان المريض قد عانى من جلطة نزفية، فقد يؤدي نفس العلاج إلى الموت. فماذا تفعل؟ برغم بساطة هذا التعبير عن الحالة، فإن القرار ليس حرجاً فقط، بل صعباً أيضاً بسبب عدد العوامل التي يجب النظر فيها. ثمة معرفة متوافرة لاتخاذ أفضل قرار للمريض، إلا أنه ثمة، في الولايات المتحدة، ندرة في المستشفيات التي تمتلك هذه المعرفة<sup>(4)</sup>. لذا فإن منظومات دعم القرار التي تقود العاملين في أقسام الطوارئ عبر مجموعة من الأسئلة والفحوصات الموصى بها يمكن أن تجعل النتائج الإيجابية المحصلة في مراكز الجلطة المرخصة فيها أو المخصصة أكثر انتشاراً<sup>(5)</sup>.

#### 2.3 المساعدة على اتخاذ قرارات بسيطة لكن متكررة

إن إجراء الحسابات الرياضية البسيطة والبحث عن قيم في الجداول هي مهارات يمتلكها الأطباء والمرضى بالتأكد، لكن مع مرور الوقت يرتكبون أخطاء. أما الحواسيب، فتجري نفس الحسابات في كل الأوقات. وبوصفك مريضاً، هل تقبل بقيام



ممرضة مسؤولة عن 10 مرضى بحساب جرعة دواء لك بناء على وزنك بالكيلو غرام بعد حصولها على وزنك بالباوندات؟ ما رأيك بقيام ممرضة مقيمة في سنتها الأولى بذلك بعد إيقافها في الساعة الثانية والنصف بعد منتصف الليل؟

من بين أكثر أشكال منظومات دعم القرار شيوعاً حاسبات جرعات الدواء. إن هذه البرامج الحاسوبية تحسب جرعات الدواء المناسبة بعد أن يدخل الطبيب فيها البيانات الضرورية.

وتُقدّم حسابات فيزيولوجية أيضاً بواسطة شاشات ومنظومات معلومات توضع بجانب سرير المريض. وتُستعمل في تلك الحسابات معلومات متوافرة وعبارات رياضية مثبتة لإلغاء أخطاء الطبيب العيادي ودرء هدر وقته.

وثمة إمكانية لمزيد من الأتمتة المتقدمة من خلال منظومات ذات حلقة مغلقة، وأخرى ذات حلقة مغلقة موجهة من قبل الطبيب العيادي. تراقب تلك المنظومات اختلاف حالة المريض عن الحالة المستهدفة، وتنقذ أو تطلب معالجة لإعادة المريض إلى تلك الحالة. ويمكن لمستوى سكر الدم أن يكون هدفاً لمنظومات من ذلك النوع، على سبيل المثال. وقد طُبقت أمثلة للمعالجة المغلقة الحلقة فعلاً في الواقع العملي. على سبيل المثال، بنى كوخوكوس وشيبارد<sup>(6)</sup> (Kouchoukos and Sheppard) منظومة حاسوبية في عام 1967 استعملت لمراقبة ومعالجة مرضى يخضعون لإجراءات جراحية قلبية. وأجرت المنظومة تحكماً آلياً في تسريب عوامل توسيع الأوعية الدموية في الدم وذلك من خلال تقنيات تحكم ذات تغذية ارتجاعية. وقد اكتُشف ضياع مفرط للدم من خلال تقييم كل ساعة لأنماط التصريف عبر أنبوب صدري بعد عملية جراحية. وحُسبت وتيرة تسريب المواد الدوائية وفقاً لجرعة محددة. ووفقاً للمنشورات، فقد أسهم استعمال المنظومة في تقليص المدة التي يقضيها معظم المرضى في وحدة المعالجة إلى 24 ساعة أو أقل.

### 3.3 المساعدة على تقليص مدة وأخطاء وتغيرات العمل

منذ سنين، يحضّر المساعدون الطبيون مكان العمل لأطباء الأشعة لقراءة الأفلام. ويؤتى مسبقاً بالأفلام الحالية والسابقة وتُرتب على صناديق ضوئية دوارة بغية تسريع عملية قراءة الأفلام. وكل ما يحتاج إليه طبيب الأشعة لاتخاذ قرار بشأن الفلم موجود بين يديه، وبالترتيب الذي يريده. من ناحية أخرى، يتطلب اتخاذ القرارات العيادية من قبل الأطباء في مختلف وحدات العناية الطبية المركزة البحث في كثير من صفحات السجلات

الطبية الورقية، أو شاشات السجلات الطبية الإلكترونية. فلماذا لا تكون خبرة أطباء الأشعة معممة على نطاق واسع؟

تمثّل القواعد العيادية والمسارات الحرجة وإجراءات الرعاية والممارسات والأوامر الدائمة وغيرها من التوصيات جميعاً مصادر معرفة لما يجب فعله في الحالات المختلفة<sup>(7)</sup>. وإذا أمكن لمنظومة حاسوبية استعمال تلك المعرفة بالطريقة التي يستعمل بها المساعدون الطبيون خبرة طبيب الأشعة، وبافتراض أن على العامل في وحدة الرعاية المركزة اتخاذ قرار بشأن المريض، فإنه يجب أن تكون المنظومة الحاسوبية قادرة على التنبؤ بالمعلومات اللازمة لاتخاذ القرار. وإذا كان الأمر كذلك، أمكن للمنظومة حينئذ استحضار وترتيب المعلومات بطريقة تساعد على تسريع عملية اتخاذ القرار. ونظراً إلى أن مدة التوصل إلى القرار تؤثر في التكلفة، فإنه يمكن اقتصاد المال.

يُضاف إلى ذلك أنه نظراً إلى أن جميع المعلومات الموصى بها واللازمة لاتخاذ قرار تُستحضر وتُعرض بطريقة سهلة الرؤية من قبل المنظومة، فإن الأخطاء الناجمة عن إغفال تلك المعلومات سوف تنقلص. وعلى غرار ذلك، يمكن إعداد المنظومة بحيث يتمكن كل العاملين الذين يستعملونها من اتخاذ قراراتهم انطلاقاً من نفس المعلومات، وهذا ما يقلص اختلافات القرارات التي يتخذونها.

### 4.3 المساعدة على الجمع بين معلومات التصوير وغيرها لأغراض التشخيص

أجرت مديرة تسويق عمرها 53 سنة مؤخراً صورة للصدر بأحدث ما توصل إليه من تقنيات الـ CT. وكانت كثيرة التدخين طوال 20 سنة، لكنها تركته قبل 8 سنوات. ويعاين طبيب الأشعة الصورة على محطة عمل مزودة بمنظومة كشف بمساعدة الحاسوب CAD كي تُساعده على تحديد الإصابات المشتبه فيها. وكانت ثمة عدة عقيدات رئوية أقطارها تساوي 1 مم. فهل يستطيع طبيب الأشعة تحديد إن كانت العقيدات خبيثة أم حميدة من دون طلب خزعة أو تكرار الـ CT خلال نصف سنة؟

يُعدُّ التشخيص من أصعب المهام التي يواجهها الأطباء في العيادات يومياً، وهو ينطوي على كثير من المضامين الهامة، مثل مآل المرض وخيارات المعالجة، وغالباً ما يتعلق القرار بالحياة أو الموت. ويُعتبر تشخيص السرطان في مراحل المبكرة لدى المرضى الخالين من الأعراض من المهام الصعبة حتى بالنسبة إلى الأطباء المتمرسين. ويُتوقع تشخيص نحو 1.4 مليون حالة سرطان جديدة في الولايات المتحدة وحدها في عام 2005 (باستثناء سرطان خلايا الجلد الحشرقية). والسرطان هو ثاني أكبر مسبب للوفاة في الولايات المتحدة<sup>(8)</sup>.

يسمح كشف الإصابات المشتبه بها وتشخيصها باكراً بالمدخلة المبكرة التي تؤدي إلى مآلات أفضل للمريض. وفي حين أن التطورات الأخيرة في أنماط التصوير (ماسحات CT ذات 128 شريحة مثلاً)، والتصوير الجزيئي والدراسات الجينية تمكن من تشخيص السرطان في مرحلة أبكر كثيراً مما كان ممكناً في الماضي، فإنها تولد مقادير هائلة من البيانات (صور، تقارير مختبرية، نتائج) يجب تفسيرها من قبل أطباء الأشعة والأورام. ويمكن للتشخيص بمساعدة الحاسوب CADx أن يُسهّل التشخيص السريع والدقيق وأن يُسرّع من وتيرة العمل<sup>(9)</sup>. إلا أنه من المهم تأكيد أن تلك المنظومات لا توافر سوى رأي داعم لرأي الطبيب في العيادة يستطيع استعماله لمساعدته على القيام بالتشخيص أو تحسين الثقة به.

وفي حين أن بعض منظومات الـ CAD، التي تساعد على تحديد مواضع الشذوذات (أي الأورام)، قد حصلت فعلاً على موافقة إدارة الغذاء والدواء الأميركية، وأصبح تضمينها في تجهيزات التصوير إلزامياً (CAD لسرطان الثدي مثلاً)، فإن منظومات الـ CADx ما زالت بمعظمها في مراحل البحث والتطوير. فتلك المنظومات تحتاج كي تعمل جيداً إلى ماسحات CT رقيقة الشرائح من آخر ما توصل إليه، أكثر مما تحتاج إليه منظومات الـ CAD. وبواسطة تلك المنظومات تُشتق التوصيفات المتعددة الثلاثية الأبعاد من صور الـ CT المتعددة الشرائح. ويمكن للمعلومات المشتقة تلك، إضافة إلى معلومات المريض الشخصية (السن، الجنس، تاريخ العائلة، تاريخ السرطان... إلخ)، ونتائج التصوير والتشخيص الجزيئيين جميعاً أن تُستعمل لبناء منظومات CADx يمكن للأطباء استعمالها وهم يثقون بها. ومن مُخرجات منظومات الـ CADx المرغوب فيها تقدير احتمال كون الإصابة خبيثة، أو مؤشرات إلى حالات مشابهة ذات تشخيصات معروفة<sup>(10)</sup>.

### 5.3 المساعدة على البقاء متنبهين إلى التغيرات الحرجة

انطلق إنذار جهاز مراقبة إشارات كهرباء قلب المريض الموجود في الغرفة رقم 3 من وحدة العناية المركزة لتوه للمرة السادسة في غضون ساعتين فقط أثناء مناوبتك. لقد كان السيد جيمس مضطرباً جداً اليوم، وانطلق الإنذار في المرات الخمس السابقة لأسباب مصطنعة ناجمة عن حركته المفرطة. وعندما انطلق الإنذار في المرة السادسة، تصادف أن كنت تتكلم هاتفياً مع طبيب قلبية آخر بقيت طوال الـ 45 دقيقة السابقة تحاول الاتصال به. فهل تكمل مكالمتك معه أم تذهب لترى سبب الإنذار؟

تُري الدراسات أن ما يصل حتى 96% من إنذارات أجهزة مراقبة المرضى ليس

ذات أهمية<sup>(11)</sup>. وبيّنت دراسات أخيرة أن استعمال إشارات متعددة عن حركية الدم يمكن أن تكون طريقة فعالة لترشيح كثير من تلك الإنذارات الزائفة<sup>(12)</sup>. ويمكن أن يكون لهذه الإنذارات التي توصف بالذكية مفعول إيجابي في سلامة المريض، وأن تحسّن من انسياب العمل العيادي عموماً.

ومن أمثلة منظومات الإنذار المتقدمة، المنظومة المتقدمة لمراقبة الأحداث<sup>(13)</sup> (Advanced Event Surveillance). ويوفّر هذا التطبيق طريقة للأطباء العياديين للربط بين معلومات الوسائط على نحو يُسهّل تفسير التغيرات في حالة المريض، وهو يسمح للأطباء أن يجمعوا بين اختيارهم للوسائط وتحديد عتبة للتغيّر مع مدد التأخير. على سبيل المثال: تغيّر معدل نبض القلب بمقدار 10% خلال 60 ثانية أو بمقدار 6 نبضات في الدقيقة خلال 60 ثانية. ويمكن انتقاء طريقة الإعلام عن النتيجة تبعاً لخطورة الظروف.

يمكن استعمال منظومة مراقبة الأحداث المتقدمة في الممارسة الطبية من قبل الأطباء العياديين لإدخال متطلبات المشاهدات الأولية. ومن أمثلة ذلك مراقبة الإلتان. فجميع الوسائط الفيزيولوجية الأربعة (معدل نبض القلب، ضغط الدم، درجة الحرارة، معدل التنفس) الموصى بها في قواعد الممارسة الطبية الحالية متوافرة دائماً في العناية المركزة. ويمكن أيضاً قياس الوسائط المختبرية الخاصة بالـ  $CO_2$  وكريات الدم البيضاء ولاكتات المصل، التي تمثل جزءاً من التحديد المبكر للإلتان، بسهولة وسرعة وبتكلفة منخفضة. وحين استعمال تلك المعلومات معاً، يمكن أن تؤدي إلى تحديد الإلتان باكراً.

### 6.3 المساعدة على تقليص التأهيل والخبرة اللازمة

عندما دخلت إميلي ماديسون، البالغة من العمر اثنين وسبعين عاماً، إلى غرفة المعيشة [الجلسة في منزلها] قبل خمس دقائق لإخبار زوجها أندرو، البالغ من العمر ستة وسبعين عاماً، أن طعام العشاء أصبح جاهزاً، كان كل ما سمعته أنين مخنوق. فافترضت أن ذلك ناجم عن خسارة أحبائه فريق اليانكيز ثانية، فصاحت به: «سجل المباراة وتعال إلى الطعام». لكن عندما دخلت وجدته ملقى على الكرسي دون حراك. فماذا يمكن أن تفعل؟

لعل المثال الحي على كيف أن مفهوم دعم القرار يمكن أن يضع إمكانات متطورة بين أيدي أناس غير مؤهلين، أو ضعيفي التأهيل، هو مزيل الرجفان الخارجي المؤتمت (AED) الذي مثل مزيل الرجفان المنزلي (HeartStart) من الشركة فيليبس<sup>(14)</sup>. إن مزيلات الرجفان الخارجية المؤتمتة متوافرة حالياً للاستعمال المنزلي في الولايات المتحدة، وذلك في المتاجر وعبر الإنترنت من دون وصفة طبية. وبرغم أن من المفضل أن يتلقى

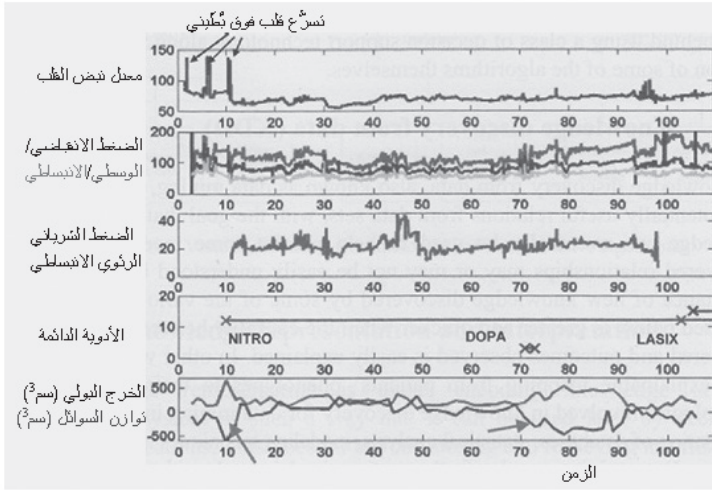
المستعمل بعض التدريب، فإن معظم الناس يستطيعون تشغيل (HeartStart) المنزلي من دون تدريب. فمن لحظة فتح الجهاز، تقود صور وتعليمات بسيطة جداً المستعمل عبر خطوات استعماله. والقرارات التي كان اتخاذها يتطلب قبل خمسة عشر عاماً أطباء وممرضين ومساعدين ذوي تأهيل عال، أصبحت تُتخذ اليوم بواسطة مزيل الرجفان الخارجي المؤتمت. وليس على المستعمل اليوم التفريق بين رجفان أُذيني أو بُطيني (Ventricular Fibrillation)، أو تسرُّع قلب بطيني وتوقُّف انقباض، أو حتى أن يعرف معنى 200 واط في الثانية. فكل تلك المعرفة مبنية ضمن مزيل الرجفان الخارجي المؤتمت.

### 7.3 المساعدة على اكتشاف المعرفة

جُمعت ألوف من الحالات المرضية من وحدات العناية المركزة التابعة للعديد من المستشفيات في قاعدة بيانات واحدة. وتضمنت قاعدة البيانات تلك كل أسباب القبول في المستشفى، والبيانات الصحية (إشارات كهرباء القلب، تشبع الشعيرات المحيطية بالأوكسجين، ضغط الدم الشرياني... إلخ)، والأدوية الموصوفة، والنتائج المخبرية، وملاحظات الممرضات، والنتائج النهائية، وغيرها. فهل ثمة من معرفة جديدة يمكن اكتشافها في خضم هذه البيانات؟

يساعد التنقيب ضمن البيانات وتحليلها على اكتشاف معرفة جديدة يمكن أن تُستعمل في اتخاذ قرارات عيادية لاحقاً. ومثال ذلك عمل تقوم به شركة بحوث فيليبس يُستعمل فيه التنقيب ضمن بيانات وحدات العناية المركزة ووحدات العناية الحرجة للمساعدة على تحديد المتوسطات الصحيحة لوضعها ضمن فهرس تنبؤ بعدم استقرار المريض<sup>(15)</sup>. ويُرى الشكل 1-25 مجموعة جزئية من أنواع البيانات التي يُؤمل باستخلاص معرفة جديدة منها. وثمة طرائق حالياً للتنبؤ بالوفاة حين القبول في المستشفى، إلا أنها ليست ملائمة للتنبؤ بتدهور حالة المريض أثناء إقامته فيها.

ثمة حالتان شائعتان لتدهور صحة المريض في وحدة العناية المركزة، هما فشل منظومة ذات عضو واحد وفشل منظومة متعددة الأعضاء. وثمة مسببات متعددة للنوعين، إلا أنها جميعاً تشير غالباً إلى أن حالة المريض في تراجع، مؤدية إلى نتائج سيئة عادة. لكن يمكن للتحديد المبكر لهذا الفشل أو ذاك، من خلال تحديد الإشارات الأولية لتدهور صحة المريض، أن يؤدي إلى مداخله مبكرة، ومن ثم إلى نتائج أفضل. فما هي تلك الإشارات؟ هنا يأتي دور التنقيب ضمن البيانات.



الشكل 1-25: عينة من بعض موسطات وحدة العناية المركزة للتنقيب فيها عن معرفة جديدة.

استعمال قاعدة بيانات كبيرة لحالات مرضية من وحدات العناية المركزة ووحدات العناية الحرجة في مجموعة من مستشفيات وجامعات وشركات منطقة بوسطن، أجرى الباحثون لدى شركة بحوث فيليبس تنقيباً ضمن البيانات بغية اكتشاف تشابهات بين حالات المرضى الذين انتهوا إما إلى فشل عضو واحد أو إلى فشل متعدد الأعضاء. ومفتاح هذه العملية برمتها هو أن نتائج المرضى كانت معروفة. وبعد إجراء التحقق، يمكن إعداد المؤشرات الناتجة المبكرة لتكون جزءاً من منظومة قائمة لمراقبة المريض في الزمن الحقيقي.

#### 4. التكنولوجيات

يتطلب تنفيذ الإمكانيات المذكورة في السيناريوهات السابقة تكنولوجيات متعددة يمكن تصنيفها في فئتين رئيسيتين: اكتشاف المعرفة، وتمثيل المعرفة وتفسيرها. وثمة كثير من التكنولوجيات التي لا يمكن التطرق إليها في هذا الفصل، إلا أننا سوف نقدم الأهداف المسوغة لاستعمال صنف معين من تكنولوجيات دعم القرار، إضافة إلى وصف مختصر للخوارزميات نفسها.

#### 1.4 اكتشاف المعرفة الموجودة في البيانات KDD

يقصد باكتشاف المعرفة الموجودة في البيانات، أو بالتنقيب ضمن البيانات، العثور على علاقات يمكن أن تكون مفيدة ضمن تلك البيانات، من منطلق أن المعرفة المكتشفة يمكن أن تُستعمل للمساعدة على التنبؤ ببعض الأحداث الطبية. وقد تكون العلاقات

المكتشفة سهلة الفهم، وقد لا تكون. وقد يكون قبول المعرفة الجديدة، المكتشفة ببعض الطرائق المختلفة المذكورة فيما بعد، سريعاً وواسع النطاق إذا كانت العلاقة السببية بين الإشارات المكتشفة والنتائج المشاهدة سهلة التفسير. بكلمات أخرى، يجب أن يكون ثمة تطابق قابل للتفسير بين الأعراض البادية على المرضى ونتائج تشخيص حالاتهم. وتشتمل تكنولوجيات اكتشاف المعرفة بالتنقيب ضمن البيانات على تشكيلة من قواعد البيانات والتحليل الإحصائي وتقنيات النمذجة وتعلم الآلة. ويمكن تصنيف التنقيب ضمن البيانات تبعاً لأنواع الخوارزميات وفقاً للمبين في الشكل 2-25. وأكثر أنواع الخوارزميات انتشاراً هي الأنواع الآتية:

**خوارزميات التصنيف والاسترجاع (Classification and Regression):** التصنيف هو عملية تضع بنداً من البيانات ضمن واحدة من عدة فئات معرفّة سابقاً، ومثال ذلك ربط الإشارات والأعراض البادية على المريض بمرض معين. والاسترجاع هو عملية ربط بند البيانات بمتغير تنبئي له قيمة حقيقية، ومن أمثلة ذلك ربط القيمة التنبئية لجسم مضاد في فحص للدم (مثل تحليل الجسم المضاد النوعي للبروستات (PSA) باحتمال الإصابة بالمرض (سرطان البروستات مثلاً).

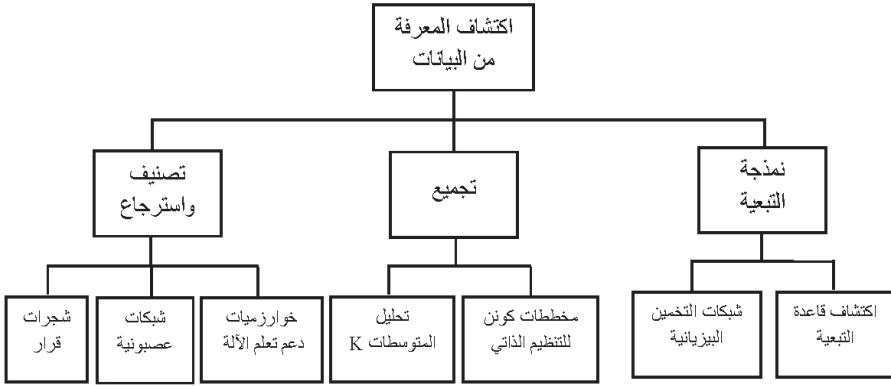
**خوارزميات التجميع (Clustering):** التجميع هو تجزئة كتلة من سجلات البيانات إلى مجموعات ذات محتويات متشابهة على نحو تكن فيه المجموعات مختلفة عن بعضها ما أمكن. إن التجميع مفيد عندما لا يعرف المستعمل طبيعة أو بنية البيانات، وهو يحاول تكوين فكرة عن توزعها. وهو يُستعمل غالباً بوصفه خطوة معالجة أولية لخوارزميات التصنيف.

**خوارزميات نمذجة التبعية (Dependency Modeling):** تحاول نمذجة التبعية العثور على تبعيات معينة فيما بين المتغيرات. والمثال البسيط على ذلك هو أنه إذا كانت نتيجة فحص معين لدم المريض عالية القيمة في 82% من الحالات، كانت نتيجة فحص معين للبول منخفضة. والهدف هو إيجاد ارتباطات أكثر تعقيداً من هذا المثال، من قبيل أدلة حدة المرض.

#### 2.4 تمثيل المعرفة وتفسيرها

المقصود بتمثيل المعرفة طريقة ترميزها في منظومة المعلومات على نحو يمكن من استعمالها فيما بعد في تطبيقات دعم القرار. وهذا ينطوي على أشياء كثيرة غير خزن المعلومات في قاعدة البيانات، أو بنية البيانات واسترجاعها، وذلك من حيث الحاجة

إلى خوارزميات لتفسير المعلومات. فالمعلومات يجب أن تكون مفهومة لكل من البشر والآلات.



الشكل 2-25: تكنولوجيات التنقيب ضمن البيانات المختلفة وبعض خوارزمياتها.

وإضافة إلى السؤال المتعلق بكيفية تمثيل المعرفة على أفضل وجه، ثمة سؤال عن ماهية المعرفة التي تريد تمثيلها، وما الذي تريد أن تفعله بها. إن ثمة أربعة حيزّات من مثل تلك التي أُشير إليها في المقطع 3، وهي:

**التشخيص التفريقي.** التشخيص التفريقي هو عملية تحديد المرض الذي يعاني منه المريض من بين عدة أمراض ذات دلالات وأعراض متشابهة، ويُستعان عليه بالخوارزميات. ويعتمد نوع الخوارزمية التي يجب استعمالها على المعرفة المتوافرة عن المريض وعن أمراضه المحتملة. وإذا كان المنطق السببي للانتقال من الدلالات والأعراض إلى التشخيص التفصيلي جيداً وعلى شكل مجموعة من القواعد، كانت منظومة التعليل القائم على الحالة هي أفضل السبل إلى ذلك. وعندما تكون حساسيات وتحديدات (Specificities) الاختبارات المختلفة المستعملة للتشخيص معروفة تماماً، فإن الشبكة البايزيائية يمكن أن توافر أفضل النتائج. وعندما يكون كثير من الحالات السابقة ذات نتائج معروفة متوافرة للتعلم منها، يمكن للشبكة العصبونية أن توافر أفضل النتائج.

إن معظم الأعمال الجارية في حيزّ التشخيص بمساعدة الحاسوب تتبّع نفس منهجية التعلم تحت الإشراف: تكون البداية من مجموعة بيانات عن حقائق أساسية، ويُدرّب مصنّف باستعمال مجموعة سمات في تلك البيانات (مخوسبة من صور تشخيص مثلاً) يُعتدّ بأنها تنطوي على ما يكفي من القوة التمييزية للتفريق بين الإصابات الحميدة والخبيثة،



مثلاً. ومن التحديات هنا استخراج السمات التي يمكن أن تميز بين الفئات، والعثور على أكثر السمات ذات الصلة من مخزن سمات، وجمع المعلومات المتباينة معاً (سمات قائمة على الصور وبيانات المريض مثلاً)، وإيجاد معايير التشابه للطرائق القائمة على الأدلة.

**القواعد العيادية.** توصي القواعد العيادية والمسارات الحرجة بخطوات تنفيذية وخيارات للخطوات التالية اعتماداً على حالة المريض. ويُنظر إلى التزام هذه القواعد والمسارات عموماً على أنه طريقة لتحقيق معالجة أفضل للمرضى من قبل الأطباء الممارسين، ولتقليل الأخطاء الطبية. وتسعى القواعد العيادية التنفيذية إلى اتباع منحى لرعاية المرضى يجعلها قادرة على تنبيه المستعمل إلى فعل يهم بالقيام به خلافاً لما هو موصى به، واقتراح الخطوة التالية، والتنبؤ باحتياجات مقدم الرعاية من المعلومات ومجموعات الطلبات والموارد اللازمة للتشخيص.

**انسياب العمل.** إن أتمتة انسياب العمل على صلة وثيقة بالقواعد العيادية التنفيذية. وفي حين أن القواعد العيادية تركّز الاهتمام في احتياجات المريض العيادية، فإن انسياب العمل يهتم بالتفاعل المتبادل بين مقدمي الرعاية والإدارة والمرضى. وتمكّن منظومات أتمتة انسياب العمل المصممين والمستعملين من تحديد الإجراءات التي يجب أن تحصل آلياً حين اكتمال المهام المختلفة. على سبيل المثال، إذا نظرنا إلى مريض أتى للتو من أجل إجراء قسطرة قلبية تشخيصية في عيادة خارجية، فإنه سوف يذهب أولاً إلى مكتب الاستقبال. وبعد أن يُكمل موظف الاستقبال مهمة التسجيل، يجب أن يرسل إشعار عن وصول المريض آلياً إلى الممرضة المسؤولة عنه. ويمكن أن تُقدّم إلى الممرضة آلياً لائحة مهام تحدد الخطوات التي يجب اتخاذها مع المريض، ومن أمثلتها جعله يوقّع استمارة القبول، وسحب عينة من دمه، وقياس ضغطه ومعدل نبض قلبه... إلخ. ويمكن لكل من هذه الأعمال أو لجميعها معاً أن تُطلق إشعاراً إلى الأشخاص الآخرين الذين سوف يشاركون في العناية بالمريض كي يبدؤوا بتنفيذ مهام معينة.

**النمذجة.** يمكن استعمال النمذجة بطرائق مختلفة. وإحدى الطرائق التي لم تُذكر آنفاً هي المساعدة على التشخيص التفريقي. فباستعمال نموذج للمنظومة الفيزيولوجية، يمكن إدخال موسطات المريض إلى النموذج لكي يساعد على تحديد السبب الجوهري لشذوذ موسطات معينة من مثل انخفاض الخرج القلبي أو ضغط الدم. ومن الاستعمالات الأخرى للنموذج الفيزيولوجي سيناريو السؤال التالي: «ماذا لو». وهنا أيضاً تُدخل موسطات المريض إلى النموذج مع طرح السؤال التالي: «ماذا يحصل لهذا المريض إذا

أعطي موسع أوعية؟» أو «ماذا يحصل لهذا المريض إذا خفضنا نسبة الأكسجين في منفرسته إلى 28%؟».

## 5. العوائق

ظهرت منظومات دعم القرار الطبي هنا وهناك منذ ستينيات القرن العشرين، لكن رؤية الستينيات لما يمكن لتلك المنظومات أن تفعله الآن في القرن الحادي والعشرين لم تتحقق<sup>(16)</sup>. فما سبب ذلك؟ نقدم في الفقرات الآتية بعض الأسباب الرئيسية لذلك.

### 1.5 سجل المريض الصحي

إن الوصول إلى البيانات العيادية بصيغة إلكترونية أمر جوهري لإقامة منظومة حاسوبية لدعم القرار. إلا أن هذا ليس قائماً. فنسبة المستشفيات الرقمية كلياً تقل عن<sup>(17)</sup> 20%. ومع أن هذه الحالة تمثل الآن عائقاً كبيراً أمام منظومات دعم القرار التي تتطلب إدماج بيانات من كل جوانب رعاية المريض، فإنه ما زالت ثمة فرص كثيرة لمنظومات دعم القرار التي تعمل بوصفها منظومات مستقلة قائمة بذاتها، أو التي تُمكن مكاملتها بالحد الأدنى، على غرار منظومات معلومات الأقسام والمختبرات، ومحطات إظهار الصور، ومنظومات تخطيط المعالجة، ومنظومات إدخال التعليقات، ومنظومات المراقبة.

### 2.5 المعايير

شهدت المعايير، مثل معيار التصوير الرقمي والاتصالات في الطب DICOM ومعيار المستوى الصحي HL7 7 تقدماً كبيراً من حيث توفيرها معايرة لكثير من جوانب تحصيل البيانات وتخزينها وتبادلها<sup>(18)(19)</sup>. وثمة معايير أخرى للحيزّات التخصصية. لكن حتى لو وُجدت معايير لكل أوجه الرعاية الطبية، تبقى ثمة عوائق من مثل الآتي:

- قد لا توافر المنظومات الحاسوبية الموروثة دعماً للمعايير أو للنسخ الحالية منها.
- لا يقدم جميع البائعين حلولاً تدعم المعايير.
- ثمة معايير متعددة، متداخلة أحياناً.
- تتطور المعايير باستمرار جاعلة أحدث منظومات اليوم منظومات قديمة غداً.
- غالباً ما تكون البيانات التي تدعمها المعايير أخشن من أن تفي بمتطلبات منظومات دعم القرار. وهذه المشكلة على صلة وثيقة بترميز البيانات.

### 3.5 الترميز

الترميز هو ترجمة وتصنيف البيانات من صيغة مفهومة للبشر إلى صيغة يمكن

للحاسوب فهمها ومعالجتها. وثمة طرائق ترميز كثيرة، وكثير منها متداخل بعضه مع بعض، وحتى إن ثمة منظومات تحوّل من طريقة للترميز إلى أخرى. لكن منظومات الترميز تعاني من عوائق المعايير، وعوائق أخرى. أول وهلة، قد يبدو أن منظومات الترميز متفوقة في ترميز البيانات الرقمية، مثل معدل نبض القلب وضغط الدم ونسبة دفع القلب للدم حين انقباضه وغير ذلك، لكن بعد التمهّك يتبين أنه ما زالت ثمة صعوبات. بأخذ نسبة دفع القلب للدم مثلاً، نجد أن ترميز الأعداد سهل، لكن قد نحتاج إلى معرفة الطريقة التي جرى بها تحديد تلك النسبة (موجات فوق صوتية، رنين مغناطيسي، تحليل مخبري لحركية الدم)، ومن قام بالتجزئة؟ وقد لا تكون هذه المعلومات هامة في حالات معينة. وبقطع النظر عن مقدرة منظومة الترميز نفسها، ثمة صعوبات في أتمّة عملية الترميز، ولعل أصعب تلك المهام هو ترميز النص بصيغته العامة. فمن دون إمكانات متقدمة جداً لمعالجة اللغة الطبيعية، سوف تُخفق أية منظومة ترميز مؤتمّة في التفريق بين المغزى العيادي لشكويّ المريض الرئيسيتين التاليتين: «أشعر بألم في الصدر عندما أذهب مع كلبتي لتشمي» و «أشعر أحياناً بألم في الصدر عندما أشاهد التلفزيون».

#### 4.5 التفاعل بين البشر والحاسوب

على غرار معظم التطبيقات الحاسوبية، يمكن للتفاعل بين البشر والحاسوب أن يُنجز أو يُفشل عمل منظومة دعم القرار. وقد أخفق كثير من منظومات دعم القرار الأولى بسبب واجهة التواصل بين الحاسوب والمستعمل، برغم إعطائها نتائج عيادية صحيحة وذات مغزى. ويعمل بعض أكثر المنظومات نجاحاً اليوم خلف الستار كليا تقريباً، ولا تكون مرئية إلا في حالات الإنذار فقط. ومن بعض القضايا الأساسية في تصميم التفاعل بين الحاسوب والبشر في منظومات دعم القرار الآتي:

- يجب أن تكون الحاجة إلى التدريب على استعمال المنظومة قليلة أو معدومة. وعلى المصممين أن يعلموا أنه لن يكون ثمة وقت لدى كثير من المستعملين المحتملين للمنظومة للتدرّب على منظومتهم. فكثير من المستعملين يعملون مياومين، أو يكونون «طيارين» يعملون حيث ثمة حاجة إليهم. وقد يضطرون إلى العمل في أقسام مختلفة كل يوم أو كل أسبوع. وعلى الشاكلة نفسها، يواجه الأطباء الدوّارون وأطباء الاستدعاء والأطباء المخولون العمل في عدة مستشفيات حالات مشابهة.

- يجب أن تحقق المنظومة التوازن الصحيح بين أن تكون مفيدة أو مزعجة. وأحد الأمثلة على ذلك من عالم الحاسوب هو قبول الكثيرين باستعمال مدقق الإملاء الآلي

مع خطوطه الحمراء تحت الكلمات الخاطئة وهم مشتمزون في المقابل من أيقونة «ملقط الأوراق» التي تظهر على الشاشة أيضاً.

- يجب أن تتوافق المنظومة مع انسياب العمل الطبيعي أو تحسّنه ما أمكن. والمنظومة التي تتطلب عملاً إضافياً أو مدة أطول لاستعمالها، سوف تُرفض على الأرجح حتى لو كانت تحسّن النتائج الطبية.

### 5.5 القبول الاجتماعي

إضافة إلى قبول واجهة التواصل بين الحاسوب والبشر الذي نوقش آنفاً، ثمة قضايا قبول أخرى، وأهمها هي الثقة. فالعاملون في الرعاية الصحية لن يستعملوا منظومات دعم قرار لا يثقون بها. ويمكن للثقة أن تأتي من عدد من المصادر أيضاً:

- معرفة كيفية عمل المنظومة. مثلاً معرفة القواعد التي تعتمد عليها، والموافقة عليها. (لاحظ أن حلول الشبكات العصبونية لا تحقق هذا المتطلب، ولذا واجهت تردداً في قبولها).

- برهان من تجارب عيادية.

- خبرة إيجابية من استعمال المنظومة (تبدو المنظومة أنها تتصف بحساسية وتحديدية عاليتين).

- توصيات من الزملاء والهيئات المتخصصة.

### 6.5 التكاليف

على غرار جميع المشتريات الأخرى في مرافق الرعاية الصحية المتخصصة، يجب أن تكون ثمة عائدات ربحية للاستثمار. وفيما يخص منظومات دعم القرار تكون عائدات الاستثمار عادة غير مباشرة. ومن غير المرجح أن تكون ثمة منظومات دعم قرار يمكن استيفاء رسوم مباشرة عن استعمالها. لكن الاستثناء الجلي لهذا هو أن استعمال منظومات CAD معينة لقراءة الصور قراءة ثانية يستوجب دفع رسوم عنه مباشرة. أما العائدات فتأتي حينما يُترجم تقليص مدد العمل وتقليل الأخطاء وتسهيل متطلبات التدريب وتخفيض عدد العاملين، إلى مال.

### 6. نظرة إلى المستقبل

تقترن رؤيتنا لمستقبل منظومات دعم القرار بشدة برؤيتنا لمستقبل سجلات

المرضى الإلكترونية. ونحن نرى اليوم الذي سوف يصبح فيها ما يسمى سجل المريض الإلكتروني «من المهد إلى اللحد» حقيقة واقعة. فتلك السجلات لن تخزن بيانات عن حياة الشخص برمتها فحسب، بل يمكن أن تشتمل على جوانب من حياته التي تسهم في حالته الصحية الجيدة التي تمثل استمرارية فعلية للرعاية.

وتمكّن سجلات المرضى الإلكترونية تلك من إمكانات لا تحصى لاتخاذ القرار. فبالوصول الملائم إلى مجموعات كبيرة من سجلات المرضى الإلكترونية من قبل العاملين في البحث الطبي، يمكن لاكتشاف المعرفة من خلال التنقيب في المعلومات أن يُؤلّد معرفة جديدة بمعدل لا سابق له. ومن بين أنواع المعرفة التي سوف تُكتشف مؤشرات مبكرة إلى الأمراض وأعراضها. وإذا كانت البيانات الجينية جزءاً من سجل المريض الإلكتروني، أصبح الطب المشخصن هو الشيء الطبيعي.

وإذا كان سجل المريض الإلكتروني سجلاً مطولاً، يمكن لبرمجيات «الملاك الحارس» أن تبحث في السجل عن مؤشرات سابقة، أكانت أحداث منفردة، أم مجموعة قيم، أم توجهات مع مرور الوقت. ويجب ألا يقتصر سجل المريض الإلكتروني على كونه مجرد حافظ للمعلومات الطبية. فمع المحسّنات الجديدة المضمّنة في ملابسنا اليومية وملابس العمل، يمكنه أيضاً الحصول على بيانات عن الصحة والحالة الجيدة، وعلى بيانات عن اللياقة. وهذا يمكن أيضاً من تطبيقات تؤدي دور مرشد الحمية أو مراقب اللياقة.

وعلى وجه العموم، نرى أن دعم القرار يمثل إضافة إلى المقدار الهائل من المعرفة الطبية الموجودة حالياً والتي تسهّل الممارسة الطبية. إنها تقتصد الوقت والمال، وتحمي الأرواح، وتنطوي على المغزى والبساطة.

### كلمة شكر

يشكر المؤلفان ليلاً بوروجسكي (Lilla Boroczky) ولاري إشلمان (Larry Eshelman) على إسهاماتها في مقاطع مختلفة من هذا الفصل. ويشكران أيضاً كولين إنّت (Colleen Ennett) وكزينكسين زهو (Xinxin Zhu) ولاري إشان على مراجعتهم للمخطوطة الأولى من هذا الفصل.

## المراجع

1. *Physicians' Desk Reference*, 59<sup>th</sup> Edition, (Thomson PDR, 2005).
2. J. Corrigan, L. Kohn, et al., *To Err is Human: Building a Safer Health System*, (National Academy Press, Washington DC, 2000).
3. Institute of Medicine, *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21<sup>st</sup> Century*, (National Academy Press, Washington DC, 2001).
4. Stroke Center Designation and Its Impact on the Practice of Emergency Medicine (2005); [http://www.feme.org/Lectures/aaem\\_lajolla\\_0205/bunney\\_strokecenter\\_aaem\\_lajolla\\_0205.htm](http://www.feme.org/Lectures/aaem_lajolla_0205/bunney_strokecenter_aaem_lajolla_0205.htm).
5. M. Alberts, et al., Recommendations for the Establishment of Primary Stroke Centers, *JAMA* 283 (23), 3102-3109 (2000).
6. L. Sheppard, N. Kouchoukos, M. Kurtis, et al., Automated treatment of critically ill patients following operation, *Ann Surg* 168, 596-604 (1968).
7. M. Peleg, et al., Comparing Computer-interpretable Guideline Models: A Case-study Approach, *JAMIA* 10 (1), 52-68 (2003).
8. *Cancer Facts and Figures* 2005, (American Cancer Society, Atlanta, 2005).
9. K. Doi, Current status and future potential of computer-aided diagnosis in medical imaging, *The British Journal of Radiology* 78, S3-S19 (2005).
10. J. Roehrig, The Manufacturer's perspective, *The British Journal of Radiology* 78, S42-S45 (2005).
11. R. Schoenberg, D. Sands, C. Safran, Making ICU Alarms Meaningful: a comparison of traditional vs. trend-based algorithms, *Proc AMIA Symp*, 379-83 (1999).
12. W. Ali, L. Eshelman, M. Saeed, Identifying Artifacts in Arterial Blood Pressure Using Morphogram Variability, *Computers in Cardiology conference*, 697-700 (2004).
13. Philips Medical Systems, Patient Monitoring - IntelliVue MP40 and MP50 (2005); [http://www.medical.philips.com/main/products/patient\\_monitoring/products](http://www.medical.philips.com/main/products/patient_monitoring/products).
14. Philips Medical Systems, HeartStart (2005); <http://www.heartstarthome.com/content/>.

15. G. Moody, R. Mark, A Database to Support Development and Evaluation of Intelligent Intensive Care Monitoring, *Computers in Cardiology* 23, 657-660 (1996).
16. M. Musen, Y. Shahar, E. Shortliffe, *Medical Informatics: Computer Applications in Health Care and Biomedicine*, edited by E. Shortliffe, et al., 573-609, (Springer, New York, 2001).
17. D. Brailer, E. Terasawa, Use and Adoption of Computer-based Patient Records (2003); <http://www.chcf.org/documents/ihealth/UseAdoptionComputerizedPatientRecords.pdf>.
18. DICOM- Digital Imaging and Communications in Medicine (2005); <http://medical.nema.org/NEMi/>.
19. Health Level Seven, Inc., Health Level 7 (2005); <http://www.hl7.org/>.

# الفصل السادس والعشرون

## المعلوماتية الحيوية

### نظرة إجمالية وفرص البحث

ج. ديفيد شافر<sup>(1)</sup> ونيفينكا ديميتروفا<sup>(2)</sup> ومايكل زانغ<sup>(3)</sup>

<sup>(1)</sup> شركة بحوث فيليبس، براير كليف مينور، الولايات المتحدة

<sup>(2)</sup> مختبرات كولد سبرنغ هابر، كولد سبرنغ هابر، نيويورك، الولايات المتحدة

J. David Schaffer, Nevenka Dimitrova, Michael Q. Zhang

*Philips Research, Briarcliff Manor, NY, USA;*

*Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY, USA*

#### ملخص

نقدم في هذا الفصل عرضاً للمعلوماتية الحيوية مع تركيز الاهتمام أولاً في تطبيقات البحث الرئيسية حيث تحقق كثير من التقدم في العقدين السابقين أو نحوهما. ثم نستقصي التطبيقات العيادية المفعمة بالإثارة، ومنها الاستقصاء الجيني والتشخيص المبكر وناذج التنبؤ بالأمراض والطب المشخصن ومراقبة الحالة الصحية. ويعكس انتقاء المواضيع على نحو كبير تفاؤلاً بأن تلك الإمكانيات سوف تبدأ بالتحقق في المستقبل القريب.

#### 1. تقديم

إحدى التكنولوجيات التمكينية المساهمة في ثورة الطب الجينومي هي المعلوماتية الحيوية، أو تطوير خوارزميات قوية تمكّننا من التعامل مع طوفان المعلومات الجزيئية



الجديدة من المنظومات الحية. وقد اعتُبر تطوير الخوارزمية السريعة لمطابقة السلسلة، والمعروفة باسم أداة بحث أساسية للتنضيد المحلي (Basic Local Alignment Search Tool) (BLAST)، من قبل ألتشول (Altschul) وزملائه<sup>(23)</sup> في عام 1990، إسهاماً أساسياً في التقدم السريع في علم الأحياء الجزيئي، وربما كانت اليوم أكثر خوارزميات المعلوماتية الحيوية استعمالاً في العالم. لكن مفاعيل تلك الخوارزمية المثيرة اقتصرحت حتى الآن على العلم النظري الأساسي في المقام الأول، أي ما قيل المرحلة العيادية التطبيقية. ومع ذلك ما زال ثمة تفاعل كبير بأن مفاعيل الطب الجزيئي العيادية سوف تظهر قريباً، وأن تطورات المعلوماتية الحيوية سوف تستمر بأداء دور بالغ الأهمية. إن طيف بحوث وتطبيقات المعلوماتية الحيوية واسع جداً، ولذا قررنا تركيز اهتمامنا هنا في بضعة مواضيع ذات مفاعيل عيادية محتملة.

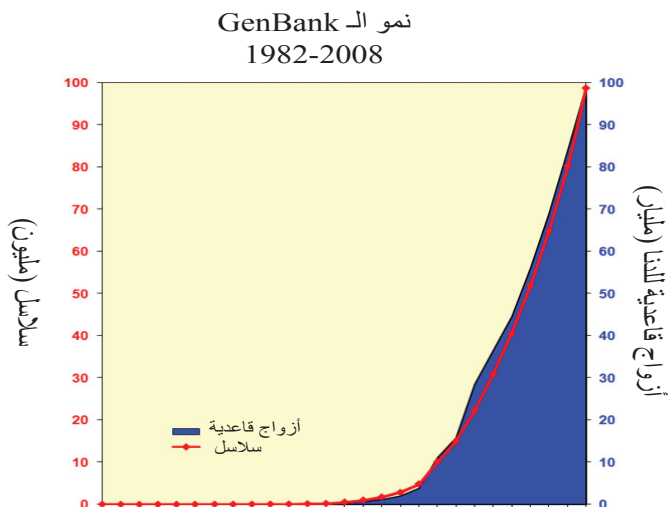
## 2. مواضيع منتقاة من المعلوماتية الحيوية ما قبل المرحلة العيادية

### 1.2 جمع البيانات ونشرها

تتعامل المعلوماتية الحيوية مع السيل الجارف من البيانات الجينومية. وأفضل مصادر محدّثة في الإنترنت لتلك البيانات هما عددان خاصان ينشرهما سنوياً موقع بحوث الحموض النووية (Nucleic Acids Research)، وهما عدد يناير (كانون الثاني) الذي يهتم بقواعد البيانات، وعدد يوليو (تموز) الذي يهتم بمخدمات الوب الخاصة بأدوات التحليل في الإنترنت. ويُعدُّ دليل وصلات المعلوماتية الحيوية<sup>(1)(38)</sup> (Bioinformatics Links Directory) نقطة دخول جيدة إلى وصلات منتقاة مع معظم تلك الموارد والأدوات وقواعد البيانات الجزيئية. ويمثل النمو الأسي للدنات DNAs المسلسلة في بنك الجينات (GenBank) (الشكل 1-26)<sup>(\*)</sup> في قاعدة بيانات النيوكليوتيدات في موقع المركز القومي لمعلومات التكنولوجيا الحيوية<sup>(2)</sup> (National Center for Biotechnology Information) (NCBI) أفضل شاهد على التطور الجينومي الجاري. وتُعتبر قاعدة البيانات هذه، مع قاعدة بيانات المعهد الأوروبي للمعلوماتية الحيوية<sup>(3)</sup> (The European Bioinformatics Institute) (EBI) وبنك اليابان لبيانات الدنا<sup>(4)</sup> (DNA Data Bank of Japan) (DDBJ)، قواعد بيانات المعلومات الحيوية الرئيسية الثلاث في العالم، وهي

(\*) يُغطي الشكل 1-26 الأصلي، الوارد في نسخة هذا الكتاب الإنجليزية، المدة 1982-2004. ونظراً إلى أنه غير واضح بقدر كاف لوضعه في النسخة العربية، فقد أدرج شكل أكثر وضوحاً بدلاً منه مستورد من موقع GenBank يغطي المدة 1982-2008 (المترجم).

تبادل بيانات السلسلة فيما بينها يومياً لضمان أن معلومات السلسلة الأساسية المخزونة في «قواعد البيانات الرئيسية» متكافئة. وبنك بيانات البروتينات (5) Protein Data Bank (PDB) هو أكبر مخزن لبيانات البنية الثلاثية الأبعاد للجزيئات الحيوية الكبيرة.



الشكل 1-26: نمو الـ GenBank

وإضافة إلى معلومات السلسلة الأساسية، ثمة مواقع في الـ ويب للمصطلحات الجينية المستمرة التغير: قاعدة بيانات هوغو لرموز الجينات (6) (Gene Symbol Database) (HUGO)، وقاعدة بيانات توصيف الجينات (10) (Gene Ontology) (GO)، وقاعدة بيانات الجينات البشرية (11) (GeneCards)، وموسوعة كيو تو للجينات والجينوم (7) (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) (KEGG) لمعلومات الشبكة الاستقلابية، وقاعدة بيانات معززات حقيقيات النوى (8) (Eukaryotic Promoter Database) (EPD)، وقاعدة بيانات عوامل النسخ الجيني (9) (TRANSCRIPTION FACTOR Database) (TRANSFAC).

## 2.2 تحليلات السلسلة

ثمة كثير من الخوارزميات لتحليل السلسلة، ويمكن تصنيفها في فئات لتحليلات الدنا، والرنا، والبروتين، أو تحليلات لسلسلة مفردة أو مزدوجة أو متعددة. ونعطي هنا بعض الأمثلة الشائعة والهامة فقط من كل فئة.

## 1.2.2 مقارنة السلاسل

مقارنة الأزواج والبحث عن التشابهات: بالبدء بسلسلة جزيئية، فإن أحد أوائل الأسئلة التي تُطرح هو: هل هي مشابهة لسلسلة معروفة أو ذات صلة بها؟ والأداة الأساسية لذلك هي مقارنة التشابه/ والمحاذاة. وهي تتألف من ثلاثة مكونات: مقياس تشابه (أو مسافة) يعطي علامة لسلسلتين متحاذيتين، وتابع موضوعي يجب استمثاله، وخوارزمية لتحقيق المحاذاة الأمثلية. وتوافر مصفوفة العلامات قيمة عددية (غرامة) تعطى لكل طفرة (Mutation)، أكانت حذفاً أم إضافة أو تبديلاً. يُضاف إلى ذلك أن اختلافات سلسلة البروتين يجب أن تمثل التشابهات والفوارق لكل زوج حمض أميني ممكن (مصفوفة الطفرة النقطية المقبولة (Point Accepted Mutation) (PAM) ومصفوفة استبدال اللينات (BLocks Substitution Matrix) (BLOCSUM). وتُعتبر خوارزمية نيدلمان-فونش<sup>(54)</sup> (Needleman-Wunsch) للمحاذاة الشاملة (التي تبحث عن أفضل محاذاة لسلسلتين كاملتين من البداية حتى النهاية)، وخوارزمية سميث - ووترمان<sup>(67)</sup> (Smith-Waterman) للمحاذاة المحلية (التي تبحث عن أفضل محاذاة لسلسلتين جزيئيتين) أفضل الخوارزميات الدقيقة (ذات الحساسية الفضلى) المعروفة التي تقوم على برمجة ديناميكية (Dynamic Programming). ونظراً إلى أن البحث الدقيق عالي التكلفة، تُستعمل خوارزميات تقريبية أسرع في أغلب الأحيان (مثل FASTA<sup>(58)</sup>، BLAST<sup>(23)</sup>، BLAT<sup>(47)</sup>).

محاذاة سلاسل متعددة وشجرات متعددة الجينات: تُعتبر محاذاة السلاسل المتعددة على درجة من الأهمية بغية استقصاء أكثر الحموض النووية أو السلاسل البروتينية انحفاً بالتطور، وهذا يوحى بوظائف حرجة ويمكن أن يُستعمل لاستنتاج المسافات التطورية بين الأجناس. وقد لا تحتوي المحاذاة الأمثلية لمجموعة من السلاسل على التحاذيات الثنائية الأمثلية. والبرنامج<sup>(73)</sup> (ClustalW) هو أكثر البرامج استعمالاً لذلك. وهو يستعمل طريقة متدرجة (تجميع هرمي بمحاذاة الأزواج) ويُثقل كل سلسلة بغية حذف الحشو. والبرنامج<sup>(61)</sup> (Tcoffee) المطور أخيراً يشابه (ClustalW)، لكنه يقارن مقاطع ضمن كامل مجموعة السلسلة. ويمكنه جمع سلاسل وبنى معاً، وأن يُقيّم المحاذاة أو يكامل عدة تحاذيات مختلفة. وبرغم أنه يمكن استعمال (ClustalW) لبناء شجرات متعددة الجينات، فإن البرنامجين<sup>(36)</sup>(71) Phylyp و PAUP أكثر دقة وأقوى منه، ولهما استعمالات أكثر تنوعاً.

## 2.2.2 تحليل سلاسل الدنا

البحث عن جينات ترميز البروتين: في الدنا الجرثومي، يُرمز كل بروتين بشدفة مجاورة تسمى بإطار القراءة المفتوح (ORF) يبدأ برمز ابتداء، وينتهي برمز توقف). وفي حقيقيات النوى، وخاصة لدى الفقاريات، تنقسم منطقة الترميز إلى عدة شذف تسمى الإكسونات (exon)، وتسمى الشذف فيما بينها إنترونات (Intron). ويُعتبر إيجاد جينات ترميز بروتين من حقيقيات النوى من حيث الجوهر تنبؤاً ببنية الإكسون - إنترون. وقد استُعملت جميع خوارزميات تعرّف الأشكال الإحصائية وخوارزميات تعلم الآلة الممكنة تقريباً لحل هذه المسألة الصعبة (انظر مقالة زانغ<sup>(79)</sup> للاطلاع على مراجعة للموضوع).

### تحديد بادئات النسخ، ومحفزات موقع ربط عامل النسخ (Identification of Promoters and Transcription Factor Binding Site (TFBS) Motifs)

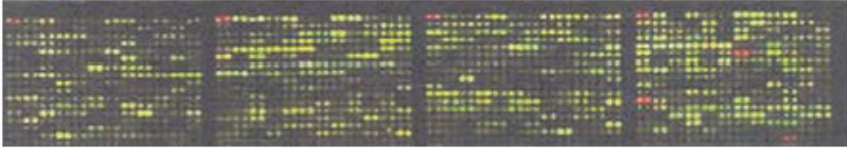
بغية دراسة تنظيم الجينات والحصول على تفسير أفضل لبيانات تجلي المصفوفة المكروية، يصبح التنبؤ ببادئات النسخ واكتشاف الـ TFBSs هاماً وقد استُعمل عدد من طرائق تعلم الآلة التي تبحث عن اختلافات بين مجموعات من سلاسل بادئة وسلاسل غير بادئة معروفة، منها مثلاً التحليل التمييزي التريبيعي<sup>(31)</sup> (FirstEF) والشبكات العصبونية الصناعية<sup>(25)</sup> (DPF)، آلة نقل الأهمية (Relevance Vector Machine) وطريقة مونتّي كارلو لأخذ العينات<sup>(34)</sup> (Eponine). ونظراً لانعدام بصمات ترميز البروتين، فإن التنبؤات الحالية ببادئات النسخ أقل وثوقية من التنبؤات بمناطق ترميز البروتين باستثناء جينات جزيرة CpG) (انظر مقالة باجيك (Bajic) وزملائه<sup>(26)</sup> للاطلاع على مراجعة حديثة).

وبعد الحصول على مناطق تنظيمية من مثل بادئات النسخ، يمكن أن يبدأ البحث عن محفزات الـ MTBS ضمن تلك المناطق، إما بالتعداد أو بالمحاذاة بغية العثور على محفزات غنية (انظر مقالة تومبا (Tompa) وزملائه<sup>(74)</sup> للاطلاع على تقييم حديث).

## 3.2 تحليل المصفوفة المكروية

تحتوي المصفوفات المكروية عادة على آلاف «البقع» التي يحمل كل منها نسخاً كثيرةً من جزيئات سبر مختلفة (انظر الشكل 26-2). توسم الجزيئات المأخوذة من عينة ثمة اهتمام بها (خلايا ورم مثلاً)، والقابلة للتهجين مع جزيئات السبر (دنا متمم أو رنا)، بواسطة تألقيّة وتُنشر فوق المصفوفة المكروية. وبذلك يمكن استنتاج وفرتها النسبية في

العينة من تألق البقعة. ونظراً إلى أن التوافر نسبي، تُستعمل عينة مقارنة من مادة تباين متألقة دائماً. وباختيار مجموعة المسابر، يمكن تجميع مصفوفة مكروية لقياس أنماط جينية متنوعة. وقد توسعت استعمالات المصفوفات المكروية من توصيف التجلي الجيني (تحديد الجينات ذات التجلي المفرط أو المنخفض في العينة بالنسبة إلى عينة المقارنة)، وهي تشتمل حالياً على مقارنة جينومات برمتها (طبيعية أو ورمية مثلاً)، وتحديد نسخ الرنا البديلة، وتحديد مواقع الجينات التي حصلت مثلة لها (أُسكتت بإلحاق مجموعة ميثيل بها)، وكشف تعديلات البروتين وتفاعلاتها البيئية، وكثير من صيغ تحديد التركيب الجيني. وما زالت تظهر أنواع جديدة من المصفوفات المكروية.



الشكل 2-26: مصفوفة مكروية.

### 1.3.2 تحليل مصفوفات التجلي المكروية

تُستعمل مصفوفات التجلي المكروية لقياس وفرة الرنا المرسال (mRNA) لعدد كبير من الجينات. وتهدف المهام الحاسوبية التي من المستوى الأدنى<sup>(27)</sup>، ومن أمثلتها التصميم التجريبي والمعالجة الأولية (تحليل الصورة واستنظامها)، إلى تقليص تفاوتات العينات غير المسيطر عليها التي يمكن أن تعتمد على أنواع معينة من المصفوفات المكروية. ويمكن الحصول على كثير من رزم تحليل البيانات من مخزن البرمجيات المفتوحة المصدر<sup>(40)</sup> (Bioconductor).

**الاستنظام (Normalization):** يمثل الاستنظام خطوة هامة من معالجة البيانات الأولية، فهو يزيل التفاوتات غير المرغوب فيها من البيانات بنسبها إلى بيانات معروفة لامتغيرة أو مفترضة<sup>(49)</sup>. ومن الطرائق الشائعة لذلك (1) نسب البيانات إلى وسطي جميع الجينات أو الجينات التأسيسية منها، أو إلى رنات معايرة للمقارنة، (2) والتحويل المباشر الوحيد المتوسط (لوغاريتم مثلاً) أو الثنائي المتوسطات (معكوس الجيب القطعي (Asinh) مثلاً)، (3) تنعيم بالاسترجاع المحلي، (4) استنظام القدة (Quantile Normalization).

**التحليل الاستقصائي (Exploratory Analysis):** نظراً إلى أن عدد (قياسات) الجينات يتجاوز كثيراً عادة عدد الأرصاد (الحالات)، يُجرى تقليص هائل للمتغيرات (ترشيح الجينات القليلة التغير مثلاً) عادة قبل تطبيق أي تعلم لآلة أو لخوارزمية إحصائية. ويهدف التحليل الاستقصائي إلى العثور على أنماط في البيانات، ومن الطرائق

الشائعة لذلك التجميع (تجميع الجينات أو الحالات أو كليهما)، وتحليل المكونات الرئيسية (Multi-Component Analysis Principal) (PCA)، والنسب المتعدد الأبعاد (MDS) Dimensional Scaling). واستُعملت أيضاً الشبكات البايزيانية لوصف التأثيرات المتبادلة فيما بين الجينات<sup>(39)</sup>.

**تحديد الجينات المتجلية تفاضلياً (Identifying Differentially Expressed Genes (DEGs):** أكثر دراسات المصفوفات المكروية شيوعاً هي تحديد الجينات المنظمة تفاضلياً ضمن فئات مختلفة من العينات. ومن أمثلة ذلك العثور على جينة متأثرة بالمعالجة، أو جينات واسمة تميز الخلايا السرطانية من الطبيعية. وتشتمل الاختبارات الإحصائية على الاختبار t (t-test)، واختبار التباديل (Permutation Test) لمجموعتين، واختبار أنوفا/ف (ANOVA/F-test) للمجموعات المتعددة. ولتصحيح الاختبار المتعدد، تُستعمل غالباً القيمة<sup>(70)</sup> q لتحديد أصغر معدل إيجابي زائف بدلاً من القيمة p المعتادة. وثمة أيضاً عدة طرائق لاموسطائية جديدة من مثل طرائق بايز التجريبية (Empirical Bayes)، وتحليل أهمية المصفوفات المكروية (Significance Analysis)، وطريقة نموذج المزج (Mixture Model Method)، التي تبدو جميعاً أقوى من سابقتها (انظر مثلاً مقالة بان<sup>(57)</sup> Pan للاطلاع على مقارنة الأداء). وهذا حيزٌ بحث نشط، حيث يُستعمل عدد كبير من الطرائق الراسخة والجديدة، لكن ما زال الإجماع على أفضلها بانتظار الظهور.

### 2.3.2 التحليل الجينومي للمصفوفات المكروية

إن معظم الجينوم البشري (98% تقريباً) لا يتضمن تجلّ للبروتينات، لذا فإن مصفوفات التجلي الجيني المكروية المذكورة في المقطع السابق تسبر بالضرورة نسبة صغيرة منه، ومن ثم كان الاهتمام بطرائق قادرة على توفير رؤية على مستوى الجينوم. إن التطبيق الرئيسي للمصفوفات المكروية الجينومية هو تحديد مواقع البروتينات الرابطة للدنا، أو كشف تغيرات عدد نسخ الدنا، برغم أن المصفوفات الجينومية المنضدة قد استُعملت أيضاً لكشف نسخ رنا جديدة<sup>(28)</sup>.

**تحديد مواقع ربط البروتين في دنا الكروماتين:** الطريقة (CHIP-chip) هي أكثر الطرائق شيوعاً لتحديد البروتينات الرابطة لدنا الكروماتين في الجسم الحي<sup>(43)(63)</sup>. وقد أصبح ضم بيانات المصفوفة المكروية (إما بيانات التجلي أو بيانات تحديد الموقع) إلى بادئات النسخ لتحديد محفزات الـ TFBS امتداداً قوياً للطرائق المذكورة آنفاً في الفقرة

2.1.2. فإذا كانت مجموعات الجينات الموجبة والسالبة المستخلصة من بيانات المصفوفة الميكروية متوافرة، تحول اكتشاف المحفزات إلى مسألة تصنيف: حدّد المحفزات التي تميز على أفضل وجه بين المجموعتين. وإذا كانت العلامات المستمرة متوافرة، تحولت المسألة إلى مسألة استرجاع: حدّد المحفزات التي تترابط على أفضل وجه مع تلك العلامات. إن هذه التحاليل مفيدة جداً في دراسات<sup>(68)(44)</sup> شبكة التنظيم الجيني (Gene Regulatory Network) ونسبقات تنظيم سيس (Cis Regulatory Modules).

تحديد التضخم والحذف في الجينوم البشري: أحد التطبيقات الهامة للمصفوفات الجينومية في السرطان هو كشف التضخم (مواقع محتملة لجينة مسرطنة) والحذف (مواقع محتملة لجينة كابته للورم). والتهجين الجينومي النسبي<sup>(62)</sup> (Comparative Genomic Hybridization) (ArrayCGH) وتحليل المصفوفة الميكروية التمثيلي<sup>(51)</sup> (Representational Oligonucleotide Microarray Analysis) (ROMA) هما تكنولوجيتان بازغتان قادرتان على تكوين صورة على مستوى الجينوم لعدد نسخ الدنا. وتشتمل احتياجات المعلوماتية الحيوية على طرائق لتقليص الضجيج وأخرى لإظهار المقادير الهائلة من المعلومات، وتركيز الاهتمام فيما ينطوي على أهمية حيوية.

وثمة أنواع أخرى من المصفوفات قيد الاستعمال أيضاً، منها مصفوفات التضفير البديل (Alternative Splicing Arrays)، ومصفوفات ربط البروتين الميكروية (Binding Microarray Protein)، ومصفوفات البروتين الميكروية (Protein Microarray)، ومصفوفة خلية النسيج (Tissue/cell Array)، ومصفوفة الرنا الميكروية (Array MicroRNA) وغيرها. وتشمل ترجمة النتائج القائمة على المصفوفات الميكروية إلى تطبيقات عيادية تحديات للتكنولوجيا في كافة مستوياتها. وهي تشتمل على تصميم مسبر منيع، وتحضير عينات متجانسة، إضافة إلى أدوات تحليل بيانات متقدمة (انظر مثلاً مقالة سيغال (Segal) وزملائه<sup>(65)</sup> للاطلاع على التحديات الحاسوبية الجديدة). وتُسرع التطورات الأخيرة في العلوم الجينومية وتكنولوجيات المصفوفات ترجمة المصفوفات الميكروية إلى تطبيقات عيادية، وسوف توافر إمكانات هائلة لرعاية صحية أفضل في حيز السرطان والأمراض البشرية الأخرى.

## 4.2 علم أحياء المنظومات

فسر علماء الأحياء جميع السلاسل الجينية لعدة كائنات حية نموذجية، وقدموا فهماً عاماً للآلية الجزيئية المنغمسة في التجلي الجيني. والخطوة المنطقية التالية هي فهم التأثير

المتبادل فيما بين جميع المكونات بغية نمذجة المنظومات الحيوية المعقدة. ويُعتقَد أنه بهذه «الرؤية النظامية» فقط سوف نحسِّن دقة محاولتنا التشخيصية والعلاجية.

انبثق علم أحياء المنظومات في بداية هذا القرن، وهو يهدف إلى دمج معرفتنا تدريجياً ضمن نماذج عامة للتغيرات الشاملة لتلك المنظومات. والتحدي الكامن في ذلك مُحْط. كتب وستون (Weston) وهود<sup>(77)</sup> في استقصائهما الإمكانيات الكامنة في بروتيوم المصل محذرين:

«إضافة إلى المخزون الهائل من البروتينات الموجودة، فإن حيز اختلافات تلك البروتينات هو من رتبة الـ  $10^9$ ، من بينها ألبومين المصل هو الأكثر وفرة (30-50 مغ/ مل)... لكن تحديد البروتينات عند كل نهاية من هذا الطيف في تجربة واحدة ليس ممكناً بالتكنولوجيات الحالية».

«وما يزيد من تعقيد دراسة بروتيوم بلازما البشر هي التغيرات الزمانية والمكانية. وتحصل تغيرات بعض البروتينات بسرعة تساوي عدة أضعاف سرعة تغير أخريات، ويمكن لمحتوى الشرايين من البروتين أن يختلف كثيراً عن ذلك الذي في الأوردة، أو يمكن لبروتيوم الشعيرات الدموية أن يكون مرتبطاً بمواقعها... إلخ».

إن هدف بحوث شبكات الجينات والبروتينات هو الفهم الكمي لكيفية تجمُّع الجينات المختلفة والبروتينات المنظمة لها معاً في دارات جينية، وكيفية تأثير التفاوتات العشوائية في التجلي الجيني في تلك المنظومات المعقدة. على سبيل المثال، ركَّز ثنائي (Thattai) وفان أودناردن<sup>(72)</sup> (Oudenaarden) اهتمامهما في أهمية الضجيج في التعبير الجيني باستعمال طرائق تجريبية ونظرية. فقد استقصيا الاستقرار المتناوب (المزدوج) (Bistability) الذي ينجم عن حلقة تغذية ارتجاعية موجبة في شبكة استعمال اللاكتوز في الإشريشيا كولاي. ومن الممكن نمذجة الشبكة، بأبسط أشكالها، بحلقة تغذية ارتجاعية موجبة واحدة: يُستحث امتصاص اللاكتوز تركيب إنزيم بريماز اللاكتوز الذي يستحث من جهته مزيداً من امتصاص اللاكتوز. وبسبب هذا الاستقرار المتناوب، فإن استجابة الخلية المفردة لمستحث خارجي تعتمد على كون الحث قد حصل لها مؤخراً أم لم يحصل، وتلك ظاهرة تدعى بالتباطؤ (Hysteresis). والسؤال هو: كيف يساعد بنيان شبكة الجينات الخلايا على تذكُّر تاريخها الذي يمتد على أكثر من 100 جيل خلوي.

ما زال هذا الحقل جديداً، ويمكن للقارئ أن يجد دروساً خصوصية عنه ومؤشرات



إلى مساع لنمذجته في مواقع الوب الخاصة بثلاث هيئات رئيسية لعلم أحياء المنظومات في أوروبا<sup>(12)</sup> والولايات المتحدة<sup>(13)</sup> واليابان<sup>(14)</sup>. وثمة أيضاً عدة مشاريع قائمة اليوم لبناء نماذج لجزء من الخلية الحية على الأقل: الخلية السليكونية<sup>(15)</sup> (The Silicon Cell)، والخلية الافتراضية<sup>(16)</sup> (The Virtual Cell)، والخلية-E<sup>(17)</sup> E-Cell، ولتوفير أدوات مفتوحة المصدر لهذه المساعي<sup>(18)</sup>.

### 3. مواضيع مختارة من المعلوماتية الحيوية العيادية

#### 1.3 تحديد التركيب الجيني العيادي

ثمة حلم دام طويلاً، وهو إمكان التنبؤ بالاستعداد للمرض والاستجابة للعلاج من جينوم الشخص. والعلاقة المعروفة بين الطفرات في الجينات BRCA1/2 والاستعداد للإصابة بسرطان الثدي<sup>(48)</sup>، والعلاقة المكتشفة مؤخراً بين طفرات الجينة (EGFR) والاستجابة إلى العقار إيريسسا<sup>(56)</sup> (Iressa)، هما مجرد مثالين للنتائج التي شجعت على التفاؤل. والطريقة المقترحة هي «دراسة الاقتران» التي تُسلسل فيها جينات من مجموعة أشخاص معروف أنهم ينتمون إلى مجموعة متشابهة الخصائص الظاهرية (كونها عرضة للأمراض وتستجيب للعلاج مثلاً)، ومن آخرين لا ينتمون إليها. وتُقاس شدة الاقتران بين الأنماط الجينية المقترحة والسمات الظاهرية بإحصائيات بسيطة من نوع كاي مربع (Chi Squared). وتشتمل الأسئلة العملية التي يجب استقصاؤها لدفع هذا التخصص إلى الأمام على الآتي: كيف تقاس سلاسل الجينات، وكيف تُختار الأنماط الجينية المرشحة للاختبار، وما هي الحماية الإحصائية اللازمة لجعل النتائج الإيجابية والسلبية الزائفة أقل ما يمكن، وكيفية إجراء التحقق الحيوي منها.

إن سلسلة جينوم برمته باهظة التكلفة<sup>(66)</sup> وغير ضرورية إلى حد بعيد. وذلك لأن 99.9% من الجينوم البشري مشترك بيننا جميعاً. لذا تركّز الاهتمام في تعددية أشكال النيوكليوتيدات المفردة (Single Nucleotide Polymorphisms) (SNPs)، أي اختلافات نيوكليوتيد واحد في موضع معين. ويمكن الحصول على معرفة متراكمة عن الـ (SNPs) من قاعدة بيانات المركز القومي لمعلومات التكنولوجيا الحيوية NCBI<sup>(19)</sup> (dbSNP) التي تحتوي حالياً على أكثر من عشرة ملايين SNPs مرجعي أُقرّ نصفها تقريباً. ويمكن تقدير مستوى الاهتمام بملاحظة أن دراسة أخيرة<sup>(45)</sup> قد ذكرت 30 شركة توافر عروضاً لتكنولوجيا الـ SNP. أي إنه يبدو أن ثمة كثيراً من الأنواع الجينية الممكنة التي تجعل دراسات الاقتران على مستوى الجينوم بأسره ممكنة عملياً. ومن طرائق تقليص

العدد المرشح، تركيز الاهتمام في الـ SNP في مناطق ترميز البروتين فقط والـ SNPs «غير المترادفة» (أي الـ SNPs التي تعيّر الحمض الأميني). وتعتمد تلك الطرائق على فرضية المسببات الشائعة للأمراض الشائعة (common-variant /common-disease) (CVCD). ويمكن لمساعدة إضافية لهذا الحقل أن تأتي من معرفة الـ SNPs غير المترادفة المرجحة لتوليد تغيرات بروتينية ضارة، وثمة خوارزميات تستغل هذه المعرفة قيد التطوير. ويُسمى هذا بالطريقة المباشرة<sup>(30)</sup> التي يُتوقع أن تعطي نتائج تخص الاضطرابات الجينية المفردة.

وتشتمل طريقة «غير مباشرة» على تعريف جينات مشتركة الأصل (Haplotypes). وتلك هي مجموعات SNPs في مواقع مختلفة متوضعة بالقرب من نفس الكروموزم، وهي تورث بصفاتها وحدة واحدة. أي إنها تُبدي «اختلال توازن الاقتران (Linkage Disequilibrium)». لذا فإن الجينات المشتركة الأصل، لا الـ SNPs المفردة، هي المقترحة لتكون الوحدة العملية لتوصيف تركيبنا الجيني التي تقلص كثيراً من عدد التراكيب. لكن تعريف الجينات المشتركة الأصل يواجه تحديات تجريبية، وأخرى تخص المعلوماتية الحيوية. ويقترح البعض إجراء دراسات أسرية بوصفها طريقة لتحديد أمراض ذات صلة بالجينات المشتركة الأصل واختلال توازن اقترانها، حيث تُجرى دراسة على الأبوين وذريتهما بعناية في الأسر التي يشيع بين أفرادها مرض معين. وفي المقابل، تتضمن دراسات شاملة جمع تراكيب جينية من عينة ملائمة من مجموعات عرقية مختلفة واستعمال خوارزميات كشف للأنماط لتحديد مواضع جينات مشتركة الأصل. والمشروع<sup>(20)</sup> (HapMap) هو مشروع تعاوني دولي لجمع بيانات عن 270 شخصاً من خمس مجموعات بشرية، ومعلومات عن نحو 60 ألف SNP وإتاحتها للعموم. ومن خوارزميات التعلم بلا إشراف لاستخلاص الجينات المشتركة الأصل خوارزمية كلارك<sup>(29)</sup> (Clark) التي تبدأ بفرد واحد ذي جينات متماثلة الصيغة (Homozygous) أو أكثر (أو جينات متماثلة الصيغة في موقع واحد على الأقل، وتلك مشكلة تواجه بعض مجموعات البيانات)، وتبني مجموعتها الأولية من الجينات المشتركة الأصل. ثم تُصنف الأفراد ذوي الجينات المتماثلة الصيغ وتوسع المجموعة بالقدر اللازم لتغطيتها فقط (معيار التقدير). ويمكن لبعض التراكيب الجينية أن تُترك دون أن تُخصّص للجينات المشتركة الأصل في بعض مجموعات البيانات. وتقوم خوارزميات تصغير التوقعات (Expectation Minimization) (ومن أمثلتها خوارزمية إسكوفير (Escoffier) وزملائه<sup>(35)</sup>) بتخمين أولي لتواتر الجينات المشتركة الأصل وتتقارب تدريجياً بطريقة تكرارية (واحتمال معقول) بحيث تُخصّص

كل التراكيب الجينية. إلا أن خوارزميات تصغير التوقعات يمكن أن تواجه صعوبات حاسوبية مع مجموعات البيانات الكبيرة. وقد كانت ثمة تقارير عن أن الطرائق البايزيانية تتصف بأداء أفضل من أداء الفئتين السابقتين<sup>(69)</sup>، إلا أن جميع هذه الطرائق يمكن أن يُحقق في استغلال بعض التغيرات الجينية.

وثمة صعوبتان إضافيتان في المعلوماتية الحيوية تحضان الجينات المشتركة الأصل، هما البحث عن لبنات من الجينات المشتركة الأصل (مناطق SNP كبيرة لا تزال تحقق معيار اختلال توازن الاقتران)<sup>(80)</sup> ومواقع المجموعات الأصغرية من الـ SNPs التي يمكن أن تحدّد التراكيب الجينية المختلفة (تسمى tagSNPs). ويمكن للبنات الجينات المشتركة الأصل الجيدة أن تقلّص التراكيب الجينية المرشحة التي يجب استقصاؤها، ويمكن للـ (tagSNPs) أن تقلّص مقدار الدنا اللازم لتحديد التراكيب الجينية لأفراد جُدد. انظر مقالة كراوفورد (Crawford) ونيكرسن<sup>(30)</sup> (Nickerson) للاطلاع على مناقشة لخوارزميات تحديد الـ (tagSNPs) والفضايا المتعلقة بها.

من الواضح أن اكتشاف علاقة المرض بالتركيب الجيني يواجه كثيراً من الصعوبات، فقد تكون ثمة حاجة إلى كمية هائلة من العينات المختلفة ومطابقة دقيقة مع عينات المقارنة، لأن الجينات المشتركة الأصل المكتشفة في عينات منضدة غالباً ما تُبدي اختلافات هائلة، ولذا فإن التراكيب الجينية العملية وذات المغزى سوف تتطلب عملاً لتحديدها. وما زالت قياسات سلسلة الدنا عالية التكاليف. لكن يبدو أن ثمة فرصاً هامة للخوارزميات المحسّنة. فعلى سبيل المثال، يمكن للأمراض المعقدة أن تقاوم الطرائق الحالية التي تستدعي طرائق اكتشاف أنماط أكثر تعقيداً. وقد تكون خوارزميات اكتشاف الأنماط السكونية المناقشة في المقطع التالي مفيدة. أما الخوارزميات الجينية فنادرًا ما استُعملت في هذا الحيز حتى الآن<sup>(24)</sup>.

### 2.3 التشخيص المبكر

بعد ظهور أدوات جديدة لقياس الحموض النووية (المصفوفات المكروية مثلاً) والبروتينات (قياس الكتلة الطيفي مثلاً. انظر الشكل 26-3)، جرت محاولات كثيرة لاكتشاف اختبارات تشخيص جديدة قادرة على كشف المرض في وقت مبكر جداً مقارنة بما كان ممكناً من قبل<sup>(76)(59)</sup>. أما الطريقة المعتادة فتتضمن تحصيل مجموعة من القياسات من عدد من المرضى المعروف أنهم في واحدة من حالتين عياديتين (أو أكثر أحياناً)، من

مثل الإصابة بالسرطان أو عدمها. والتحدي الذي يواجه المعلوماتية الحيوية هو اكتشاف «بصمة» المرض، أي شكل الواسمات الحيوية الذي يمكن أن يُستعمل للتشخيص. دعنا نسمي ذلك بمهمة تعرّف الأشكال السكونية (Static Pattern Recognition) لأن البيانات تتألف من لقطة واحدة أُخذت في لحظة معينة. من الواضح أن طرائق تحديد الجينات المتجلية تفضلياً DEGs تصلح للاستعمال هنا (انظر الفقرة 1.3.2).



الشكل 26-3: إقحام رقاقة تأيين امتزاز ليزري محسّن السطح (surface enhanced laser desorption ionization SELDI) في مقياس كتلة طيفي.

وبرغم كون هذا التوجه واعداً، فإنه كثير المشاكل، ولم يتردد نقاده في الإشارة إليها: تكرار القياسات، واستنظام البيانات، وعدم فائدة العينات العيادية الصغيرة (التي لا تحتوي على اختلافات كافية)، وكثرة القياسات (مخاطر هيمنة الضجيج)، والتحقق المتبادل الضعيف (تنبؤات مفرطة التفاؤل)<sup>(32)(53)</sup>. ونحن نتخذ الموقف المتفائل بأنه يجب أن نتوقع تلك الصعوبات مع كل تكنولوجيا جديدة بازغة، وأن نركّز اهتمامنا في بعض المساعي الموجهة إلى التصدي إلى تلك الصعوبات كل على حدة.

ولعل أقوى التحديات هي زيادة دقة القياسات نفسها. وفي حين أن هذا المسعى

يخص الجوانب الفيزيائية والحيوية للتجهيزات وتعليقات تحضير العينات في المقام الأول (انظر مقالة ساول (Saul) وزملائه<sup>(64)</sup> مثلاً)، فإن ثمة دوراً هنا أيضاً للمعلوماتية الحيوية من حيث استنظام البيانات. وفيما يخص المصفوفات المكروية للدنا المتمم cDNA، اقترحت أخيراً طرائق للتعامل مع الانحيازات المكانية<sup>(78)</sup>. وفيما يخص قياس الكتلة الطيفي، يتضمن الاستنظام على الأقل استنظام تيار الأيونات الكلي بغية تصحيح اختلافات كثافة الطيف الكلية. وما هو أكثر عرضة للجدل، الاستنظام ضمن الطيف<sup>(60)</sup> حيث تُحوّل القياسات المختارة إلى [0، 1] بغية الحفاظ على وفرة البروتين النسبية فقط. وثمة قضية أخرى في بيانات قياس الكتلة الطيفي هي اختيار إجراء تحديد القيم العظمى (الذي يتطلب تحديد حدود الضجيج) أو دمج الشدات المتجاورة لتعكس دقة الآلة.

وإحدى القضايا الرئيسية في المعلوماتية الحيوية في هذا الحقل الناشئ هي كيفية التعامل مع مجموعات البيانات تلك الغنية بالقياسات القليلة المغزى. وإحدى الطرائق الشائعة لفعل ذلك تقليص عدد القياسات (انظر الفقرة 3.1.2) إما بترشيح تلك التي لا تحقق معياراً معيناً «للإشارة» (استعمال حد لنسبة الإشارة للضجيج أو لاحتمال كون وسائل القياس تختلف من مجموعة إلى أخرى، مثلاً)، أو باستعمال تحليل المكونات الرئيسية. لكن إحدى صعوبات تحليل المكونات الرئيسية هي أنه يمكن أن يكون تفسير النتائج صعباً من الناحية الحيوية. وثمة طريقة بديلة أخرى تسمى أحياناً طريقة الـ «الإزار (Wrapper)»، وفيها يجري البحث ضمن فضاء مجموعات القياسات الجزئية الممكن، باستعمال نوع ما من الهبوط المتدرج، أو خوارزمية بحث تطورية، حيث تقيّم أهمية أي مجموعة جزئية مقترحة باستحداث مصنّف واختبار دقة تصنيفها. والمشكلة في الطريقة الأولى هي إمكان ضياع أنماط تشتمل على قياسات ليست مميزة بقوة وحدها. أما مشكلة طريقة الإزار فهي إمكان اكتشاف أنماط تُفترط في استغلال التغيرات العشوائية في العينات الصغيرة (هيمنة الضجيج). وإحدى الطرائق الموصى بها بقوة لتجنب هيمنة الضجيج هي التحقق المتبادل. لكن نجاح التحقق المتبادل عرضة لإعاقات شديدة بمقاسات العينة الصغيرة. وقد أثبت مايكلز (Michaels) وزملاؤه<sup>(53)</sup> مدى حساسية الأنماط المكتشفة في المجموعة المحددة لحالات التعلم المستعملة. والمشكلة الأخرى تتعلق بوجود استعمال قياسات مترابطة في المصنّف أو عدمه. فالحجج القائمة على طريقة فابنيك (Vapnik) الخاصة بتصغير المخاطر المنهجية<sup>(75)</sup> تفترض استعمال أصغر مجموعات القياس التي تؤدي المهمة. وثمة طريقة معلوماتية أخرى لتحقيق ذلك هي طريقة «المجموعة (Ensemble)»<sup>(33)</sup>، وفيها تُشتق عدة مصنّفات ويأتي القرار النهائي من صيغة ما لنظام اقتراع (المجموع المثقل مثلاً) فيما بينها. وثمة قرار مفتاحي ضروري لطريقة

الإزار هو اختيار المصنّف. لكن الحجج الآتية من تصغير المخاطر لاستعمال أبسط مصنّف فعال تستدعي افتراضات عن تجانس فئات المرض التي يتضح أن الطريقة لا تدعمها في بعض الحالات.

وفي النهاية، ماذا على الباحثين أن يفعلوا؟ نحن نرى أنه لن يثبت أن أيّاً من الدراسات الأولى، التي فعلت الكثير لإبراز الإمكانات المحتملة المثيرة، قد وضعت اليد على أفضل التشخيصات. ونعتقد أن سبيل التقدم إلى الأمام سوف يتحقّق بجهود جماعية تشمل على تحسينات تراكمية في وسائل القياس والمعلوماتية الحيوية التي تؤدي إلى افتراضات جديدة عن آليات الأمراض، وإلى دراسات أوسع تتضمن مزيداً من اختلافات الأمراض المتأصلة (واختلافاتها الطبيعية فيما بين الأشخاص)، وتشتمل على اختبارات أفضل لتقليص الاختلافات التي يمكن الحد منها.

### 3.3 نماذج التنبؤ بالأمراض

يتميز استعمال النمذجة في الطب بتاريخ طويل. فقد طوّرت النماذج التنبؤية من «سجلات مرضية» سابقة وضعها في البداية خبراء حاولوا التنبؤ بنتائج الأمراض. وفيما بعد، استعملت في تلك النماذج طرائق استرجاعية تطلبت مقادير متزايدة من البيانات. وتُعتبر تلك النماذج «سكونية». أما النماذج المتغيرة فقد استعملت في طب الأوبئة مدة طويلة وفي نمذجة منظومات فيزيولوجية<sup>(52)</sup> من مثل الأوعية الدموية القلبية<sup>(42)</sup>. إلا أن ثمة فرصة جديدة بازغة في هذا الحيز من الطب الجزيئي: بناء نماذج لعلم أحياء المنظومات (انظر الفقرة 4.2) تأخذ تغيرات المرض في المستوى الجزيئي الخلوي، وتستعملها في التشخيص والتنبؤ الطبيين. وللتمييز عن مسألة «تعرف الأشكال السكونية» المذكورة آنفاً (انظر الفقرة 2.2.2)، يُعتبر هذا النهج مهمة «تعرف أشكال متغيرة». ولذا يحتاج إلى سلسلة من مجموعات القياسات المأخوذة على مدى فترة المرض.

ومن دون السهو عن الصعوبات المذكورة آنفاً (انظر الفقرة 4.2)، يرى وستون وهود<sup>(77)</sup> أيضاً أن ثمة في الشبكات نقطاً عقدية مفتاحية حيث يمكن تركيز المعالجة والمداخلة فيها على نحو فعال. ومع أنه ليس ثمة من تطبيقات عيادية واضحة لها حتى الآن، فإن إيجابياتها واضحة.

### 4.3 الطب المشخص

يهدف الطب المشخص إلى إيجاد العلاج الصحيح للمرضى كل على حدة اعتماداً

على تركيبهم الجيني وعلى بيئة وطريقة عيش كل منهم. وأحد أمثلة ذلك اللافتة هو قصة علاج السرطان إيرسًا<sup>(56)</sup>. فهو ينجح بإعجاز مع 10% من مرضى سرطان خلايا الرئة غير الصغيرة المتقدم، أولئك المصابين بطفرة جينية مستقبل عامل النمو الجلدي. ومن الواضح أن تحقيق هذا الحلم يعتمد على نضج كثير مما ذكر آنفاً. ويتضمن ذلك عموماً تطوير طب مشخصن قائم على الجينوم، واختبار الاستعداد للمرض (انظر الفقرة 1.2.2)، وطباً وقائياً، وتراكيب من التشخيصات (انظر الفقرة 2.2.2) والعلاجات، ومراقبة المعالجة. إلا أن ثمة تحدياً من المعلوماتية الحيوية لم نأتِ على ذكره هو منظومات لدعم القرار العيادي قادرة على تحويل البيانات المعقدة الهائلة الحجم إلى توصيات عيادية عملية، أكانت وقائية أم تشخيصية أم علاجية<sup>(41)</sup>. وتشتمل تلك المنظومات على ربط نوعين من المعلومات: معلومات خاصة بالمرضى ومعلومات قائمة على المعرفة<sup>(37)</sup>. وتوجد المعلومات الشخصية ذات الصلة بتاريخ المريض موثقة في سجلات المرضى. وتتضمن بعض الوثائق الشخصية الطبية، المستعملة فعلاً بدرجات متفاوتة في البلدان المختلفة، بطاقة الطوارئ الشخصية، وسجل الأم والطفل، وشهادة التلقيح. ومن المصادر الواعدة للمعلومات الطبية الشخصية البيانات المخزونة في سجل المريض الإلكتروني، والمعلومات الجينومية المشتقة من تحديد التركيب الجيني ومن اختبارات جزيئية تشخيصية معينة. ويمكن التصوير الجزيئي إظهار العمليات الخلوية والجزيئية التي يمكن أن تُستعمل لاستخلاص معلومات عن الصفات الجينومية والبروتومية. وبذلك يمكن أن تكون التحليلات المعلوماتية الحيوية للصفات الجينومية والبروتومية مفيدة في المساعدة على تفسير الصور باستعمال المسابر الجزيئية. ويمكن للتشخيص والتصوير الجزيئيين أن يقدم وجهي المرض: يمكن للتشخيص الجزيئي أن يقدم معلومات عن الطفرة الدقيقة لجينة معينة وتحديد النوع الدقيق للسرطان، في حين أن التصوير الجزيئي يمكن أن يستهدف نفس النوع من الخلايا ذات الطفرة بغية توفير معلومات تشخيصية وتحديد مرحلة المرض.

### 5.3 مراقبة الحالة الصحية والعافية

استُعملت طرائق المعلوماتية الحيوية الحالية للتأثير المباشر في الأمراض الموجودة على رأس قائمة الأمراض القاتلة: أمراض القلب والسرطان. إلا أن تلك التكنولوجيات قد تمكّن من استعمال أدلة أولية غير متعددة رخيصة على أن شخصاً عادياً قد مرض. ويدرس علم جينات التغذية تأثيرات المغذيات، على نطاق الجينوم، ذات الإمكانات الكبيرة في درء الأمراض المتعلقة بالتغذية. إن الغذاء ليس كالدواء أو السم اللذين يؤثران

في مستقبل / هدف واحد، حيث تستحث التأثيرات المرضية الناجمة عن جرعة الدواء مع مفاعيل قوية في التغيرات على مستوى نسخ الرنا بكل أنواعه. إن غذاءنا اليومي يتألف من مزيج معقد من كثير من المركبات الكيميائية النشطة حيويًا التي نتناولها بإدمان بتراكيب مختلفة، والتي تنطوي على العديد من التفاعلات الحيوية القائمة على تركيبنا الجيني.

إن دور المعلوماتية الجينية في علم جينات التغذية متعدد الأوجه: تكوين قاعدة بيانات تغذية جينومية، ووضع أسس خاصة لتوصيف استعمال الموارد المتاحة، وتحديد عينات مختبرية لاختبارها ومتابعة نتائجها، وتعرّف أشكال، وتصنيف، وتنقيب ضمن البيانات، ومحاكاة للتأثيرات المتبادلة بين الجينومات والتغذية وتبدلات الأحوال الصحية<sup>(21)</sup>.

ومن الأهداف المفتاحية تطوير أدوات لتحديد واسمات حيوية حساسة انتقائية متعددة الوسائط (المدعومة بالإجراءات) للوقاية من الأمراض (على أساس الأنماط أو البصمات الاستقلابية وعمليات نسخ الرنا بمختلف أنواعه) تقوم على زعزعة الاستقرار<sup>(22)</sup>.

وسوف يكون لبحوث التغذية الجينومية تأثير عميق في فهمنا للعلاقة بين التركيب الجيني والبيئة. وسوف تستمر صناعات التغذية التكميلية والوظيفية والغذاء المحسّن بالنمو القوي استجابة لبحوث التغذية الجينومية وتطبيقاتها<sup>(55)(46)</sup>.

#### 4. الخلاصة

نحن الآن في وسط الثورة الطبية الجينومية. وقد اشتعلت هذه الثورة بشرارة كنز من تكنولوجيات جديدة لقياس وتحليل وفهم وتداول الأحداث المرضية على مستوى الجزيئات الحيوية في كل من الجسم الحي وخارجه. وقد سلطنا الضوء في هذا الفصل على طرائق المعلوماتية الحيوية التي تقع في صميم الطب الجينومي.

ومن بين المزايا المتوقعة لهذه الحقبة الجديدة الطب المشخصن الذي يمكن من تفصيل العلاج للحالة المرضية الخاصة بالمريض نفسه، وذلك بأخذ معلوماته الجينية في الحسبان. ويبدأ ذلك بسيناريو تحديد التركيب الجيني عند الولادة. وتُجرى مطابقة النمط الظاهري مع التركيب الجيني بغية اقتراح أفضل حمية ونمط معيشة لتحقيق صحة أمثلية. يُضاف إلى ذلك أن الطب المشخصن سوف يوفر تشخيصات جديدة قادرة على كشف المرض بمجرد بدأ الأحداث الجزيئية وقبل ظهور الأعراض بمدة طويلة، وعلاجات قادرة على



تصحيح الخلل الحيوي الأساسي الذي يمثل المرض باستبدال الجينات الطافرة مثلاً، أو بإقحام جزيئات ملطفة يمكن أن تعوّض عن عمليات إصدار إشارات الخلايا المضطربة.

### المراجع

1. [http://bioinformatics.ubc.ca/resources/links\\_directory/](http://bioinformatics.ubc.ca/resources/links_directory/).
2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.
3. <http://www.ebi.ac.uk/>.
4. <http://www.ddbj.nig.ac.jp/>.
5. <http://www.rcsb.org/pdb/>.
6. <http://www.gene.ucl.ac.uk/nomenclature/>.
7. <http://www.genome.ad.jp/kegg/>.
8. <http://www.epd.isb-sib.ch/>.
9. <http://www.gene-regulation.de/>.
10. <http://www.geneontology.org/>.
11. <http://bioinfo.weizmann.ac.il/genecards/index.shtml>.
12. <http://www.systembiology.net/>.
13. <http://www.systemsbiology.org/>.
14. <http://www.systems-biology.org/>.
15. <http://www.siliconcell.net/>.
16. <http://www.nrcam.uchc.edu/>.
17. <http://www.e-cell.org/>.
18. <https://biospice.org/index.php>.
19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>.
20. <http://www.hapmap.org/>.
21. <http://nutrigenomics.ucdavis.edu/bioinformatics.htm>.
22. <http://www.nugo.org/wp7>.

23. S. F. Altschul, W. Gish, W. Miller, E. W. Myers, D. J. Lipman, Basic local alignment search tool, *J Mol Biol* 215(3), 403-10 (1990).
24. O. Braaten, O.K. Rodningen, I. Nordal, T. P. Leren, The genetic algorithm applied to haplotype data at the LDL receptor locus, *Comput Methods Programs Biomed* 6 (1), 1-9 (2000).
25. V. B. Bajic, S. H. Seah, A. Chong, G. Zhang, J. L. Koh, V. Brusic, Dragon Promoter Finder: recognition of vertebrate RNA polymerase II promoters, *Bioinformatics* 18 (1), 198-199 (2002).
26. V. B. Bajic, S. L. Tan, Y. Suzuki, S. Sugano, Promoter prediction analysis on the whole human genome. *Nat Biotechnol* 22(11), 1467-1473 (2004).
27. B. M. Bolstad, F. Collin, K.M. Simpson, R. A. Irizarry, T. P. Speed, Experimental design and low-level analysis of microarray data, *Int Rev Neurobiol* 60, 25-58 (2004).
28. J. Cheng, P. Kapranov, J. Drenkow, S. Dike, S. Brubaker, S. Patel, J. Long, D. Stern, H. Tammana, G. Helt, V. Sementchenko, A. Piccolboni, S. Bekiranov, D. K. Bailey, M. Ganesh, S. Ghosh, I. Bell, D. S. Gerhard, T. R. Gingeras, Transcriptional maps of 10 human chromosomes at 5-nucleotide resolution, *Science* 308 (5725), 1149-1154 (2005).
29. A. G. Clark, Inference of haplotypes from PCR-amplified samples of diploid populations, *Molecular Biology Evol* 7, 111-122 (1990).
30. D. C. Crawford, D.A. Nickerson, Definition and Clinical Importance of Haplotypes, *Annual Reviews in Medicine* 56, 303-320 (2005).
31. R.V. Davuluri, M. Q. Zhang, Computational identification of promoters and first exons in the human genome, *Nat Genet* 29(4), 412-417 (2001).
32. E. Diamandis, Proteomic patterns in biological fluids: do they represent the future of cancer diagnostics? *Clin Chem* 49, 1272-1275 (2003).

33. T.G. Dietterich, Ensemble Methods in machine learning, *Lecture Notes in Computer Science* 1857, 1-15 (Springer, New York, 2000).
34. T. A. Down, T. J. Hubbard, Computational detection and location of transcription start sites in mammalian genomic DNA, *Genome Res* 12(3), 458-461 (2002).
35. L. Excoffier, G. Laval, D. Balding, Gametic phase estimation over large genomic regions using an adaptive window approach, *Human Genomics* 1, 7-19 (2003).
36. J. Felsenstein, Evolutionary trees from DNA sequences: a maximum likelihood approach, *J Mol Evol* 17(6), 368-376 (1981).
37. W. Fierz, Challenge of personalized health care: to what extent is medicine already individualized and what are the future trends? *Med Sci Monit* 10(5), RA111-1123 (2004).
38. J. A. Fox, S. L. Butland, S. McMillan, G. Campbell, B. F. Ouellette, The Bioinformatics Links Directory: a compilation of molecular biology web servers, *Nucleic Acids Res* 1(33)(Web Server issue), W3-24 (2005).
39. N. Friedman, M. Linial, I. Nachman, D. Pe'er, Using Bayesian networks to analyze expression data, *J Comput Biol* 7(3-4), 601-620 (2000).
40. R. C. Gentleman, V. J. Carey, D. M. Bates, B. Bolstad, M. Dettling, S. Dudoit, B. Ellis, L. Gautier, Y. Ge, J. Gentry, K. Hornik, T. Hotborn, W. Huber, S. Iacus, R. Irizarry, F. Leisch, C. Li, M. Maechler, A. J. Rossini, G. Sawitzki, C. Smith, G. Smyth, L. Tierney, J. Y. Yang, J. Zhang, Bioconductor: open software development for computational biology and bioinformatics, *Genome Biol* 5(10), R80 (2004).
41. A. G. Guttrnacher, F. S. Collins, Genomic Medicine- A Primer, *New England Journal of Medicine* 19, 1512-1520 (2002).
42. T. Heldt, Computational Models of Cardiovascular response to Orthostatic Stress, PhD. Thesis, MIT (2004).
43. C. E. Horak, M. Snyder, ChiP-chip: a genomic approach for

identifying transcription factor binding sites, *Methods Enzymol* 350, 469-483 (2002).

44. S. Istrail, E.H. Davidson, Logic functions of the genomic cis-regulatory code, *Proc Natl Acad Sci USA* 102(14), 4954-4959 (2005).

45. K. K. Jain, *Personalized Medicine: Scientific & Commercial Aspects* (Jain Pharma Biotech, Basel, 2005).

46. *Nutritional Genomics: Discovering the Path to Personalized Nutrition*, edited by J. Kaput, R.L. Rodriguez, ISBN: 0-471-68319-1 (Wiley, 2000).

47. W. J. Kent, BLAT -the BLAST -like alignment tool, *Genome Res* 12 (4), 656-664 (2002).

48. M. C. King, J. H. Marks, J. B. Mandell, Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2, *Science* 302 (5645), 643-646 (2003).

49. D. P. Kreil, R. R. Russell, There is no silver bullet-a guide to low-level data transforms and normalisation methods for microarray data, *Brief Bioinform* 6(1), 86-97 (2005).

50. C.E. Lawrence, S. F. Altschul, M. S. Boguski, J.S. Liu, A. F. Neuwald, J. C. Wootton, Detecting subtle sequence signals: a Gibbs sampling strategy for multiple alignment. *Science* 262(5131), 208-214 (1993).

51. R. Lucito, J. Healy, J. Alexander, A. Reiner, D. Esposito, M. Chi, L. Rodgers, A. Brady, J. Sebat, J. Troge, J. A. West, S. Rostan, K.C. Nguyen, S. Powers, K. Q. Ye, A. Olshen, E. Venkatraman, L. Norton, M. Wigler, Representational oligonucleotide microarray analysis: a high-resolution method to detect genome copy number variation, *Genome Res* 13(10), 2291-2305 (2003).

52. V. Z. Marmarelis, *Nonlinear Dynamic Modeling of Physiological Systems* (Wiley IEEE Press Series, 2004).

53. S. Michiels, S. Koscielny, C. Hill, Prediction of cancer outcome with microarrays: a multiple random validation strategy, *The Lancet* 365, 488-492 (2005).
54. S. B. Needleman, C. D. Wunsch, A general method applicable to the search for similarities in the amino acid sequence of two proteins, *J Mol Biol* 48(3), 443-453 (1970).
55. J. M. Ordovas, L. Parnell, *Nutrigenetics and Nutrigenomics*, ISBN: 0-471-68421-X (Josey Bass Publishers, 2005).
56. J. G. Paez, P. A. Janne, J. C. Lee, S. Tracy, H. Greulich, S. Gabriel, P. Herman, F. J. Kaye, N. Lindeman, T. J. Boggon, K. Naoki, H. Sasaki, Y. Fujii, M. J. Eck, W. R. Sellers, B. E. Johnson, M. Meyerson, EGFR Mutations in Lung Cancer: Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy, *Science* 304(5676), 1497-1500 (2004).
57. W. Pan, On the use of permutation in and the performance of a class of nonparametric methods to detect differential gene expression, *Bioinformatics* 19(11), 1333-1340 (2003).
58. W. R. Pearson, D. J. Lipman, Improved tools for biological sequence comparison, *Proc Natl Acad Sci USA* 85(8), 2444-2448 (1988).
59. E. F. Petricoin, A. M. Ardekani, B. A. Hitt, P. J. Levine, V. A. Fusaro, S. M. Steinberg, G. B. Mills, C. Simone, D. A. Fishman, E. C. Kohn, L. A. Liotta, Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer, *The Lancet* 359, 572-577 (2002).
60. E. F. Petricoin, L. Liotta, SELDI-TOF-based serum proteomic pattern diagnostics for early detection of cancer, *Current Opinion in Biotechnology* 15, 24-30 (2004).
61. O. Poirot, E. O'Toole, C. Notredame, Tcoffee@igs: A web server for computing, evaluating and combining multiple sequence alignments, *Nucleic Acids Res* 31(13), 3503-3506 (2003).
62. D. Pinkel, R. Seagraves, D. Sudar, S. Clark, I. Poole, D. Kowbel,

C. Collins, W. L. Kuo, C. Chen, Y. Zhai, S. H. Dairkee, B. M. Ljung, J. W. Gray, D. G. Albertson, High resolution analysis of DNA copy number variation using comparative genomic hybridization to microarrays, *Nat Genet* 20(2), 207-211 (1998).

63. B. Ren, B. D. Dynlacht, Use of chromatin immunoprecipitation assays in genome-wide location analysis of mammalian transcription factors, *Methods Enzymol* 376, 304-315 (2004).

64. R. Saul, P. Russo, S. Seminara, N. Shea, L. Harvey, G. Whiteley, Development of an Automated, Mass Spec-based Clinical Diagnostic System for the Detection of Ovarian Cancer, *ALAM, San Jose* (2005).

65. E. Segal, N. Friedman, N. Kaminski, A. Regev, D. Koller, From signatures to models: understanding cancer using microarrays, *Nat Genet* 37(Suppl.), S38-S45 (June 2005).

66. J. Shendure, R.D. Mitra, C. Vanna, G. M. Church, Advanced Sequencing Technologies: Methods and Goals, *Nature Genetics* 5, 335-344 (2004).

67. T. F. Smith, M. S. Waterman, Identification of common molecular subsequences, *J Mol Biol* 147(1), 195-197 (1981).

68. B. van Steensel, Mapping of genetic and epigenetic regulatory networks using microarrays, *Nat Genet* 37(Suppl.), S18-S24 (2005).

69. M. Stephens, N. J. Smith, P. Donnelly, A new statistical method for haplotype reconstruction from population data, *Am J Human Genetics* 68, 978-989 (2001).

70. J. D. Storey, R. Tibshirani, Statistical significance for genomewide studies, *Proc Natl Acad Sci USA* 100(16), 9440-9445 (2003).

71. D. L. Swofford, PAUP\*. Phylogenetic Analysis Using Parsimony (\*and Other Methods) (Sinauer Associates, Sunderland, MA, Version 4.0b10a, 1998).

72. M. Thattai, A. van Oudenaarden, Attenuation of noise in ultrasensitive signaling cascades, *Biophysical Journal* 82, 2943 (2002).

73. J. D. Thompson, D. G. Higgins, T. J. Gibson, CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice, *Nucleic Acids Res* 22(22), 4673-4680 (1994).

74. M. Tompa, N. Li, T. L. Bailey, G. M. Church, B. De Moor, E. Eskin, A.V. Favorov, M. C. Frith, Y. Fu, W.J. Kent, V. J. Makeev, A. A. Mironov, W. S. Noble, G. Pavesi, G. Pesole, M. Regnier, N. Simonis, S. Sinha, G. Thijs, J. van Helden, M. Vandenbogaert, Z. Weng, C. Workman, C. Ye, Z. Zhu, Assessing computational tools for the discovery of transcription factor binding sites, *Nat Biotechnol* 23(1), 137-144 (2005).

75. V. N. Vapnik, *The nature of statistical learning theory* (Springer, New York, 1995).

76. L. J. van't Veer, H. Dai, M. J. van de Vijver, Y. D. He, A. A. M. Hart, M. Mao, H. L. Peterse, K. van der Kooy, M. J. Marton, A. T. Witteveen, G. J. Schreiber, R. M. Kerkhoven, C. Roberts, P. S. Linsley, R. Bernards, S. H. Friend, Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer, *Nature* 415, 530-536 (2002).

77. A. D. Weston, L. Hood, Systems biology, proteomics, and the future of health care: toward predictive, preventative, and personalized medicine, *J Proteome Res* 3(2), 179-196 (2004).

78. Y. H. Yang, S. Dudoit, P. Luu, D. M. Lin, V. Peng, J. Ngai, T. P. Speed, Normalization for cDNA microarray data: A robust composite method addressing single and multiple slide systematic variation, *Nucleic Acid Research* 30(4), e15 (2002).

79. M. Q. Zhang, Computational prediction of eukaryotic protein-coding genes, *Nat Rev Genet* 3(9), 698-709 (2002).

80. X. Zhu, S. Zhang, D. Kan, R. Cooper, Haplotype Block definition and its application, *Pacific Symposium on Biocomputing* 9, 152-163 (2004).

**الجزء VI**  
**العناية الصحية الشخصية**





# الفصل السابع والعشرون

## آفاق العناية الصحية الشخصية

### نحو رعاية متمحورة حول المريض

توماس زينغل وإريك ثيلين ويرون ثيس

شركة بحوث فيليبس، آخن، ألمانيا

Thomas Zaengel, Eric Thelen, Jeroen Thijs

*Philips Research, Aachen, Germany*

#### ملخص

سوف تتوسع سيناريوهات الرعاية الصحية في المستقبل على نحو متزايد من رعاية مبرمجة إلى وقاية، ومن نقطة رعاية مؤسساتية إلى بيئات شخصية. وسوف يأخذ الأفراد على عاتقهم مسؤوليات متزايدة لإدارة شؤونهم الصحية. وسوف نقدم هنا ونحلل توجهات العناية الصحية الشخصية، ونصّف الطرائق الراهنة والرؤى المستقبلية للرعاية الصحية في القرن الحادي والعشرين.

ملاحظة إلى الأستاذ المراجع: استعملت في هذا الفصل عبارة العناية الشخصية بدلاً من عبارة الرعاية الشخصية من منطلق أن الشخص يعتني بنفسه، لكنه لا يرهاها.

#### 1. رؤية

سوف تتضمن سيناريوهات الرعاية الصحية مزيداً من عناصر المراقبة والمعالجة

خارج مراكز الرعاية المؤسساتية، أي إن الرعاية الصحية سوف تستمر بالتوسع إلى البيئة الشخصية والخاصة، بغية إدارة عوامل المخاطر (وقاية أولية) وحالات الأمراض المزمنة (وقاية ثانوية). وتحصل العناية الصحية الشخصية في بيت المريض، وتبقى مرافقة له بواسطة الوسائل النقالة حين تنقله.

وبعد أن أصبحت الوقاية جزءاً من استراتيجية الرعاية الصحية الشاملة على نحو متزايد، سوف يصبح الجميع منغمسين فيها بانتظام، بوصفهم «مستفيدين»، قبل أن يصبحوا «مرضى». وسوف تستمر مسؤولية الفرد عن حالته الصحية بالتزايد.

وتدعم هذه الرؤية عدة توجهات رئيسية على مستوى العالم:

- تنجم الزيادة في متوسط الأعمار المتوقع عن التقدم المستمر في الرعاية الصحية. ومن المرجح أن ننجو اليوم من أمراض كثيرة كانت تهدد الحياة فيما مضى. وهذا لا يعني أننا سوف نعيش مدة أطول فقط، بل أننا سوف نصاب بمزيد من الأمراض (المزمنة والتنكسية (Degenerative) غالباً) مع مرور الوقت أيضاً، وفي ذلك ما يزيد من العبء الملقى على عاتق منظومات الرعاية الصحية لدينا، ويتطلب طرائق جديدة لإدارة كفاءة للأمراض على المدى البعيد.

- ثمة ثمن لتوافر خيارات الرعاية الصحية المتقدمة. وتكاليف الرعاية الصحية الأمثلة في تزايد، مع ما ينطوي عليه ذلك من أن على منظومات الرعاية الصحية أن تسعى إلى حلول أكثر جدوى من حيث التكلفة، من دون التضحية بجودة الرعاية. ومن سبل ذلك وجوب انغماس الأفراد في إدارة شؤونهم الصحية على نحو متزايد.

- ثمة معلومات أكثر مما كان في أي وقت مضى على صلة بالشؤون الصحية (عوامل المخاطر، أعراض، خيارات معالجة، توقعات عن تقدم المرض على سبيل المثال) أصبحت متوافرة من خلال وسائل الإعلام الحديثة، ومنها الإنترنت. وأصبح الشخص العادي اليوم يعرف الكثير عن القضايا الصحية، وهذا ما يؤدي إلى سلوك فعال من قبله، وإلى تطوير أسواق رعاية صحية موجهة للمستفيدين منها.

- تتطلب الوقاية الفعالة ومعالجة الكثير من المشكلات الصحية الحالية تغييراً في نمط الحياة، وهذا يجب أن يحصل في بيئة الفرد الشخصية في البيت وخارجه، وذلك بالتبني الواعي لسلوك المستهلك المدعوم بالتكنولوجيا الملائمة.

وتشتمل العناية الصحية الشخصية على طيف واسع من الفرص والتطبيقات. وبعد

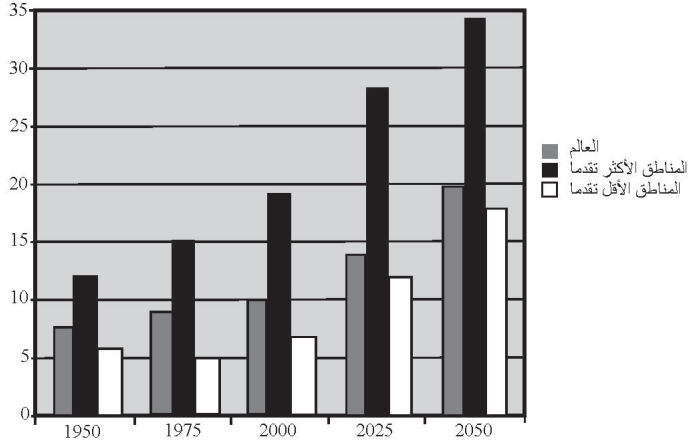
النظر في بعض التوجهات والإحصائيات ذات الصلة بمزيد من التفصيل، سوف نقدم في المقطع الأخير من هذا الفصل نظرة أولية إلى طيف تلك الفرص. ثم تجري في الفصول اللاحقة معالجة مجموعة من الفرص والتكنولوجيات بمزيد من التفصيل.

## 2. توجهات وإحصائيات

نقدم في هذا المقطع عدداً من التوجهات في حيز العناية الصحية الشخصية مع عينات من البيانات التوضيحية.

### 1.2 شيخوخة أفراد المجتمع

إن متوسط أعمار أفراد المجتمع في تزايد مستمر، وذلك ليس مقتصرًا على البلدان المتقدمة فقط. ويُرَى الشكل 1-27 النسبة المئوية لسكان العالم الذين تساوي أعمارهم 60 سنة أو أكثر.



الشكل 1-27: النسب المئوية للسكان الذين تساوي أعمارهم 60 عاماً أو أكثر فيما بين العامين 1950 و 2050. (1)

- وأكثر أسباب ذلك التطور جلاء هي:
- ظروف عمل أفضل.
  - تغذية أفضل.
  - رعاية صحية أفضل لطيف واسع من السكان.

- تغيرات سلوكية في نمط الحياة (انحسار التدخين مثلاً).

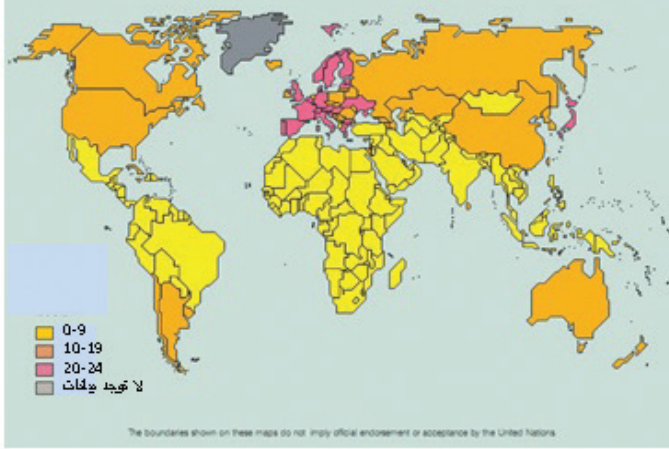
وإضافة إلى زيادة متوسط الأعمار، فإن انخفاض معدل الولادات، خاصة في أوروبا واليابان، زاد من نسبة المتقاعدين إلى العاملين. ويُتوقع أن تشهد هذه النسبة زيادة إضافية في الصين بسبب اعتماد سياسة الطفل الواحد في عام 1979. وتمثل الحقائق التالية عن شيخوخة المجتمع تحدياً كبيراً لمنظومات الرعاية الصحية في العالم:

- لا سابق لشيخوخة المجتمع هذه في التاريخ. وسوف يشهد القرن الحادي والعشرون شيخوخة أكثر تسارعاً مما كان في القرن السابق.
- تتصف شيخوخة المجتمع بأنها دائمة. فلن نعود أبداً إلى المجتمع الشاب الذي عرفه أسلافنا.
- تتصف شيخوخة المجتمع بأنها واسعة الانتشار، وتلك مشكلة في جميع بلدان العالم، المتطورة منها وغير المتطورة.
- يُتوقع أن تزداد نسبة المسنين إلى أكثر من الضعف في مختلف أنحاء العالم خلال نصف القرن القادم.
- في عام 2050، سوف يكون ما يصل إلى 33% من السكان فوق الستين من العمر في البلدان المتقدمة.
- وتُبين خريطة العالم في الشكل 2-27 تطور نسبة السكان الذين تساوي أعمارهم 60 سنة أو أكثر لكل دولة حتى عام 2050.

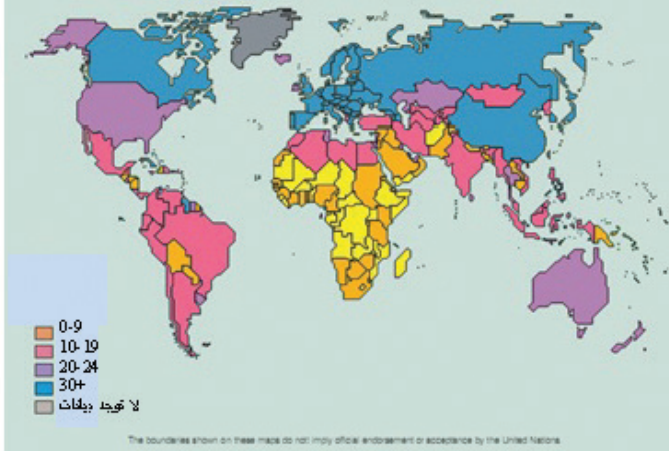
## 2.2 ازدياد الأمراض المزمنة

نتيجة لشيخوخة السكان، ومحدودية الشفاء التام من الأمراض التنكسية (وتحويلها بدلاً من ذلك إلى ظروف متحكّم فيها)، سوف يشهد العالم زيادة في الأمراض المزمنة غير المعدية في العقود القادمة. وتُعدُّ الأمراض المزمنة المسؤولة الرئيسية عن تكاليف منظومة الرعاية الصحية الحالية. ولذا سوف يزداد الإنفاق على الرعاية الصحية، وتزداد تكاليفها زيادة هائلة في المستقبل.

نسبة السكان المئوية الذين تسوي أعمارهم 60 سنة أو أكثر في عام 2002



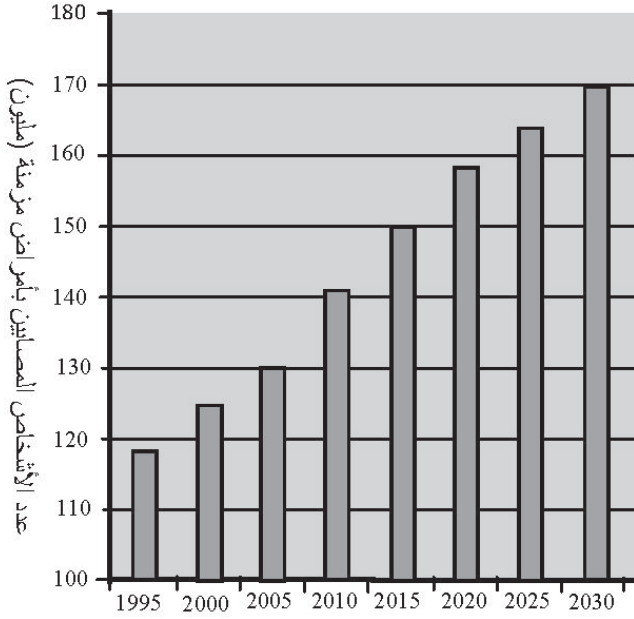
نسبة السكان المئوية الذين تسوي أعمارهم 60 سنة أو أكثر في عام 2050



الشكل 27-2: النسبة المئوية للسكان الذين تسوي أعمارهم 60 سنة أو أكثر<sup>(2)</sup>.

تُعرَّف الحالة المزمنة بأنها مشكلة صحية تدوم سنة أو أكثر، وتحد مما يستطيع المرء فعله، ويمكن أن تتطلب رعاية مستمرة. ووفقاً لبرنامج الشراكة من أجل الحلول<sup>(3)</sup> (Partnership for Solutions)، وهو برنامج بحث متركز في جامعة جون هوبكينز في الولايات المتحدة، ثمة ما يزيد على 125 مليون أميركي مصاب بمرض مزمن واحد على الأقل، و 60 مليون شخص مصاب بعدة أمراض مزمنة. وبدلاً من القوى العاملة

الأميركية، يُترجم ذلك إلى أن 40% من العاملين يعانون من مرض مزمن واحد على الأقل. وأكثر من ذلك أنه يُتَوَقَّع أن 25% من سكان الولايات المتحدة سوف يكونون مصابين بعدة أمراض مزمنة بحلول عام 2020، وتقدر تكاليف معالجة تلك الأمراض بما يصل إلى 1.07 تريليون دولار. ويُتَوَقَّع أن يزداد عدد المصابين بأمراض مزمنة بأكثر من 1% سنوياً حتى عام 2030، وفقاً للمبين في الشكل 27-3.



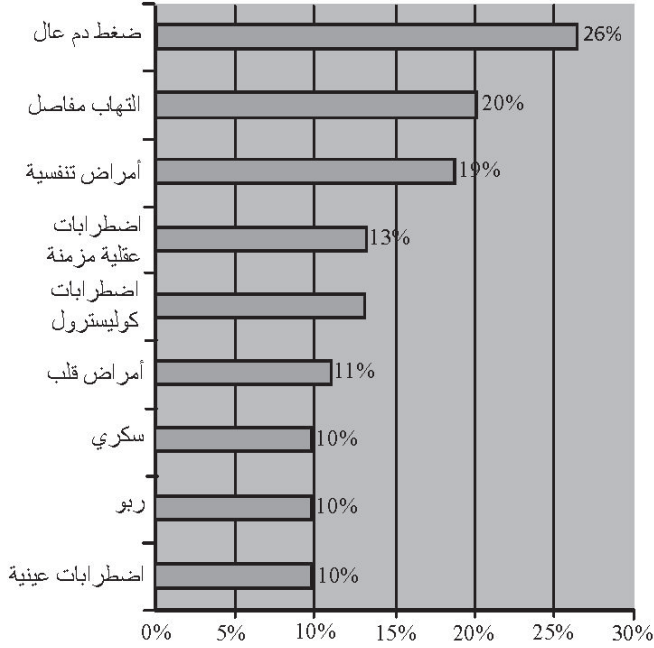
الشكل 27-3: تقديرات أعداد الأشخاص المصابين بأمراض مزمنة في الولايات المتحدة<sup>(3)</sup>.

وبحلول عام 2020، سوف تكون الأمراض غير المعدية، والاضطرابات العقلية، والعاهات الناجمة عن الحوادث سبب أكثر من 70% من الأعباء المرضية في البلدان النامية والحديثة التصنيع. ويُري الشكل 27-4 أن أكثر الأمراض المزمنة انتشاراً هو ضغط الدم العالي، يليه التهاب المفاصل، ثم الأمراض التنفسية وأمراض القلب.

### 3.2 نمط الحياة غير السليم

كان للتطورات التكنولوجية الكبيرة التي حصلت في القرن العشرين تأثير أكيد في أسلوب معيشة الناس، خاصة في البلدان التي هي أكثر تقدماً. فقد قلَّص توافر وسائل المواصلات حاجتنا إلى التنقل اعتماداً على قدراتنا الذاتية،

وحفّزت الاتصالات وتكنولوجيات الإعلام الحديثة نمط حياة أكثر كسلاً. وغير التوافر الكبير للغذاء، إضافة إلى أنواعه الجديدة الكثيرة، عاداتنا الغذائية. وأدت وتيرة حياتنا العملية المطردة التسارع إلى مزيد من الانتباه إلى ظاهرة الإجهاد. وتلك مجرد أمثلة.



الشكل 27-4: أكثر الأمراض المزمنة انتشاراً في الولايات المتحدة<sup>(3)</sup>.

لكن تطور فيزيولوجيا أجسادنا لم يكن قادراً على مواكبة هذه التطورات بنفس الوتيرة. ونتيجة لذلك، نعاني من زيادة في «أمراض نمط المعيشة». ولا يمكن عكس هذا التوجه كلياً من خلال التحكم في الأمراض الناتجة، ولذا يكون التفكير بإعادة النظر في أنماط معيشتنا ضروري وعلى درجة من الأهمية. ويمكن لتكنولوجيات العناية الصحية الشخصية أن تساعد على تحقيق هذا المهمة.

### 1.3.2 انعدام الحركة الجسدية

تحدُّ طبيعة الحياة في مجتمعنا الحالي من الحركة الجسدية في حياتنا اليومية. لكن بغية الحفاظ على حالتنا الصحية الجيدة، تتطلب أجسادنا أن نستعمل قدراتنا من أجل الحركة.



وهذا يعني أنه من الضروري إيجاد فرص أخرى للحركة، من مثل ممارسة الرياضة. وفي الإحصائيات العامة، تُستعمل عبارة «انعدام الحركة الجسدية» لوصف الناس الذين لا يقومون بأنشطة رياضية في أوقات فراغهم. ويوصي تقرير أخير لمنظمة الصحة العالمية بـ 30 دقيقة على الأقل من الأنشطة الرياضية المنتظمة المعتدلة في معظم الأيام.

وقد قُدِّرت التكاليف السنوية للأمراض المقتربة بانعدام الحركة الجسدية في الولايات المتحدة في عام 2000 بـ 76 مليار دولار<sup>(4)</sup> (انظر الجدول 1-27).

الجدول 1-27 نسب انعدام الأنشطة الرياضية في الولايات المتحدة<sup>(4)</sup>.

النسبة العامة	نسبة الذكور	نسبة الإناث	الأنشطة	انعدام
الكلية	الكلية	الكلية		الرياضية
38.6%	35.8%	41.0%		

ليست ثمة بيانات كافية عن انعدام الأنشطة الرياضية في أوروبا. وعلى وجه العموم، تقل الأنشطة الرياضية في بلدان جنوب أوروبا عن تلك التي في البلدان الشمالية.

وفي عام 2002، قال أكثر من 40% من البالغين في أوروبا<sup>(5)</sup> أنهم لم يمارسوا تمارين رياضية معتدلة في الأسبوع السابق. وقال 15% فقط أنهم مارسوا تمارين رياضية معتدلة يومياً، وتلك هي التمارين التي تقول منظمة الصحة العالمية أنها ضرورية لتقليل مخاطر الأمراض الوعائية القلبية.

### 2.3.2 التغذية

تؤثر عادات التغذية السيئة تأثيراً مباشراً وكبيراً في حصول البدانة والأمراض الهامة الأخرى التي تزيد من مخاطر الأمراض الوعائية والقلبية. ويُعتبر المستوى العالي من الكوليسترول على نطاق واسع أنه يمثل عامل مخاطرة إضافي لتلك الأمراض.

يُعتبر الكوليسترول عالياً إذا كان مستوى الكوليسترول الكلي أعلى من 200 ميلغرام للديسيلتر، وتُعتبر المستويات بين 200 و 240 ميلغرام للديسيلتر الحد الفاصل. ويميّز كوليسترول البروتين الدهني العالي الكثافة (الجيد) (High Density Lipoprotein) (HDL) عن كوليسترول البروتين الدهني المنخفض الكثافة (السيئ) (Low Density Lipoprotein) (LDL). وكلما كان الـ HDL أعلى كان الحال أفضل، ويُعتبر المستوى الذي يقل عن 40 ميلغرام للديسيلتر خطراً. وفيما يخص الـ LDL، تُعتبر المستويات من 130

حتى 159 ميلغرام للديسيلتر حداً فاصلاً، وتُعتبر المستويات التي تزيد على 160 ميلغرام للديسيلتر عالية.

وتُحوَّل مستويات الكليسترول في أوروبا إلى وحدة الملي مول لليلتر. وحيثُتد تكون عتبة الكوليسترول العالي 6.5 ميلي مول لليلتر.

ويعاني نصف عدد سكان الولايات المتحدة من مستويات كوليسترول مرتفعة (انظر الجدول 2-27)، وذلك بسبب عادات التغذية السيئة في المقام الأول.

الجدول 2-27: ارتفاع الكوليسترول في الولايات المتحدة<sup>(4)</sup>.

عدد المواطنين ذوي الكلي ذوي الكوليسترول العالي	عدد المواطنين ذوي LDL أعلى من 130 mg/dl	عدد المواطنين ذوي HDL أقل من 40 mg/dl	العدد
106,900,000	95,000,00	54,700,000	النسبة المئوية من عدد السكان
50.7%	45.8%	26.4%	

أما في أوروبا فلا توجد إحصائيات متجانسة لمستويات الـ HDL والـ LDL. فالمستويات تختلف كثيراً من دولة إلى أخرى للرجال والنساء. ويتضمن الجدول 3-27 بعض الأمثلة. وعلى وجه العموم، يقل عدد المصابين بمستوى عالٍ من الكوليسترول في دول البحر المتوسط الأوروبية (إسبانيا، إيطاليا، اليونان) عن العدد في بقية دول أوروبا.

الجدول 3-27: نسبة السكان من ذوي الكوليسترول العالي في أوروبا<sup>(5)</sup>.

نسبة ذوي المستوى أعلى من 6.5 mmol/l أو أكثر من الرجال	نسبة ذوات المستوى 6.5 mmol/l أو أكثر من النساء	
36%	37%	ألمانيا
45%	35%	شمال السويد
35%	36%	سكوتلندا
28%	26%	إيطاليا

### 3.3.2 الإجهاد

تصف الاستجابة للإجهاد الحالة الناجمة عن ردة فعل الشخص تجاه العوامل الفيزيائية والكيميائية والعاطفية والبيئية. ويمكن أن يكون المقصود بالإجهاد التعب الجسدي أو التوتر الذهني. ولا توجد طرائق دقيقة لقياس مستويات الإجهاد العاطفي أو النفسي. ويشعر معظم الناس بالإجهاد، إلا أنهم يشعرون به بدرجات متفاوتة، وينفعلون به بطرائق مختلفة.

وثمة أدلة متزايدة على وجود علاقة بين مخاطر الإصابة بالأمراض الوعائية القلبية، والعوامل البيئية والنفسية. ومن هذه العوامل إجهاد العمل، والعزلة الاجتماعية، والخصائص الشخصية. أما كيفية إسهام الإجهاد في مخاطر الإصابة بأمراض القلب، فهي موضع مزيد من البحث في الوقت الراهن.

ولا توجد إحصائيات كافية عن الإجهاد لاستعمالها معياراً موضوعياً لتشخيصه، إلا أنه أُجري عدد من الاستطلاعات. وبيّن استطلاع أجرته شركة روبر ستارش العالمية<sup>(6)</sup> (Roper Starch Worldwide) أن 23% من النساء المديرات والعاملات، و19% من نظرائهم الرجال، في العالم يشكون من «الإجهاد المفرط».

ووفقاً للمعهد القومي الأميركي للصحة والسلامة المهنية، يُنفق 300 مليار دولار، أو 7500 دولار للعامل الواحد، سنوياً في الولايات المتحدة، نتيجة لدعاوى تعويض تتعلق بالإجهاد، وللتغيب المتكرر عن العمل دون سبب، إضافة إلى تكاليف الضمان الصحي، وتكاليف الطبابة المباشرة (وهي أعلى بـ 50% للذين يشكون من الإجهاد)، والتكاليف المترتبة على ترك العاملين لوظائفهم<sup>(7)</sup>.

### 4.3.2 التدخين

يُعرّف التدخين عادة بأنه تناول السجائر خلال الشهر المنصرم. ويشمل هذا التعريف كامل طيف المدخنين، من المدخنين العرضيين حتى المدمنين على التدخين. ويُعتبر التدخين عامل مخاطرة رئيسي للإصابة بالأمراض الوعائية القلبية والسرطان. وفي الولايات المتحدة، أكثر من 20% من السكان (أي نحو 50 مليون شخص) هم من المدخنين<sup>(4)</sup>. ويُري الجدول 4-27 نسب المدخنين.

الجدول 27-4: نسب المدخنين في الولايات المتحدة<sup>(4)</sup>.

إناث	ذكور	الكلية	
21,200,000	26,300,000	48,500,000	العدد الكلي
/20.0	/25.2	/22.5	النسبة من العدد الكلي

ووفقاً لإحصائيات أوروبا، يُعرَّف التدخين غالباً بأنه التدخين اليومي المنتظم. وتساوي نسبة المدخنين الكلية في أوروبا<sup>(5)</sup> 30%. وأعلى النسب موجودة في يوغسلافيا السابقة (48%)، وألبانيا (39%)، واليونان (38%)، وألمانيا (37%). وتوجد نسب أقل في السويد (18%)، والبرتغال (21%)، ورومانيا (21%)، وآيسلندا (22%). وتعود تلك النسب إلى الأعوام من 1999 حتى 2002.

#### 4.2 الأمراض المعنية بالعناية الشخصية

نناقش في هذا المقطع أنواع الأمراض الرئيسية التي تأتي في إطار العناية الصحية الشخصية.

##### 1.4.2 البدانة

تُعرَّف البدانة بدليل كتلة الجسم (BMI) Body Mass Index الذي يُحسب وفقاً للآتي:

$$BMI = \frac{\text{الوزن}}{(\text{الطول})^2} = \frac{\text{weight}}{(\text{Height})^2}$$

حين تعريف البدانة، يجب التمييز بينها وبين الوزن الزائد. فالأشخاص الذين يقع دليل كتلة الجسم لديهم بين 25 و 30، يُعتبرون زائدي الوزن، أما الذين يزيد ذلك الدليل عندهم عن 30، فيُعتبرون بدينين.

[ما هي الوحدات المستعملة للوزن والطول؟ أعتقد الأونصة والقدم؟ ولا بد من

التوضيح]

ويتضمن الجدول 27-5 تصنيف المعهد القومي للصحة في الولايات المتحدة للبدانة، مع محيط الخصر، والمخاطر المقترنة بهما للإصابة بالنوع الثاني من داء السكري، وارتفاع ضغط الدم، والأمراض الوعائية والقلبية.

الجدول 27-5: عوامل خطورة البدانة<sup>(4)</sup>.

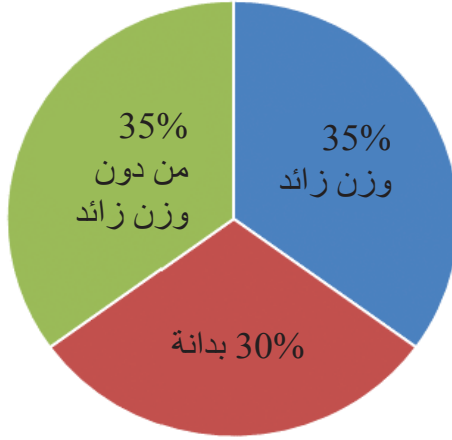
مخاطر الإصابة بالمرض	مخاطر الإصابة بالمرض	فئة البدانة	تصنيف دليل كتلة الجسم والبدانة
محيط الخصر أكبر من 102 سم للرجال، وأكبر من 88 سم للنساء	محيط الخصر أصغر من 102 سم للرجال، وأصغر من 88 سم للنساء		وزن منخفض < 18.5 عادي: 18.5-24.9 وزن زائد: 25.0-29.9
عالٍ جداً	زائد عالٍ جداً	I	بدانة: 30.0-34.9
عالٍ جداً	عالٍ جداً	II	بدانة: 35.0-39.9
عالٍ جداً جداً	عالٍ جداً جداً	III	بدانة مفرطة: > 40

ويحتوي الجدول 27-6 نسب البدانة والوزن الزائد في الولايات المتحدة. ويُري الشكل 5-27 النسب المئوية للأشخاص البدينين وزائدي الوزن فيها أيضاً.

الجدول 27-6: نسب البدينين وذوي الأوزان الزائدة في الولايات المتحدة (بيانات عام 2004)<sup>(4)</sup>.

البدانة لدى البالغين (BMI>30)	الوزن الزائد والبدانة لدى البالغين (BMI>25)	العدد النسبة إلى عدد السكان الكلي
63,120,000 30%	134,750,000 65.1%	

## الوزن الزائد والبدانة في الولايات المتحدة



الشكل 5-27: نسبتا البدانة والوزن الزائد في الولايات المتحدة<sup>(4)</sup>.

وتعود آخر الإحصائيات الأوروبية إلى بداية تسعينات القرن العشرين<sup>(5)</sup>، وهي تُري أن نسبة ذوي معدلات الوزن الزائد في أوروبا تساوي نحو 50% من عدد السكان الكلي. أما نسبة البدينين فتساوي 20%-15% من عدد السكان الكلي.

### 2.4.2 داء السكري

مرض السكري هو مرض مزمن ينجم عن عجز موروث أو مكتسب في إنتاج الإنسولين من قبل البنكرياس، أو عن عدم فعالية الإنسولين المنتَج. ويؤدي ذلك العجز إلى ازدياد تركيز الغلوكوز في الدم، وهذا يؤدي إلى إيذاء كثير من منظومات الجسم، وخاصة الأوعية الدموية والأعصاب. وإذا كان داء السكري ناجماً عن البدانة أو عادة التغذية السيئة، وقع ضمن فئة «أمراض نمط المعيشة» وفقاً لما ذُكر سابقاً.

ثمة أكثر من 194 مليون مصاب بداء السكري في العالم<sup>8</sup>، ويمكن لهذا العدد أن يتضاعف بحلول عام 2025، وسوف تحصل غالبية الزيادة في الدول المتقدمة. والنسب الآتية (الجدول 7-27) لداء السكري معروفة أنها موجودة في الولايات المتحدة:

الجدول 27-7: نسب داء السكري في الولايات المتحدة<sup>(4)</sup>.

داء سكري غير مشخّص	داء سكري مشخّص	
5,900,000	13,900,000	العدد
2.8%	6,7%	النسبة إلى عدد السكان

ويتضمن الجدول 27-8 النسبة الكلية التقديرية للمصابين بداء السكري (المشخّص وغير المشخّص) في أوروبا.

الجدول 27-8: نسبة المصابين بداء السكري في أوروبا<sup>(5)</sup>.

داء سكري مشخّص وغير مشخّص	
48,378,000	العدد
7.8%	النسبة إلى عدد السكان الكلي

وقد بلغت تكاليف داء السكري المباشرة وغير المباشرة في عام 2002 في الولايات المتحدة 132 مليار دولار<sup>(4)</sup>. ويتصف داء السكري بطيف واسع مجزأ إلى عدد من الأنواع تبعاً للتعقيدات التي يمكن أن تنجم عنه. ويُرى تحليل لاحتياجات مرضى السكري أن أكثر ثلاثة احتياجات لم تتحقّق حتى الآن هي مراقبة السكر من دون ألم، ودعم القرار، ودعم نمط الحياة. وتطوي حلول تكنولوجية جديدة في تلك الحيزّات على إمكان تحقيق تلك الاحتياجات، وسوف يسهم ذلك إسهاماً جيداً في تقليص الأعباء اليومية للمرض، ويقلّص تعقيداته البعيدة المدى، ويحسّن عموماً من جودة حياة المصابين بالسكري. ويناقش الفصل 31 داء السكري وإدارته بمزيد من التفصيل.

### 3.4.2 ارتفاع ضغط الدم

تُعرّف جمعية القلب الأميركية (AHA) (American Heart Association) ضغط الدم المرتفع بأنه ضغط الدم الانقباضي الذي يساوي 140 مم زئبقي أو أكثر، أو ضغط الدم الانبساطي الذي يساوي 90 مم زئبقي أو أكثر. وثمة تعريف لضغط الدم المرتفع الأولي (Prehypertension) هو الضغط الانقباضي الذي يقع في الحيزّ 120-139 مم زئبقي أو الضغط الانبساطي الذي يساوي في الحيزّ 80-89 مم زئبقي.

وبيّنت دراسات أخيرة أنه بالنسبة إلى البالغين الذين تقع أعمارهم بين 40 و 69 عاماً، فإن كل زيادة مقدارها 20 مم زئبقي في ضغط الدم الانقباضي، أو 10 مم زئبقي في ضغط الدم الانبساطي تُضاعف مخاطر الوفاة بمرض قلب تاجي.

ويعاني 1 من كل 3 بالغين من ارتفاع ضغط الدم في الولايات المتحدة (انظر الجدول 9-27). وهو أكثر انتشاراً بين الرجال منه بين النساء. أما التكاليف المباشرة وغير المباشرة لارتفاع ضغط الدم في الولايات المتحدة فقد قُدِّرت بـ 59.7 مليار دولار في عام 2005.

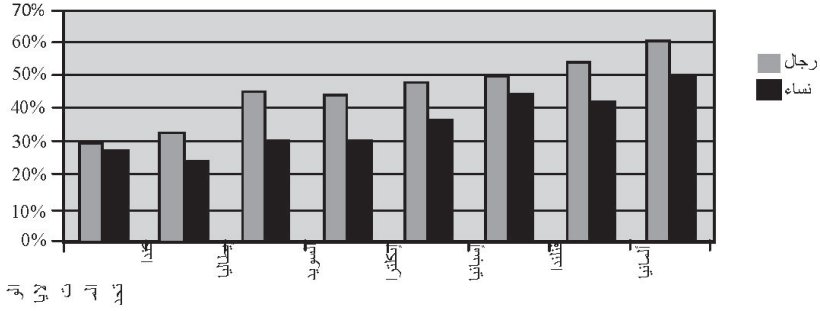
الجدول 9-27: نسب المصابين بارتفاع ضغط الدم في الولايات المتحدة<sup>(4)</sup>.

إناث	ذكور	الكلية	
35,600,000	29,400,000	65,000,000	العدد
32.8%	31.5%	32.3%	النسبة من عدد السكان الكلية

أما في أوروبا، فقد كانت البيانات الموثوقة الوحيدة عن نسب المصابين بارتفاع ضغط الدم قد جُمعت خلال دراسات أُجريت فيما بين العامين 1989 و 1997. وقد عُرِّف ضغط الدم المرتفع في تلك الدراسات بأنه الضغط الانقباضي الذي يزيد على 160 مم زئبقي. وهو يختلف كثيراً من 2% في جنوب فرنسا وإسبانيا حتى 17% في شرق ألمانيا و 21% في شمال فنلندا. ونظراً إلى استعمال تعاريف مختلفة لضغط الدم المرتفع، فإن تلك البيانات ليست قابلة للمقارنة ببيانات الولايات المتحدة.

ويُري الشكل 6-27 نتائج دراسة أُجريت في 6 بلدان أوروبية والولايات المتحدة<sup>(9)</sup> في عام 2003 عن نسب المصابين بارتفاع ضغط الدم في الدول الأوروبية الرئيسية والولايات المتحدة.



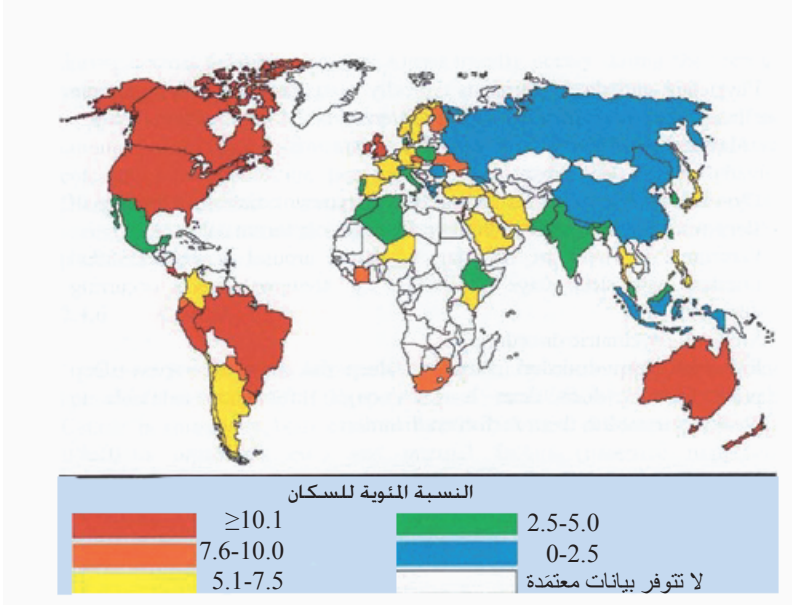


الشكل 27-6: نسب المصابين بارتفاع ضغط الدم من البالغين الذين تقع أعمارهم بين 35 و 69 سنة في أوروبا والولايات المتحدة<sup>(9)</sup>.

وقد استُعملت في هذه الدراسة عتبة 140/90، ولذا تُمكن مقارنة نتائجها بتلك الخاصة بالولايات المتحدة. ووفقاً لهذه الدراسة، يكون ضغط الدم المرتفع أعلى عموماً في البلدان الأوروبية مقارنة بالولايات المتحدة.

#### 4.4.2 الربو

يعاني ما بين 150 و 300 مليون شخص في العالم من الربو<sup>(10)</sup>، وهذه الأعداد في ارتفاع. وتضاعف العدد في أوروبا الغربية خلال العشر سنوات السابقة. ولا تفسر المعرفة الحالية لخلفيات المرض الفيزيائية الأنماط الدولية لنسبه. وتمثل البحوث الخاصة بتلك الخلفيات، وبفعالية استراتيجيات المداخلة الرئيسية والثانوية في المرض، حيزاً ذات أولوية رئيسية في حقل بحوث الربو. وتزداد معدلات الربو مع تبني المجتمعات أسلوب الحياة الغربي وتمدنها. ومع الزيادة المتوقعة لنسبة عدد سكان العالم الذين يعيشون في المدن من 45% إلى 59% في عام 2005، من المرجح أن تكون ثمة زيادة ملحوظة في عدد المصابين بالربو في شتى أنحاء العالم خلال العقدين التالي. ويُتوقع أن تكون ثمة زيادة إضافية بـ 100 مليون مصاب بالربو بحلول عام 2025. وتُري خريطة العالم المبيّنة في الشكل 27-7 نسب المصابين بالربو في العالم.



الشكل 27-7: نسب المصابين بالربو في العالم<sup>(10)</sup>.

إن التكلفة الاقتصادية للربو عالية من حيث التكاليف الطبية المباشرة (تكاليف دخول المستشفيات والأدوية)، والتكاليف غير المباشرة (وقت العمل الضائع، والوفاة المبكرة). وقد بلغت التكلفة الاقتصادية للربو في الولايات المتحدة 14 مليار دولار في عام 2002.

ويُقدَّر أن الربو يسبب وفاة واحدة من بين كل 250 وفاة في شتى أنحاء العالم. وغالبية تلك الوفيات يمكن درؤها، لأنها غالباً ما تكون نتيجة لرعاية طبية متدنية طويلة الأجل، وللتأخير في توفير المساعدة في أثناء الهجمة المؤدية للوفاة. وتحصل 180 ألف وفاة سنوياً نتيجة لهذه الظروف.

إن الافتقار إلى طرائق قائمة على الأعراض، بدلاً من تلك القائمة على المرض، بغية التعامل مع الأمراض التنفسية، ومنها الربو، هو واحد من العوائق الرئيسية في وجه تقليص وطأته. لذا كان من الضروري تطوير وتعزيز طرائق مجدية التكلفة لإدارته من الثابت أنها تقلص من انتشاره ومن الوفيات بسببه، وتضمن أن توافر المعالجة المثلى لأكثر عدد ممكن لمرضى الربو في العالم.

## 5.4.2 اضطرابات النوم

يُعرَّف اضطراب النوم بأنه أي صعوبة ذات صلة بالنوم، ومن تلك الصعوبات:

- صعوبة الاستغراق في النوم أو البقاء فيه.
- النوم في أوقات غير ملائمة.
- مدة نوم مفرطة، أو تصرفات شاذة ذات صلة بالنوم.

ويُصنَّف الأطباء والمختصون بالنوم اضطرابات النوم عادة ضمن أربع فئات رئيسية نص عليها التصنيف الدولي لاضطرابات النوم<sup>(11)</sup> (International Classification of Sleep Disorders) [الذي وضعته الأكاديمية الأمريكية لطب النوم (American Academy of Sleep Medicine)]، وهي:

- صعوبة النوم (Dyssomnia): اضطرابات في مدة وتوقيت وعمق النوم تؤدي إلى نوم مفرط في النهار أو إلى الأرق في الليل.
  - خلل النوم (Parasomnia): وهو اضطرابات تتضمن يقظة جزئية أو تداخلا مع حالات النوم الانتقالية، ومن أمثلتها أحداث شاذة تحصل أثناء النوم.
  - اضطرابات ناجمة عن المرض واضطرابات نفسية.
  - اضطرابات نوم مقترحة، وتتضمن مشكلات نوم لا توجد معلومات كافية لتوصيفها تماماً على شكل اضطرابات مميزة.
- ويمتد طيف اضطرابات النوم من اضطرابات مزعجة حتى اضطرابات خطيرة. ويصيب الأرق (مشكلة عدم النوم أو عدم البقاء فيه) 15% من الناس. ويعاني 30% من الناس من الأرق القصير الأمد في وقت ما من حياتهم. وفيما يلي مناقشة لأكثر أنواع اضطرابات النوم شيوعاً.

**بهر النوم (Sleep Apnea):** وهو مشكلة توقف التنفس أثناء النوم الذي يؤدي إلى اضطراب النوم. وثمة ثلاثة أنواع من بهر النوم هي بهر النوم الانسدادي، وبهر النوم المركزي، وبهر النوم المختلط. وفي بهر النوم الانسدادي يكون ثمة عائق في المجاري التنفسية. وفي بهر النوم المركزي، تتأخر الإشارة الدماغية التي تأمر الجسم بالتنفس. أما في بهر النوم المختلط، فتوجد الحالتان. وبهر النوم والشخير هما اضطرابان شائعان على صلة ببعضهما ويمكن أن يؤديا إلى مشكلات صحية خطيرة من مثل ارتفاع ضغط الدم وأمراض القلب والسكتة الدماغية، ويمكن أن يمثلأ تهديداً كبيراً للحياة إذا لم يُعالجا. ويمكن للشخير أن

يكون مزعجاً، إلا أنه يمكن أيضاً أن يكون من علامات بهر النوم الذي هو أكثر خطورة. ويصيب بهر النوم 20% من الرجال المتوسطي الأعمار، و 10% من جميع فئات الأعمار.

**متلازمة تلمل الساقين (Restless Legs Syndrome) وحركات الأطراف المتكررة أثناء النوم:** اضطراب عصبي يتميز بإحساس واخز أو خدري من عدم الراحة في الساقين يدفع إلى تحركها باستمرار دون سيطرة عليهما. وهذا اضطراب شائع جداً يصيب ما بين 15% و 50% من الناس، ويزداد مع التقدم في السن، ويمكن أن يؤدي إلى صعوبة في بدء النوم أو إلى نعاس بسبب تقطع النوم.

**التغفيق (Narcolepsy):** اضطراب عصبي مزمن يُضعف مقدرة المنظومة العصبية على تنظيم النوم، ويؤدي إلى هجمات نوم غير مسيطر عليها. ويمكن أن يحصل أثناء قيادة السيارة وفي العمل أو أثناء الأنشطة اليومية. ويبدأ عادة في سن المراهقة ومرحلة البلوغ المبكرة.

**خلل النوم (Parasomnia):** تسمى التصرفات الشاذة أثناء النوم بخلل النوم. ومن أمثلته الشائعة المشي أثناء النوم والأحلام السيئة. وثمة أنواع من خلل نوم أقل شيوعاً منها نوبات الصرع الليلية واضطرابات حركات العينين السريعة. ويُنظر في شأن خلل النوم حين الاشتباه بحالة صحية مسببة له أو إذا كانت الأنشطة التي يؤدي إليها مؤذية للشخص أو للآخرين.

## 6.4.2 السرطان

السرطان هو مجموعة من الأمراض التي تتميز بنمو وانتشار لخلايا شاذة غير مسيطر عليها. وإذا لم يُجدد من انتشارها، فإنها يمكن أن تؤدي إلى الوفاة. ويمكن أن ينجم السرطان عن عوامل خارجية (تبغ، مواد كيميائية، أشعة، كائنات حية معدية... إلخ)، أو عن عوامل داخلية (طفرة جينية، هرمونات... إلخ). ويمكن لهذه المسببات أن تعمل مجتمعة أو على التوالي على ابتداء وتعزيز السرطان. ويُعالج السرطان بالجراحة والأشعة والكيمياء والهرمونات وبالطرائق المناعية.

وثمة تقديرات لوجود 9.8 مليون أميركي لديه تاريخ سرطاني<sup>(12)</sup> (2001). وتظهر 11 مليون حالة سرطان جديدة في العالم سنوياً، منها نحو 1.4 مليون حالة في الولايات المتحدة، ونحو 2.7 مليون حالة في أوروبا. ويُتضمن الجدول 10-27 مواضع الجسم الرئيسية التي تظهر فيها حالات المرض الجديدة في الولايات المتحدة.

الجدول 10-27: مواضع الجسم الرئيسية التي تظهر فيها حالات السرطان الجديدة في الولايات المتحدة<sup>12</sup>.

رجال	نساء
بروستات: 33%	ثدي: 32%
رئة وقصبات: 13%	رئة وقصبات: 13%
قولون ومستقيم: 10%	قولون ومستقيم: 11%

ويُعدُّ سرطان الرئة والقصبات المسبب الأول للوفيات الناجمة عن السرطانات. ويموت نحو 7 ملايين شخص في العالم سنوياً بسبب السرطان. وفي عام 2005، كان متوقَّعاً أن يموت 570 ألف شخص في الولايات المتحدة بسبب السرطان، أي أكثر من 1500 شخص يومياً. وهذا يجعل منه السبب الرئيسي الثاني للوفاة في الولايات المتحدة بعد مرض القلب. وقُدِّرت التكاليف الكلية للسرطان في عام 2004 في الولايات المتحدة بـ 189.8 مليار دولار.

#### 7.4.2 الأمراض الوعائية القلبية

يعاني أكثر من 70 مليون شخص في الولايات المتحدة من نوع واحد أو أكثر من الأمراض الوعائية القلبية<sup>(4)</sup>. وهذا يوازي شخصاً من بين كل ثلاثة أشخاص. ويُقدَّر أن أعمار نصف هذا العدد تساوي 65 عاماً أو أكثر. وأكثر الأمراض إسهاماً في هذا العدد هي:

- مرض القلب التاجي (ويشتمل على احتشاء العضلة القلبية والذبحة الصدرية): 18%
- فشل القلب الاحتقاني: 7%
- السكتة: 7%

ويرتفع المعدل السنوي الوسطي للإصابات القلبية الوعائية الرئيسية من 7 من بين كل 1000 رجل عمره بين 35 و 44 سنة، إلى 68 من بين كل ألف رجل عمره بين 85 و 94 سنة. والمعدلات بين النساء مشابهة تقريباً لكن مع تأخير يساوي 10 سنوات.

ويُقدَّر عدد الوفيات السنوية بسبب الأمراض الوعائية القلبية بـ 17 مليون وفاة

في العالم. وكانت الأمراض الوعائية القلبية مسؤولة عن وفاة من بين كل 2.6 وفاة في الولايات المتحدة في عام 2002. وكانت الأمراض الوعائية القلبية القاتل الأول في الولايات المتحدة وأوروبا منذ عام 1900. ويموت في الولايات المتحدة 1.4 مليون شخص بسبب الأمراض الوعائية القلبية سنوياً (وفاة واحدة كل 4 ثوان). وقُدِّرت التكاليف المباشرة وغير المباشرة لتلك الأمراض في الولايات المتحدة بـ 393.5 مليار دولار في عام 2005.

#### 8.4.2 الاكتئاب

الاكتئاب هو اضطراب نفسي شائع يأتي مع مزاج سيئ، وانعدام الاهتمام والبهجة، والشعور بالذنب أو قلة الثقة بالنفس، واضطراب في النوم والشهية، وضعف في النشاط والتركيز. ويمكن لهذه المشكلات أن تصبح مزمنة أو تكررارية، وأن تؤدي إلى تدنٍ كبير في مقدرة المرء على الاهتمام بواجباته اليومية.

ويصيب الاكتئاب نحو 121 مليون شخص في العالم<sup>(13)</sup>. ويحصل أقل من 25% من المصابين بالاكتئاب على علاج فعال. ويمكن تشخيص الاكتئاب على نحو جيد في مراكز الرعاية الأولية. وتعمل مضادات الاكتئاب وجلسات المعالجة النفسية المختصرة المنتظمة بكفاءة في 60-80% من الحالات، ويمكن تقديمها في مراكز الرعاية الأولية. إلا أن أقل من 25% من المصابين بالاكتئاب يتلقون علاجاً من هذا القبيل (أقل من 19% في بعض البلدان). ومن عوائق العناية الفعالة به نقص الموارد، وقلة مقدّمي الرعاية المدرّبين، والخشية من السمعة السيئة اجتماعياً المقترنة بالاضطرابات النفسية، ومنها الاكتئاب.

#### 5.2 التحديات التي تواجه منظومات الرعاية الصحية

تمثل الأمراض المذكورة آنفاً تحديات كبيرة لمنظومات الرعاية الصحية في شتى أنحاء العالم. وعلى وجه العموم، من المعروف أن منظومة الرعاية الصحية الحكومية تمثل جزءاً هاماً من منظومة الرفاه الاجتماعي لأي دولة. لكن مع التطورات الجلية الراهنة، لن يدوم نموذج التأمين الصحي في النهاية طويلاً. فمع تقدم نسبة كبيرة من الأفراد في السن، ومع تحوّل أمراض رئيسية من قاتلة إلى مزمنة، يصبح من الضروري إدخال تعديلات في منظومة الرعاية الصحية. ومن الأمثلة الجلية على ذلك في بعض البلدان، وفي بعض حيّزات الرعاية الصحية، منظومات التحفيز على اتباع أسلوب حياة صحي وزيادة مسؤولية الفرد من حيث الإنفاق الشخصي على خيارات الرعاية الصحية.

وفي هذا الإطار، يُطلب إلى مقدّمي التكنولوجيا غالباً إجراء تخفيضات في التكلفة. وفي حين أن ذلك قد يكون ممكناً في مناطق معينة، حيث يمكن تحقيق مزيد من استثمار تقديم الرعاية الصحية، فإن الأرجح، من منطلق تاريخي، هو أن خيارات الرعاية الصحية الجديدة سوف تزيد من تكاليف الرعاية الطبية المستمثلة بدلاً من حل مشكلة التمويل.

## 1.5.2 نسب التكاليف العالمية

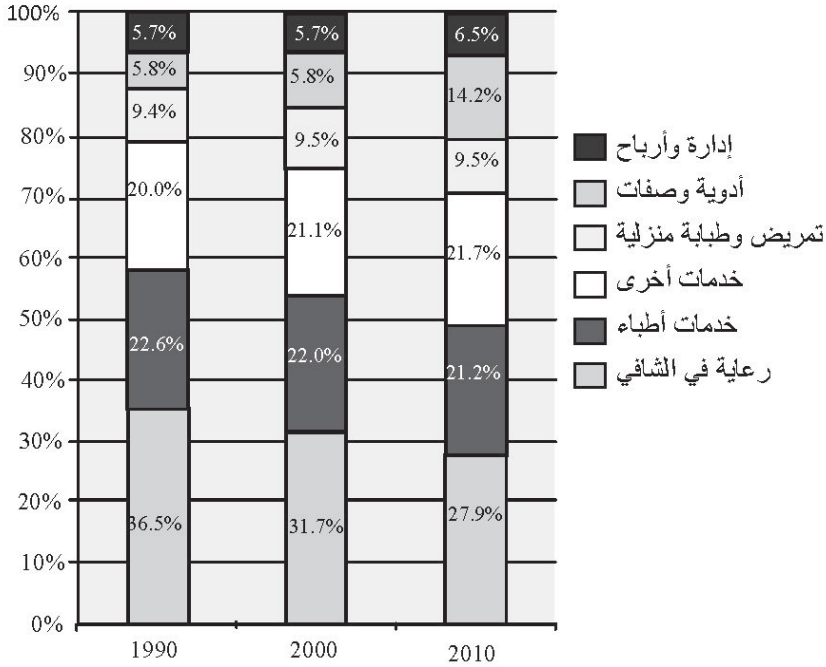
إن الإنفاق على الرعاية الصحية مستمر بالازدياد بأسرع وتيرة شهدها التاريخ. فخلال عام 2002، ازداد الإنفاق على الرعاية الصحية بـ 7.7%، أي بأربعة أمثال التضخم في عام 2003.

ففي عام 2003، بلغ الإنفاق الكلي على الرعاية الصحية في الولايات المتحدة 1.7 تريليون دولار<sup>(14)</sup>. ويمثل ذلك نحو 15% من الناتج المحلي الإجمالي. وفي عام 2015، سوف ينفق أكثر من 18% من الناتج المحلي الإجمالي على الرعاية الصحية. والإنفاق الشخصي في الولايات المتحدة في تزايد أيضاً، وقد بلغ الإنفاق الشخصي الكلي في عام 2003 في الولايات المتحدة 230 مليار دولار، أي أكثر من 750 دولار للشخص وسطيّاً. ويُري الجدول 11-27 الإنفاق على الرعاية الصحية في أوروبا.

الجدول 11-27: الإنفاق على الرعاية الصحية في أوروبا<sup>(15)</sup> في عام 2003.

الإنفاق، % من الناتج القومي الإجمالي	
10.9%	سويسرا
10.7%	ألمانيا
9.5%	فرنسا

وُيري الشكل 27-8 أوجه التكلفة الرئيسية للرعاية الصحية في الولايات المتحدة، حيث وجه التكلفة الرئيسي هو ذلك الخاص بالرعاية في المستشفيات وخدمات الأطباء. ووفقاً لما يتبين من الأرقام، تنخفض حصة المستشفيات من التكلفة باستمرار حتى تبلغ في النهاية 27.9% في عام 2010. وفي نفس الوقت، تزداد حصة وصفات الأدوية من التكلفة.



الشكل 27-8: أوجه تكاليف الرعاية الصحية في الولايات المتحدة<sup>(16)</sup>.

تُهمّن على تكاليف الرعاية الصحية تكاليف الأمراض المزمنة في المقام الأول<sup>3</sup>، ويذهب 83% من إنفاق الرعاية الصحية في الولايات المتحدة إلى تلك الأمراض. ويُري الشكل 27-9 الحصة التي يستفيد منها أصحاب الأمراض المزمنة من الخدمات المقدمة. إن المصابين بأمراض مزمنة هم أكثر المرضى استفادة من الرعاية الصحية، والتكاليف الرئيسية تذهب إلى خدمات أولئك المرضى.

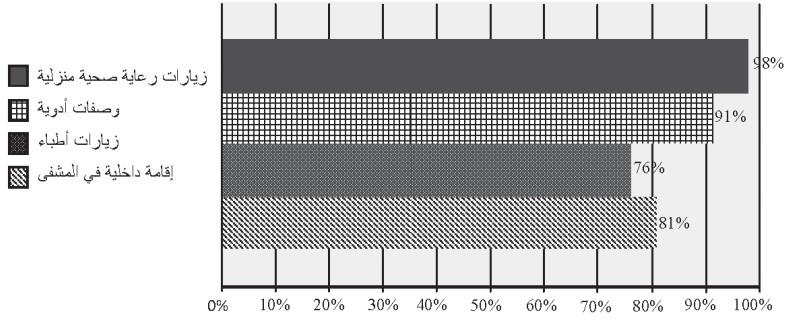
### 3. سيناريوهات العناية الصحية الشخصية

نناقش في هذا المقطع سيناريوهات العناية الصحية الشخصية الشائعة. وسوف نرى أن مفاهيم الرعاية الصحية يمكن أن تُطبّق في جميع أطوار دورة الرعاية (من الوقاية حتى التأهيل)، وفي جميع الظروف الطبية.

وأحد أوجه حلول العناية الصحية الشخصية هو أنها تحقق عادة «حلقة تغذية



ارتجاعية مغلقة» بين تحصيل البيانات عن الحالة الصحية الشخصية والإجراء الموصى به الذي يجب اتخاذه. ويمكن تمييز الأطوار الثلاثة التالية في هذا السياق.



الشكل 27-9: النسب المئوية لخدمات الرعاية الصحية المقدمة للمصابين بأمراض مزمنة في الولايات المتحدة<sup>(3)</sup>.

**تحصيل البيانات ومعالجتها المسبقة:** يجب قياس المتوسطات الفيزيولوجية ذات الصلة بدقة. ويجب أن تكون طرائق القياس محتشمة ومرجحة (حلول محمولة على الجسم مثلاً). وفي بعض التطبيقات، يكون توافر القراءات المستمرة مفيداً. ونظراً إلى طبيعة القياسات الخاصة، لن تكون البيانات المحصلة قابلة للمقارنة المباشرة ببيانات محصلة في المراكز الطبية. وفي حين أنه يجب درء سوء التداول من قبل المستعمل بوسائل ذات تصميم تفاعلي ملائم، فإنه يجب التعامل مع التشوهات الناجمة عن الحركة وغيرها من صعوبات الحلول النقالة على مستوى معالجة الإشارة أو على المستوى الخوارزمي.

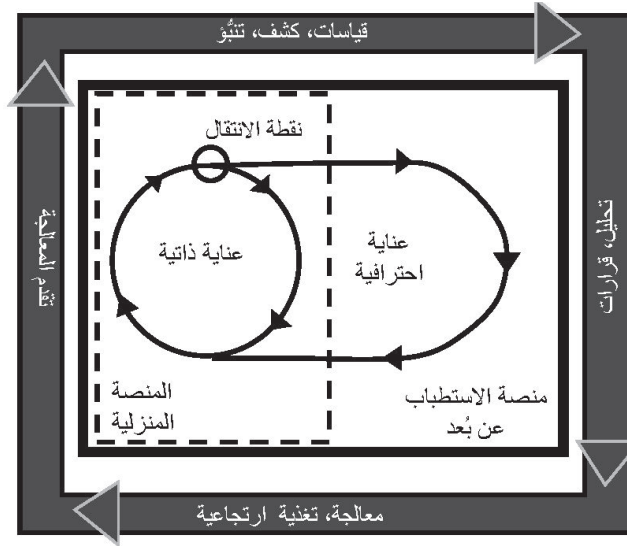
**تفسير البيانات:** يجب تفسير البيانات المحصلة مسبقاً آلياً بغرض توليد معلومات المستوى الأعلى. ففي حالة تخطيط كهربية القلب مثلاً، يجب استخلاص متوسطات متنوعة من الإشارة للتمكن من التحليل السليم لوظائف القلب.

**الاستجابة والمعالجة (التوصيات):** بناء على نتائج خطوة التفسير، وربما بعد أخذ معلومات إضافية ذات مستوى أعلى من مصادر أخرى في الحسبان، تبدأ الاستجابة والمعالجة:

- إما ضمن حلقة تغذية ارتجاعية مغلقة توافر توصيات ومعالجة مباشرة للمريض (بواسطة تجهيزات منزلية/ نقالة/ قابلة للارتداء/ مزروعة في الجسم).
- أو باللجوء إلى تفاعل احترافي في حلقة خارجية يُلجأ إليها أيضاً بغية إدارة شؤون

المريض عن بُعد، أو لاستطلاعها البعيد المدى. ويُعتبر التفاعل المتبادل بين هاتين الحلقتين أهم مستويات تصميم حل العناية الصحية الشخصية.

وتُغلَق «حلقة التغذية الراجعة للعناية الصحية الشخصية» (انظر الشكل 10-27) بمراقبة نجاح الإجراءات التي تقدحها استجابة المنظومة، والتي تنطوي على إعادة الكرة ثانية بخطوة تحصيل البيانات.



الشكل 10-27: حلقة التغذية الراجعة للعناية الصحية الشخصية.

### 1.3 الوقاية الأولية

يؤدي نمط حياة الفرد أهم دور في درء الأمراض. وقد وضع المجتمع الطبي فعلاً توصيات لكيفية درء الأمراض بكفاءة، في حيز الأمراض الوعائية القلبية، على سبيل المثال. وضمن دورة الرعاية الصحية، يستمر الميل نحو مزيد من الاستئثار في أسلوب الحياة الواقعي من الأمراض. لكن برغم أنه من المعروف أن الوقاية تمثل نهجاً فعالاً جداً لمكافحة الأمراض، فإنها لم تُطبَّق على نحو متناسق وناجح حتى الآن. أما المقصود بالوقاية الأولية فهو اتخاذ الإجراءات الوقائية قبل ظهور أول عارض حاد فعلي للمرض.

إن سيناريوهات العناية الصحية الشخصية التالية تعزِّز الوقاية الأولية:

- الرياضة واللياقة: التشجيع على أسلوب حياة أكثر نشاطاً، والتحفيز على القيام بتمارين رياضية على نحو متكرر وأكثر انتظاماً.

- العناية بالوزن: توفير إدارة فعالة للوزن وتجنب الوزن الزائد والبدانة.
- مراقبة الحالة الصحية: القيام بمراقبة منتظمة للحالة الصحية الفعلية واتخاذ إجراءات مبكرة حين ظهور شذوذاً فيها.
- رعاية المسنين: تقديم المساعدة لكبار السن في أنشطتهم اليومية بغية تجنبهم العواقب السلبية للمشاكل ذات الصلة بالشيخوخة (الوقوع مثلاً).

### 2.3 توفير إجراءات الطوارئ

غالباً ما تمثل المقدرة على اتخاذ إجراءات سريعة فعالة الحد الفاصل بين الحياة والموت في حالات الطوارئ الخطرة. ويمكن لتكنولوجيا العناية الصحية الشخصية أن تساعد على تمكين الناس في بيئة الضحية من اتخاذ الإجراءات الملائمة. وأكثر أمثلة ذلك جلاء منزل الرجفان المنزلي طراز (HeartStart) الذي يمكن أن يُنقذ المريض في حالة توقف القلب فجأة. وقد صُمِّمَ هذا الجهاز لاستعماله من قبل أي شخص، وهو يقود مستعمله للقيام باللازم بواسطة تعليمات صوتية خطوة تلو خطوة. ويناقش الفصل 29 إزالة الرجفان في المنزل بواسطة الجهاز (HeartStart) بمزيد من التفصيل.

### 3.3 الإخراج المبكر من المستشفى

من طموحات العناية الصحية الشخصية المتعلقة بتقليص نفقات المنظومة الطبية تقليل عدد الأيام التي على المريض قضاؤها في المستشفى، وذلك بالتمكين من مستوى كافٍ من العناية الصحية الشخصية في بيئة المنزل أيضاً. وتوضح الأمثلة التالية كيف أن سيناريوهات العناية الصحية الشخصية يمكن أن تؤثر في قرار إخراج المرضى من المستشفى باكراً.

معايرة جرعة الدواء: مراقبة مستمرة للموسطات الصحية ذات الصلة بالمعالجة الدوائية (أو ببدئها)، وتعديل الجرعة المنتظمة حتى المستوى الملائم للمريض (غالباً ما يُستبقى المرضى في المستشفى حالياً أثناء هذا الطور من معايرة جرعة الدواء).

كشف الانتكاس: التمكين من كشف مبكر وفعال للانتكاسات بدقة كانت تتطلب سابقاً المراقبة في المستشفى.

معالجة الاكتئاب: التمكين من الإشراف الحثيث على حالة المريض المكتئب بحيث يمكن كشف حالات الاكتئاب الحاد باكراً بقدر كافٍ بغية اتخاذ الإجراءات الملائمة، حتى لو لم يكن المريض في المستشفى.

### 4.3 التأهيل واسترداد المقدرة

التأهيل هو عملية التخلص من المرض أو أي حدث آخر خطوة خطوة من خلال استعادة القوة السابقة، أو ربما تعلم مهارات أخرى. ويعني استرداد المقدرة ترميم أو تحسين المقدرة من خلال المداخلة أو بمساعدة التكنولوجيا.

وتمكن إقامة برامج تأهيل واسترداد لطيف واسع من المشكلات الصحية، من مثل تلك المتعلقة بالدماغ والقلب والعينين والأذنين والجلد والعضلات والعظام. وأثناء برامج التأهيل، يعاني كثير من المرضى من انخفاض شديد في أدائهم بعد إخراجهم وذهابهم إلى بيئاتهم المنزلية. ويحصل هذا غالباً بسبب انعدام التوجيه وعدم انتباه المريض والتزامه التعليمات. ومع أن معظم البرامج ما زالت تتطلب مقداراً كبيراً من التفاعل الاحترافي المتبادل، فإن من الممكن النظر في السيناريوهات التي تعتمد على البيئة الشخصية.

• **التأهيل بعد الجلطة:** الاستفادة من مرونة الدماغ البشري بغية إعادة تدريبه على قدرات معينة (من مثل القدرات الحركية واللغوية مثلاً) بعد جلطة قد تكون قد سببت له عجزاً عصبياً، وتوسيع تمارين إعادة التأهيل، من مركز التأهيل إلى بيئة المنزل، من دون تدنُّ في جودتها.

• **تأهيل القلب:** اتباع برنامج مخصص لزيادة قوة العضلة القلبية ومراقبتها، وذلك بعد الإصابة بحدث قلبي حاد.

• **العناية بالعين:** توفير نوع جيد من النظارات، أو الإزالة المباشرة لمسببات قصور الرؤية بواسطة الجراحة الليزرية.

• **العناية بالأذن:** توفير مساعدات سمع مستثملة بغية التعويض عن نقص المقدرة على السمع، وذلك بمساعدة تكنولوجيا مصغرة لمعالجة الإشارة الصوتية.

• **العناية بالجلد:** معالجة مشكلات الجلد المختلفة التي تمتد من حالات طيبة حادة (الحروق مثلاً) حتى الجوانب ذات الصلة بالتجميل (درء حصول التجعدات أو إزالتها مثلاً).

### 5.3 الوقاية الثانوية

بعد أول حدث ذي صلة بالصحة (نوبة قلبية أو جلطة دماغية مثلاً)، يجب اتخاذ إجراءات خاصة، إضافة إلى مكافحة الأسباب الأساسية، وذلك بغية درء حصول المشكلة ثانية.

ويمكن لهذه الوقاية الثانوية أن تعتمد على دوافع ومعدلات التزام من مستوى أعلى،

لأن المريض يُدرك المشكلة الآن تماماً، ويُدرك أن الخطر ليس تافهاً.

ويمكن لسيناريوهات العناية الصحية الشخصية أن تعزز الوقاية الثانوية بطرائق مختلفة:

- **المراقبة المستمرة:** التي توفر الثقة بأن الأمور جيدة وتحت السيطرة دائماً، وأن أي مشكلة صحية كبيرة سوف تُكتشف فور حصولها. وتقلص المراقبة المستمرة إجهاد المريض الناجم عن القلق والخوف المستمرين.

- **تكييف نمط الحياة:** توفير إرشادات (تفاعلية) بعد نوبة قلبية وعائية كبيرة مثلاً، وتشجيع المريض على ممارسة تمارين رياضية ملائمة، وإجراء مراقبة مستمرة له.

- **برامج تثقيفية:** تقليل الخوف من حصول المشكلة ثانية، وذلك من خلال الاستمرار في تقديم معلومات للمريض عن المرض، ورفع درجة اليقظة للأعراض المبكرة.

### 6.3 إدارة المرض

ثمة هدفان رئيسيان يصبحان عنصراً من حياة المريض اليومية بعد تشخيص المرض المزمن المصاب به، هما: منع المرض من الاستفحال، والعيش مع عواقبه الراهنة. وتصبح إدارة المرض حينئذٍ ضرورية.

والشخص الذي يجب أن يكون منغمساً مباشرة في أي مسعى طويل الأجل لإدارة المرض هو المريض نفسه. فالعناية الشخصية التي تقوم من الناحية المثالية على إرشادات محددة تماماً وقائمة على الدليل ومدعومة بأدوات سهلة الاستعمال، هي عنصر هام دائماً يتعزز بالتفاعل المتبادل بين المريض ومقدمي الرعاية المحترفين.

وهذا يعني أن إدارة المرض هي حيزٌ تطبيقي هام آخر من العناية الصحية الشخصية:

- **إدارة فشل القلب:** درء الظروف الحرجة بالكشف المبكر لانهيار المعاوضة Decompensation (تراكم الماء في الرئة بسبب انخفاض أنشطة القلب).

- **إدارة داء السكري:** درء تدهور حالة المريض بالمراقبة المنتظمة لمستوى سكر الدم والعمل على ضبطه عند قيمة مقبولة (ثمة مناقشة مفصلة لرعاية السكريين في الفصل 31).

- **إدارة الربو:** ضبط جرعات الدواء تبعاً للحاجة الراهنة، ودرء نوبات الربو الحادة من خلال الإنذار المبكر.

- إدارة الألم: توفير مسكنات فعالة وسريعة في حالات الألم الشديد المتكرر (مثل الشقيقة مثلاً).
- وقد طوّرت شركة فيليبس منصة استطباب عن بُعد لتطبيقات إدارة الأمراض. ويناقد الفصل 30 تلك المنظومة (المسماة موتيفا) بالتفصيل.

### المراجع

1. United Nations, *Report on world population aging 1950-2050*, ch2, 11 (United Nations, New York, 2002).
2. United Nations Program on Ageing, World Population 2002 Wall Chart (September 15, 2005); <http://www.un.org/esa/population/publications/ageing/Graph.pdf>.
3. Johns Hopkins University, Partnership for solutions, Web factbook: Chronic conditions: Making the case for ongoing care, September 2004 Update (September 15, 2005); <http://www.partnershipforsolutions.com/DMS/files/chronicbook2004.pdf>.
4. American Heart Association, *Heart Disease and Stroke Statistics – 2005 Update* (American Heart Association, Dallas, 2004).
5. S. Petersen, V. Peto, M. Rayner, J. Leal, R. Luengo-Fernandez and A. Gray, *European cardiovascular disease statistics* (British Heart Foundation, London, 2005).
6. Roper Starch Reports Worldwide, *Global Consumers 2000 study* (Roper-Starch, York, 2000).
7. Stress Directions Inc., Website on Stress Statistics (September 15, 2005); [http://www.stressdirections.com/corporate/stress\\_organizations/stress\\_statistics.html](http://www.stressdirections.com/corporate/stress_organizations/stress_statistics.html).
8. International Diabetes Federation, *Diabetes Atlas 2<sup>nd</sup> edition* (International Diabetes Federation, Brussels, 2003).
9. K. Wolf-Maier et al., Hypertension, Prevalence and Blood Pressure Levels in 6 European Countries, Canada and the United States, *JAMA*, 289, 2363-2369 (2003).
10. M. Masoli et al., Global Initiative on Asthma GINA, *Global Burden of Asthma* (September 15, 2005); <http://www.ginasthma.com/download.asp?intld=29>.

11. Diagnostic Classification Steering Committee, M. J. Thorpy, Chairman, *ICSD -International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual* (American Sleep Disorders Association, Rochester, 1990).

12. American Cancer Society, *Cancer Facts and Figures 2005* (American Cancer Society, Atlanta, 2005).

13. World Health Organization, Fact sheet mental and neurological disorders, 2001 (September 15, 2005); <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs265/en/>.

14. National Coalition on Health Care, Facts on the cost of healthcare (September 15, 2005); <http://www.nchc.org/facts/cost.shtml>.

15. OECD, Organization for Economic Co-Operation and Development, *Health at a Glance OECD indicators 2003* (OECD, Paris, 2003).

16. Center for MediCare and MediAid Services, Office of the Actuary, Fact sheets (September 15, 2005) <http://www.cms.hhs.gov/charts>.

## الفصل الثامن والعشرون

### مُحَسَّاتٌ مَحْمُولَةٌ عَلَى الْجِسْمِ لِلْعَنَاءِ الصَّحِيَّةِ الشَّخْصِيَّةِ أَمْثَلَةٌ إِدْمَاجٌ، وَتَحْدِيَّاتٌ تَطْبِيقِيَّةٌ، وَتَكْنُولُوجِيَّاتٌ بَازِغَةٌ

أولاًف زوج<sup>1</sup>، بينز مولشتف<sup>1</sup>، روبرت بينتر<sup>1</sup>، خافير أوبرت<sup>1</sup>، توماس فلاك<sup>1</sup>،  
مارتن إلكسمان<sup>1</sup>، هارالد رايترا<sup>1</sup>، إريك كوهن - سولال<sup>2</sup>، بالاسوندار راجو<sup>2</sup>، جون  
بتروزيلو<sup>2</sup>، أندرياس براورس<sup>1</sup>، ييرون ثيس<sup>1</sup>، كلوديا إيغني<sup>1</sup>

<sup>1</sup>شركة بحوث فيليس، آخن، ألمانيا

<sup>2</sup>شركة بحوث فيليس، برايركليف، نيويورك، الولايات المتحدة

Olaf Such<sup>1</sup>, Jens Muehlsteff<sup>1</sup>, Robert Pinter<sup>1</sup>, Xavier Aubert<sup>1</sup>, Thomas Falck<sup>1</sup>, Martin Elixmann<sup>1</sup>, Harald Reiter<sup>1</sup>, Eric Cohen-Solal<sup>2</sup>, Balasundar Raju<sup>2</sup>, John Petruzzello<sup>2</sup>, Andreas Brauers<sup>1</sup>, Jeroen Thijs<sup>1</sup>, Claudia Igney<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Philips Research, Aachen, Germany

<sup>2</sup>Philips Research, Briarcliff Manor, NY, USA

### ملخص

نقدم في هذا الفصل نظرة إجمالية إلى التكنولوجيات الأساسية الهامة لتنفيذ تجهيزات مراقبة العناية الصحية الشخصية، مع تركيز الاهتمام في التطبيقات الوعائية القلبية في



المقام الأول. وتشتمل المواضيع المطروحة على توصيف القطب الكهربائي (Electrode) الجاف الخاص بتخطيط كهرباء القلب، وتصنيف الأنشطة من بيانات الحركة الخام بوصفها معلومات سياق، والتحديات الخوارزمية لتلك التطبيقات ومتطلبات الشبكات اللاسلكية. ونُكامل تلك العناصر ضمن منظومة مُحسَّات ذكية، ونُقَدِّم مثالا لها. ونُقَدِّم أيضاً وصفاً لمنظومة موجات فوق صوتية لكشف تدفق الدم في تطبيقات الإنعاش، وتكنولوجيات بازغة لكشف معدل نبض القلب، مع منظومة مخفية لتخطيط زفن (تراقص) القلب (Ballistocardiography)، ومحسَّات رادارية وجهاز لتخطيط القلب قائم على الممانعة المغناطيسية.

## 1. تقديم

نقدم في هذا المقطع نظرة إجمالية توضيحية إلى مجموعة مختارة من التكنولوجيات الأساسية الهامة لصنع تجهيزات مراقبة للعناية الصحية الشخصية. ونظراً إلى الطبيعة المتنوعة في هذا الحقل، فإن الأمثلة المعطاة ليست شاملة بحال من الأحوال، والقصد منها إعطاء فكرة عن هذا الاختصاص الجديد الناشئ.

ووفقاً لما أُشير إليه في الفصل 27، لا تتطلب العناية الصحية الشخصية، وفقاً لتصورنا، احتياجات طبية فحسب، بل قبولاً من المستعمل أيضاً، وربما بنفس القدر من كلا الطرفين، أي مقدّم الرعاية المحترف، والمستعمل النهائي. ونحن نشير هنا إلى المستعمل النهائي على أنه «مستفيد» أو «مستعمل»، وليس بوصفه مريضاً. وينبع هذا من إيماننا بأنه بسبب التوجه نحو جعل الرعاية الصحية استهلاكية، ونحو قاعدة مستعملين أكثر ثقافة، فإن المستعمل النهائي سوف يؤثر، مباشرة أو على نحو غير مباشر، في معايير التشخيص والمعالجة الطبيين على نحو متزايد، خاصة عندما يكون التأثير المحتمل في حياته اليومية كبيراً.

وسوف يكون اهتمامنا الرئيسي بالتطبيقات الوعائية القلبية، ومن ثم فإن معظم عملنا في المحسَّات موجه نحو تخطيط القلب. ومفتاح قبول المستعمل لها هو بساطة وسهولة استعمال تجهيزات المراقبة التي يجب أن تُرتدى. ولذا فإن الجزء الأول من هذا الفصل يدور حول تكنولوجيا الأقطاب الكهربائية الجافة. ونظراً إلى البيئة غير المسيطر عليها تماماً في مكان العناية الصحية الشخصية، فإن التشوهات الصناعية الناجمة عن الحركة تمثل قضية مشتركة في تلك التطبيقات. ونعالج تلك التشوهات بمراقبة أنشطة

الجسم لتوفير معلومات عن حالته ولتحسين تفسير إشاراتهِ. ويمكن لبيانات الحركة المصنفة وحدها أن تعطي أيضاً فكرة جيدة عن أنماط أنشطة المستعمل التي تنطوي على أهمية تشخيصية عالية بحد ذاتها.

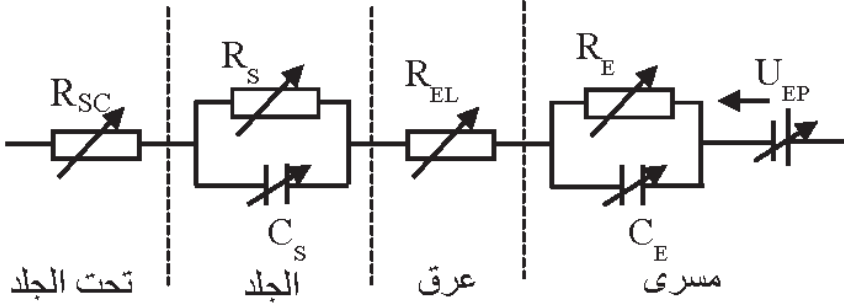
وتمثل معالجة الإشارة الرقمية، والتحديات الخوارزمية في العناية الصحية الشخصية، مسألة هامة أخرى سوف نتصدى لها في هذا الفصل. وإلى جانب رغبة المستعمل في أن يكون قادراً على التفاعل بسهولة مع أجهزته الشخصية، فإن منظومة العناية الصحية الشخصية العادية تتطلب أيضاً نوعاً من تبادل البيانات مع مقدّمي الرعاية الصحية المخولين. لذا نقدم أيضاً بحثاً عن اتصال لاسلكي ذي دور جوهري في الصورة العامة للرعاية الصحية عبر الشبكة. ثم نقدم في الأقسام اللاحقة أمثلة عن كيفية إدماج عدة تكنولوجيات ضمن حلول وتجهيزات ودودة للمستعمل. وأحدّها هو جهاز مراقبة يوضّع على جسم المستعمل العادي، وهو حزام مراقبة القلب (My-Heart Cardio Belt). وثمة مثال آخر يخص استعمال محوالات فوق صوتية لكشف تدفق الدم في تطبيقات الإنعاش، وهو مثال ممتاز لمفهوم «المحس الذكي». وفي الختام، نقدم وصفاً لعدد من تكنولوجيات المحسّات البازغة التي نراها واعدة بسبب مزاياها الجيدة.

## 2. أقطاب كهربائية جافة لتحسّس إشارات كهرباء القلب

لكي تلتقط إشارات كهربائية من جسم شخص، أو لتطبيق تيارات كهربائية عليه، فإن المكون الجوهري هو تحقيق تماس ملائم بين الجلد والأقطاب الكهربائية. وهذا يقتضي أن يتصف تماس القطب، الذي يتألف بصورة رئيسية من مادة ناقلة توضع على الجلد العاري، بخواص كهربائية ملائمة، وألاً يؤدي إلى تهيج الجلد أثناء الاستعمال الطويل الأجل. وذلك أمر جوهري في تطبيقات العناية الصحية الشخصية. لذا تفضّل منظومات الأقطاب الجافة في كثير من سيناريوهات المراقبة الطويلة الأجل، فهي تتصف بخصائص تميزها عن التصاميم الشائعة التي يُستعمل فيها هلام مائي خاص.

يمثّل تماس القطب الكهربائي مع الجلد بدارة كهربائية مكافئة مبسطة وفقاً للمبين في الشكل 28-1. في هذه الدارة، تُسهم طبقة الجلد المتقرنة (Stratum Corneum) في الممانعة الكلية<sup>(1)</sup> ( $R_s, C_s$ )، وهي طبقة الجلد العليا، وتتألف من خلايا ميتة مع غدد التعرّق. وتبلغ سماكتها 10-15 ميكروناً، ويعتمد توزّع غدد التعرّق ضمنها على نوع

الجلد وعلى الموضع الذي توضع الأقطاب فيه على الجسم. ويتحقق جسر ناقل بين الجلد والقطب بواسطة كهrlت إضافي، وبالغرق الذي تُنتجه الغدد. ويحصل تحويل التيار الأيوني إلى تيار كهربائي عند سطح القطب المنمذج بالدارة التفرعية المكونة من السعة  $C_E$  والمقاومة  $R_E$ .

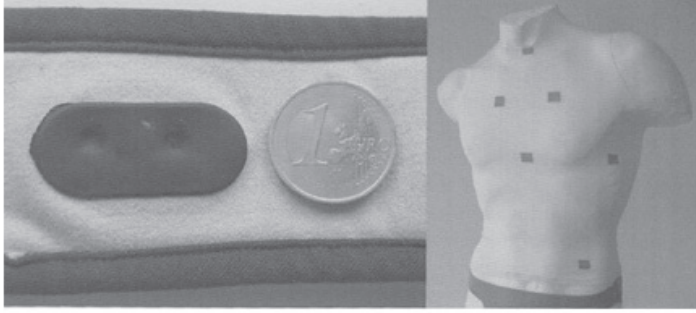


الشكل 28-1: دارة مكافئة تُنمذج السلوك الكهربائي للتماس بين الجلد والمسرى.

وثمة منبعان اثنان للجهد الكهربائي عند الجلد والقطب، جُمعا معاً في  $U_{EP}$ . وثمة لخواص القطب الكهربائية تأثير قوي في أداء المنظومة، ويجب تقييمها بغية التحقق من سلامة المنظومة<sup>(2)</sup>. ونظراً إلى أن الأقطاب تؤثر في الجلد وتتأثر به، فإن المستويات ذات الأهمية للمراقبة هي: مدد التسخين، وتغيرات الممانعة<sup>(3)</sup>، وممانعات الاستقرار، والضجيج<sup>(4)</sup>، وتأثيرات الحركة في مختلف الأجسام.

وُستعمل اليوم في التطبيقات العيادية عادة أقطاب الفضة وكلور الفضة (Ag-Ag) (CI) الطبية التي تتصف بخواص كهربائية جيدة جداً بسبب جهود استقطابها الكهربائية المنخفضة. لكن نظراً إلى لصقها على الجلد بواسطة معجونة القطب عادة، فإن ثمة محدودية لاستعمالها في العناية الصحية الشخصية، وخاصة الطويلة الأجل.

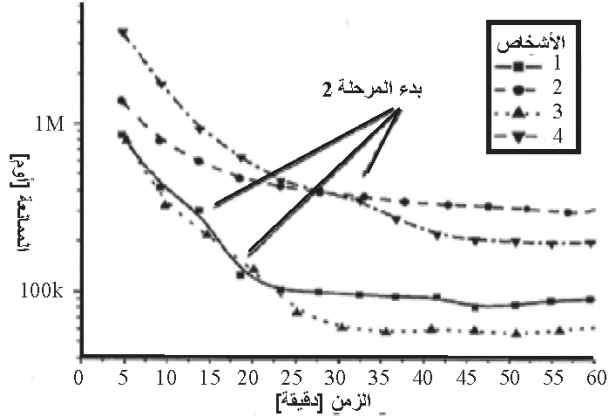
لذا، ووفقاً لما ذُكر، تُعتبر الأقطاب الجافة خطوة باتجاه تحقيق متطلبات العناية الصحية الشخصية. فهي تعتمد على العرق الذي تولده غدد الجلد فقط لتحقيق جسر ناقل بين الجلد والقطب. وليس ثمة من حاجة إلى لصق القطب على الجلد، بل يمكن إدماجه بسهولة ضمن غلاف قماشي يتصف بمتانة ميكانيكية وحيوية وكميائية جيدتين. ويُري الشكل 28-2 مثالين مختلفين لتكنولوجيات أقطاب مدجة مع ملابس حقيقية لاستعمالها في مراقبة إشارات كهرباء القلب.



الشكل 28-2: قطب جاف مصنوع من مطاط ناقل ومدمج مع غلاف قماشى وكبل محجّب (اليسار)، وأقطاب قماشية ضمن قميص للاستشعار غير المرئي لإشارات كهرباء القلب (اليمن). وقد جرى تطوير هذه الأقطاب ضمن المشروع MyHeart (European project IST-2002-507816).

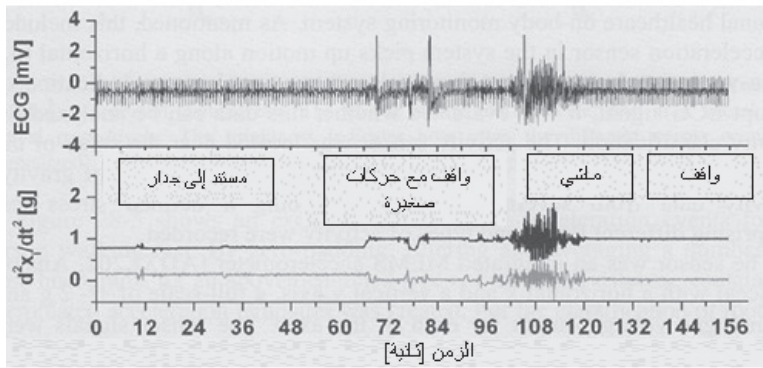
وسوف نناقش في الفقرة التالية الأقطاب الجافة القائمة على المطاط الناقل<sup>(5)</sup>، مع خواصها الكهربائية الأساسية. يُرى الشكل 28-3 معلومات تفصيلية عن السلوك الزمني لهذه الأقطاب الجافة، حيث تظهر اختلافات في القيم المطلقة لممانعة الجلد والقطب لأربعة أشخاص بعد توضع الأقطاب على أجسامهم من دون أي تحضير للجلد. ومن الواضح أن الممانعة تتناقص باستمرار مع الوقت حتى تصل إلى قيمة مستقرة. وبعد 5 دقائق، تكون ممانعات الأشخاص 1 و 3 و 4 مختلفة تماماً. وأبدى الجميع فعالية من مرحلتين (مبينة في الشكل 28-3) يمكن تفسيرها بتغير رطوبة الجلد أثناء تكوين جسر العرق.

فيما يخص الشخص 1، مضى نحو 25 دقيقة حتى الوصول إلى قيمة الاستقرار التي تساوي  $100 \pm 20$  كيلو أوم، في حين أن الاستقرار لدى الشخص 4 حصل بعد 60 دقيقة بقيمة تساوي  $200 \pm 30$  كيلو أوم. وعادة، كانت المدد الملاحظة للهبوط إلى ما دون 1 ميغا أوم لعشرة أشخاص بين 3 و 15 دقيقة. ولوحظ أن قيم ممانعات الاستقرار كانت ضمن الحيز 350-50 كيلو أوم، وربما كان ذلك ناجماً عن الفوارق في خواص الجلد، التي من مثل السماكة وتركيب العرق. وتُبدى إشارة الشخص 2 تأثير الشعر الذي يتصف بقيمة ممانعة عالية مع تأثير سعودي كبير<sup>(6)(7)</sup>.



الشكل 28-3: السلوك الزمني للمناعة المطلقة للجلد والقطب الكهربائي لأربعة أشخاص، مقاسة عند 1 هرتس و 500 نانو أمبير ونفس ضغوط التماس<sup>5</sup>.

ويُرى الشكل<sup>(8)</sup> 28-4 مخططات لكهرباء القلب (في الأعلى) جرى تحصيلها بواسطة هذه الأقطاب، إضافة إلى إشارات تسارع ثنائية الأبعاد (في الأسفل) جرى قياسها في نفس الوقت أثناء يوم من أنشطة الشخص العادية. وكانت الأقطاب متوضعة على الورك. خلال المدة من 0 حتى 26 ثانية، كان المريض مستنداً إلى جدار. وهذا واضح في إشارتي التسارع الذي يساوي 1g خلال تلك المدة [المحور العمودي لإشارة التسارع الجانبي ذات اللون الفاتح غير مبين في الشكل]. وكان معدل النبض نحو 73 نبضة في الدقيقة.



الشكل 28-4: مخطط كهرباء القلب (في الأعلى) وإشارتي تسارع جانبي (لون فاتح) وعمودي (لون غامق) لمريض يرتدي الأقطاب على خصره. إن تأثير الحركة في إشارة كهرباء القلب واضح.

في الحالة الثانية كان المريض واقفاً مع حركات طفيفة (قيمة التسارع تساوي 1g تماماً على أحد المحورين). وأدى هذا إلى اضطراب في إشارة كهرباء القلب في بعض الحالات (مرئية في الشكل 28-4). وأثناء الحالة الثالثة، قام المريض بمشيئة سريعة في الغرفة، وأدت هذه الحركة إلى اضطراب كبير في إشارة كهرباء القلب، وهذا ما يجعل حساب معدل نبض القلب غير ممكن أثناء هذه الفترة. وفي الطور الأخير، وقف المريض مرة أخرى وبقي ساكناً، وأصبح معدل النبض نحو 112 نبضة في الدقيقة.

من الواضح أن الأقطاب تؤدي إلى ظهور اضطرابات في إشارة كهرباء القلب نتيجة لحركة المريض. لذا يكون الأداء العام لهذه المنظومة محدوداً، ويجب تقييمه لكل استعمال محدد على حدة. إلا أن هذه الأقطاب توافر فرصة لتحقيق مراقبة لموسطات هامة بواسطة مُحسَّات توضع في قماش يمثل «جلداً ثانياً» بطريقة مريحة جداً تلاقى قبولاً حسناً من المرضى.

### 3. مراقبة الحركة

بناء على تصميم حزام المحسَّات القلبية الذكي (Smart Sensor Cardio-Belt)، الذي جرى أثناءه اختبار الأقطاب المذكورة آنفاً، نقدنا منظومة مراقبة توضع على الجسم لأغراض العناية الصحية الشخصية. ووفقاً لما ذكر، تتضمن هذه المنظومة مُحسَّ تسارع يلتقط تغير الحركة في المحورين الأفقي ( $g_x$ ) والعمودي ( $g_y$ ). وإضافة إلى استعمال هاتين الإشارتين بوصفهما مؤشراً إلى اختلال إشارة كهرباء القلب، جرى تقييم إمكان تحليل هذه البيانات لاستعمالها في تصنيف الأنشطة. وقد وُضِعَ مُحسَّ الحركة في مركز ثقل الشخص الذي ارتدى المنظومة، بالقرب من العمود الفقري عند مستوى الخصر. وجرى تسجيل بيانات الحركة لعدة أشخاص خضعوا لاختبار إجهاد تألف من مستويات وأنواع مختلفة من الحركة.

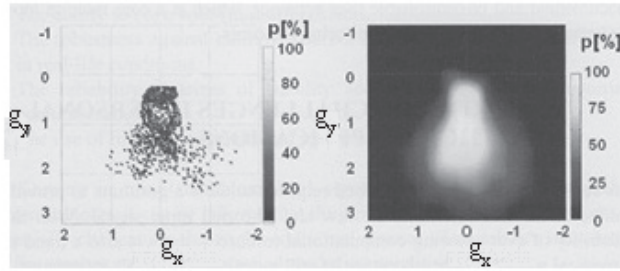
كان المُحسَّ مقياس تسارع مدمج على شكل منظومة إلكتروميكانيكية مكروية (MEMS) (Micro Electromechanical Systems) (طراز ADXL202, Analog) (Devices) ذا محورين، أفقي  $x$  وعمودي  $y$ ، وحيِّز قياس يساوي  $\pm 2g$ ، وجهد خرج تماثلي مستقل لكل محور. وأخذت عينات المُحسَّ بتواتر يساوي 204.8 هرتز وبميز يساوي 12 بت. وحُزنت البيانات الخام في ذاكرة فلاش سعتها 64 ميغا بايت موضوعة على الجسم. وبعد اكتمال التمرين، نُقلت جميع البيانات إلى حاسوب لمعالجتها.

بغية تسجيل بيانات الحركة وتقييمها، جرى تصميم اختبار جهد يتألف من 11 حركة تُمارَس عادة في الحياة اليومية<sup>(9)</sup>:

- |             |                             |
|-------------|-----------------------------|
| (1. 2. 3)   | مشي (بطيء، عادي، سريع)      |
| (4. 5)      | جري (بطيء، سريع)            |
| (6. 7. 8)   | صعود درج (بطيء، عادي، سريع) |
| (9. 10. 11) | نزول درج (بطيء، عادي، سريع) |

وُسِّجِلت بيانات الحركة لعشرة أشخاص، أُجريت أربعة منهم اختبار الجهد خمس مرات لتحسين جودة قاعدة البيانات واختبار تكرارية نتائج القياسات. واستندت طريقة الحساب إلى ترتيب كل عينة تسارع ثنائية الأبعاد في مخطط بياني نقطي ثنائي الأبعاد كانت تقسيمات المحورين فيه محددة ومتساوية  $\Delta a_x = \Delta a_y$ ، ثم حساب عدد مرات ظهور عينة تسارع معينة في نقطة معينة من المخطط.

يُري الشكل 28-5 مثلاً لمخطط بياني نقطي لقيم التسارع لشخص يمشي بسرعة. بتوسيع البيانات بإضافة أصفار إلى أطرافها [لتسهيل حسابات تحويل فورييه]، وترشيحها وتوسيط عدد النقاط لكل أنواع الحركات المذكورة آنفاً، جرى تكوين قاعدة بيانات تحتوي على قوالب تسارع مستوفاة داخلياً. وبغية تصنيف أنماط الحركة تبعاً لتلك القوالب، جرى حساب مصنّف لأقرب  $k$  جار باستعمال البيانات المحصلة والتحقُّق المتبادل.



الشكل 28-5: مخططان بيانيان نقطيان (نقاط منفصلة في اليسار، ونقطة مستوفاة داخليا في اليمين) لحركات متسارعة لشخص يمشي بسرعة. يمثل المحوران  $g_x$  و  $g_y$  التسارعين الجانبي والعمودي مقدرين بـ  $g$ . وبدل السطوع على عدد مرات ظهور قيمة التسارع في النقط المعنية (العدد مستنظم). واستعمل قالب الحركة هذا لتصنيف أنواع الحركة.

وكانت أفضل نتائج التصنيف (أي النسبة المئوية لأنماط الحركة التي صُنِّفت على

نحو صحيح) التي حُسبت باستعمال بيانات جميع الأشخاص 53%، في حين أن تصنيف أنماط حركة شخص منفرد أعطى ما يصل إلى 79.09% من التصنيف الصحيح. وكان الأداء لـ 1 من 11 نوع من الحركة أكثر من 60% عادة، لكن بالتجميع تحسّن ذلك كثيراً، لأن الحركات الوثيقة الصلة فقط هي التي سببت التصنيف الخاطيء. وإذا كان الاختيار مقتصرًا على أربع فئات من الحركة فقط، تزداد نتيجة التصنيف الكلية إلى 91% (انظر الجدول 1-28)  $[(85+100+87+92) \div 4 = 91]$ .

الجدول 1-28: النسبة المئوية للتصنيف الصحيح لأربعة أنماط من الحركة بعد تجميعها.

تصنيف صحيح. %				نمط الحركة	
10	5	0	85	مشي	
0	0	100	0	جري	
6	87	2	5	صعود درج	
92	2	0	6	نزول درج	
نزول درج		صعود درج	جري	مشي	التصنيف:

بعدئذ يمكن استعمال هذه النتائج لإجراء تحليل سياق، وحتى إنها تمكّن من حساب الطاقة المبذولة بناء على نفس بيانات الدخل من حيث الجوهر<sup>(10)</sup>، وهذا يعطي مجموعة بيانات تشخيص ذات مغزى أكبر من مجرد الاعتماد على سلوك الشخص غير الموثق وغير المتحكّم فيه الذي يُعتبر المسألة الجوهرية في معظم مفاهيم المراقبة في العناية الصحية الشخصية الطويلة الأجل.

#### 4. التحديات الخوارزمية في تطبيقات العناية الصحية الشخصية

يتطلب استعمال المحسّنات وفقاً لما تقدم خوارزميات ملائمة لاستخلاص معلومات ذات مغزى من إشارة خرج المُحسّ الخام المشوهة. وتتوافر موارد حاسوبية مطردة التنامي، ثمة توجه أيضاً في عالم الطب نحو الاستفادة من تقنيات معالجة الإشارة التي هي أشد تعقيداً<sup>(11)</sup>. إن الدور الرئيسي لتلك التقنيات هو تزويد الخبراء بمعلومات أكثر تفصيلاً تفتح الباب إلى تشخيصات مبكرة ومعالجات أكثر أماناً. والتوجه مشابه أيضاً فيما يخص العناية الصحية الشخصية، مع أن المتطلبات والتوقعات مختلفة.



أولاً، ووفقاً لما ذُكر آنفاً، ونظراً إلى أن التسجيل يحصل في ظروف الحياة اليومية، وإلى القيود القليلة التي يمكن فرضها على المستعمل، فإن الإشارات الطبية الحيوية التي تُلتقط في البيئة المنزلية عرضة إلى تشوهات مختلفة الأنواع. فمن الشائع جداً أن تجد في تطبيق معين عينات بيانات تختلف من كونها نظيفة ومستقرة، حتى كونها عالية الضجيج لكن قابلة للتفسير، وصولاً إلى ضياع تام لأي محتوى مفيد فيها. وتمثل التشوهات الشائعة الناجمة عن حركة الجسم والمشى تحدياً فعلياً للاستعمال الفعال لمعظم مُسَّات الجسم في حالات التنقل.

ثانياً، ثمة مصادر اختلافات إضافية غالباً ما تظهر في بيئة العناية المنزلية، وذلك خلافاً للظروف المسيطر عليها الشائعة في البيئات العيادية. فمثلاً، يكون حيز تغيرات معدل نبض القلب وضغط الدم أثناء أنشطة الحياة اليومية أكبر كثيراً منه في حالة السكن، وهذا يزيد من أهمية موضوع مناعة الخوارزميات إزاء تلك التغيرات.

ثالثاً، في ممارسة الرعاية الصحية، من الضروري غالباً معالجة الإشارات الملتقطة حتى مرحلة الحصول على مستويات ذات مغزى طبي تُمكن ترجمتها بسهولة من قبل المستعمل نفسه. وهذا يستدعي تطبيق قيود موثوقية قاسية لضمان الدقة المطلوبة. وإلى حد ما، فإن من المتوقع من الخوارزميات أن تقدّر سلامة نتائجها قبل إرسالها.

ويتعلق عامل أخير بمقدار الموارد الحاسوبية التي يمكن أن تُستعمل على نحو مقبول في تطبيقات الرعاية الصحية. وهنا أيضاً ثمة حيز كبير لحالات ممكنة من المتطلبات الشديدة الاختلاف، تبعاً لنموذج الاستعمال. وفي جميع الأحوال، وبغية إبقاء التكنولوجيا مقبولة التكلفة، فإن الحلول البرمجية التي تتطلب ذاكرة صغيرة وعمليات حاسوبية قليلة سوف تكون مفضلة بالتأكيد. وثمة دوافع قوية أيضاً لتصغير العتاديات الحاسوبية وإنشاء واجهات تواصل ذكية، إضافة إلى الوصلات اللاسلكية.

باختصار، على خوارزميات العناية الصحية أن تحقق بنجاح عدداً من المتطلبات المحددة التي تبدو أربعة منها أكثر أهمية، وهي:

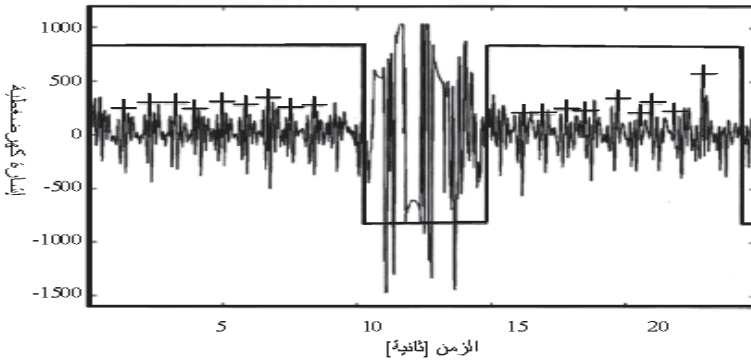
- (1) المقدرة على التلاؤم مع التشوهات (الناجمة عن الحركة).
- (2) الصلابة تجاه المصادر المتعددة للتغيرات الناجمة عن المستعمل نفسه في ظروف الحياة اليومية.
- (3) الوثوقية من حيث الاستقرار والدقة، وقد يستدعي ذلك الشخصية.

#### 4) استعمال موارد حاسوبية محدودة.

ويجب أن نتذكر أيضاً أن الإشارات الطبية الحيوية تختلف بطبيعتها من شخص إلى آخر، وأن بيئة العناية الصحية الشخصية تنطوي على تحديات خاصة بسبب مصادر الاختلافات الإضافية الناجمة عن المُحسَّات نفسها، وعن ظروف تسجيل الإشارات غير المسيطر عليها.

#### 1.4 مثال: قياس معدل نبض القلب بواسطة كرسي مزود بمُحس كهروضغطي

بتضمين صفيحة كهروضغطية (Piezofoil) في مقعد كرسي عادي، من الممكن قياس حركات تولدها الانقباضات القلبية. وبذلك يمكن تقدير معدل نبض قلب الشخص الجالس على الكرسي بطريقة كتوم جداً. إلا أنه يجب أن يكون واضحاً أن إشارة المحوال، المتمثل بتلك الصفيحة، تُبدي تنوعاً كبيراً من الأنماط، إضافة إلى أنها تتخرب أحياناً بتشوهات ناجمة عن الحركة، جاعلة من ذلك تحدياً لخوارزميات العناية الصحية الشخصية. ومقارنة بكشف الذروة R في مخطط كهرباء القلب المعهود، تتطلب هذه المهمة تصميماً جيداً للإحكام. وفي هذا المقطع، سوف نعرض باختصار حلاً ثبتت فعاليته. تخضع الإشارة الخام الواردة إلى معالجة أولية بتقنيات الترشيح المعروفة، وذلك بغية تحسين مكوناتها الغنية بالمعلومات والتي تقع في الحيز الترددي بين 1 و 30 هرتز. ونظراً إلى وفرة البيانات النسيبة، يقوم الحل الراهن على تجزئة مسبقة للإشارة لتحديد الفترات التي تتصف بهيكلية دورية واضحة وإهمال أجزاء الإشارة الأخرى، وفقاً للمبين في الشكل 6-28.



الشكل 6-28: مثال لإشارة كهروضغطية معالجة ذات تشوهات ناجمة عن الحركة في الحيز من 10 حتى 15 ثانية. وتوضح فيها التجزئة الآلية والنبضات المكتشفة المعلمة ب +.

تعمل الخوارزمية وفقاً لثلاث خطوات:

- 1) تجزئة لتحديد الفترات الخالية من التشوهات.
- 2) كشف الدورية في المقاطع المختارة.
- 3) تقدير الدور المحلي (الفوري) لنبض القلب.

وتُجرى التجزئة بواسطة مصنّف ملقّم بخواص الإشارة المحلية التي من مثل مطال الغلاف وشدة التدرج وتائر التقاطع مع الصفر. وتولّف عتبات القرار على عدد صغير من العينات المختارة من إشارات ضجيجية «قابلة للاستعمال» أو «عالية الضجيج».

وتُهمّل أجزاء الإشارة الموسومة بأنها مخرّبة بتشوهات الحركة. ويُبحث عن الأنماط الدورية في الأجزاء الخالية من التشوهات بواسطة كاشف نبضات معدلة بعد تحديد مواضعها تقريبياً، وتقدرّ الفواصل RR بين كل نبضتين متتاليتين باستعمال إجراءات المطابقة بالإزاحة<sup>(12)</sup>.

وتُظهر قيم معدل نبض القلب فوراً بعد تنعيمها على عدد أصغري من تقديرات RR متتالية، وإخضاعها لمعيار التشتت. وتعمل الخوارزمية في النطاق الزمني كلياً تقريباً، وهذا يضمن دقة تقدير دور النبض وكفاءة الحوسبة التي تقوم على مجموعة صغيرة من التعليمات الحوسبية.

وقد جرى بناء منظومة لاستعراض الفكرة مع وصلة لاسلكية ترسل الإشارة المرقمنة إلى حاسوب معياري ينفذ الخوارزمية بكاملها في الزمن الحقيقي. وقد بينت الاختبارات الأولية أنه عندما يخضع الشخص الجالس على الكرسي لمراقبة لإشارات كهرباء القلب في نفس الوقت، تعطي الطريقتان قيماً لمعدل نبض القلب متماثلة تقريباً، وذلك بعيداً عن الفترات المخربة بتشوهات الحركة.

## 5. وصلة لاسلكية للعناية الصحية الشخصية

إن انعدام الأسلاك بين المحسّات، والتشغيل ذات استهلاك الطاقة المنخفض، أمران هامان طبعاً لقبول المنظومة في العناية الصحية الشخصية. فعلى سبيل المثال، يمكن ذلك من إخفاء المحسّات الطبية ضمن الملابس أو الأثاث المنزلي. وتضمن التكنولوجيا اللاسلكية المتقدمة ذات الاستهلاك المنخفض للطاقة، مع منظومات إدارة الطاقة الذكية، عمل المحسّات شهوراً أو سنوات بتغذية من بطاريات ضئيلة.

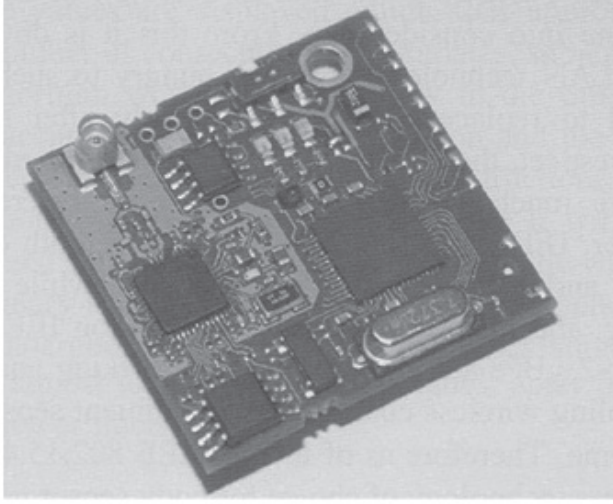
وتشارك شركة بحوث فيليبس في مشروع منظومة محسّات الجسم لتطبيقات الوسائط المتعددة الموزعة<sup>(13)</sup> (Body Area System for Ubiquitous Multimedia Applications) (BASUMA) الذي تموله وزارة الاقتصاد والعمل الاتحادية الألمانية. وسوف يكون الناتج التقني لهذا التعاون منصة شبكة محسّات جسمية لمراقبة المرضى في المنازل تحقق المتطلبين الأساسيين لأي حل للرعاية الصحية المنزلية: سهولة وراحة الاستعمال والثوقية. ويترجم هذا مباشرة إلى الحاجة إلى حل سهل الإعداد وخال من التداخل ومنخفض متطلبات الصيانة، أي حل منخفض استهلاك الطاقة مع جودة خدمة مضمونة. وتراقب تلك الشبكات، التي تحتوي على أي عدد من المحسّات المتصلة فيما بينها، وظائف الجسم الحيوية، مثل معدل نبض القلب والحركة والتنفس وغيرها، وتتخذ قرارات ذكية عن حالة المريض الصحية، وترسل معلومات عن ذلك إلى المريض أو إلى أفراد الرعاية الصحية وفقاً لوقايد الرعاية المنزلية المحددة من قبل المختصين الطبيين.

ونظراً إلى أن شبكات محسّات الجسم هي طريقة جديدة للمراقبة، فإنها بحاجة إلى معايير للصناعة لضمان المتانة التكنولوجية والعمل البيني السلس. ويجب أن تسمح المنصة التي تقوم عليها بإقامة شبكات لأغراض محددة على مسافات قصيرة بحيث تتمكن مكونات الشبكة من التواصل معاً بسرعة من دون إحداث خلل في تدفق البيانات. وبرغم أن المعايير المتاحة توافر أساساً تكنولوجياً صلباً، فإنه لا يوجد اليوم حل شامل يلبي المتطلبات الصارمة للتطبيقات الطبية. ويتضمن الجدول 2-28 نظرة إجمالية إلى المعايير الطبية المرشحة التي يُنظر فيها. ويتضح من الجدول أن الشبكة المحلية اللاسلكية المعرّفة بالمعيار IEEE 802.11b عالية استهلاك الطاقة إلى درجة أن على المستعمل تغيير البطاريات كل بضع ساعات من التشغيل. ومن هذه الناحية، يكون المعياران اللاسلكيان الشخصيان بلوتوث (Bluetooth) و IEEE 802.15.4 أكثر ملاءمة لشبكات محسّات الجسم التي تتغذى من بطارية. لكن المعيار IEEE 802.15.4 يتفوق على البلوتوث من حيث السرعة والبنية الشبكية القابلة للتوسيع بسرعة ومرونة أكبر، مع القليل من استهلاك الموارد للطاقة المعالجة والذاكرة. يُضاف إلى ذلك أن IEEE 802.15.4 يمهد الطريق أمام الزيغبي (ZigBee)، وذلك بإضافة تشبيك متعدد القفزات وطبقة دعم للتطبيقات تمكن من التواصل اللاسلكي بين محسّات متناثرة في المحيط في جميع أنحاء المنزل. لذا يُعتبر المعيار IEEE 802.15.4 اليوم المعيار اللاسلكي الملائم لشبكات محسّات الجسم.

الجدول 2-28: مقارنة بين تكنولوجيات لاسلكية ملائمة للرعاية الصحية اللاسلكية المنزلية.

IEEE 802.15.4	802.15.1 IEEE Bluetooth	IEEE 802.11bWiFi	
250 كيلو بت/ثا عند 2.4 جيجا هرتز 10-30 م 65535 1 < ثا نوافذ زمنية مُحجوزة	1 ميغابت / ثا 100 م 8 10 < ثا لا يوجد عال	11 ميغابت/ ثا 100 م 32 3 < ثا لا يوجد متوسط	وتيرة البيانات الحيز حجم الشبكة مدة الانضمام الدعم في الزمن الحقيقي
بسيط 5 كيلو بايت (زيغبي 48 كيلو بايت) 40 ميلي واط	256 كيلو بايت 200 ميلي واط	100 كيلو بايت 400-700 ميلي واط	تعقيد البروتوكول حجم الذاكرة المُرقتة استهلاك الطاقة

وتمكّن نسخة أولى من منصة لاسلكية لمُحسّ جسم، تسمى (AquisGrain) (انظر الشكل 28-7)، طورتها شركة بحوث فيليبس، من مراقبة عدة مؤشرات حيوية هامة لدى المريض لاسلكياً. وتقوم هذه المنصة على معياري الراديو والاتصالات IEEE 802.15.4<sup>(14)</sup> وزيغبي<sup>(15)</sup> اللذين سوف يُعتمدان قريباً على نطاق واسع من قبل الصناعة لمراقبة المرضى من داخل وخارج المرافق العيادية<sup>(16)</sup>. وإضافة إلى عتاد الراديو والمعالجة، تحتوي المنصة (AquisGrain) على بروتوكولات شبكة لاسلكية وبرمجيات وسيطة لازمة لضمان اتصالات من الدرجة الموثوقة طبيياً مخصصة لمتطلبات محددة، من مثل التخفيف من وطأة التداخل والإدارة الدائمة للشبكة. ويمكن استغلال مفهوم منصة التشبيك البروتوكولي لجعل محسّات من جميع الأنواع وبأي عدد أن تعمل معاً ضمن شبكة واحدة لمحسّات الجسم.



الشكل 28-7: منصة المحسات اللاسلكية (AquisGrain) المتوافقة مع المعيارين IEEE 802.15.4 و ZigBee.

وفي أحد النماذج الأولية، جرت إدماج المنظومة (AquisGrain) المنخفضة استهلاك الطاقة أيضاً مع هاتف خلوي لتحقيق مراقبة نقالة مستمرة. يجمع الهاتف بيانات إشارات حيوية متنوعة من المحسّات، ويرسلها إلى منظومة خاصة، لدى مقدّم الرعاية، عبر أي شبكة بيانات متوافرة، مثل شبكة الخدمة الرزم الراديوية العامة (General Packet Radio Service) (GPRS) أو البلوتوث أو نقطة نفاذ إلى شبكة البيانات الرقمية الواسعة.

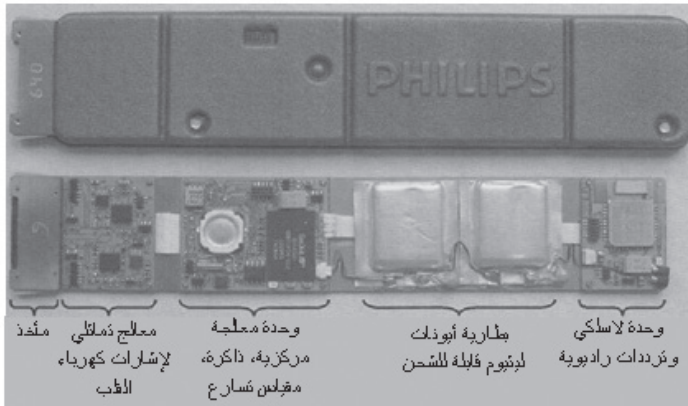
وتعمل شركة بحوث فيليبس مع هيئات بحث حكومية على تطوير الجيل القادم من (AquisGrain) التي سوف تتألف من رقاقة وحيدة تقوم على المعيار الراديوي IEEE 802.15.3 العريض الحزمة والمنخفض وتيرة البيانات<sup>(17)</sup>، وذلك لتوفير عرض حزمة تردد أكبر يؤدي إلى اقتصاد في الطاقة ويطيل عمر البطارية، من خلال إرسال البيانات بنمط الرشقات، ويوفر تشبيكاً لاسلكياً أكثر مناعة وتحديداً دقيقاً لمواقع المحسّات والمرضى.

## 6. مثال لإدماج مُحسّ ذكي

للتمكن من اختبار فرضيات عن تفاعل المستعمل والتحقّق من الافتراضات الطبية، من الضروري وجود منصة تمكّن من تحقيق مراقبة مخفية سهلة الاستعمال: «مُحسّ ذكي».

ونعرّف ذلك بأنه منصة إلكترونية صغيرة توسّع خواص المُحس بتوفير قدرة معالجة خوارزمية واتصالاً مباشراً ضمن نفس العلبة. وتحديداً، يضم المُحس الذكي محسّات لإشارات الجسم الحيوية، مع تحصيل ومعالجة لتلك الإشارات (إزالة ضجيج وترشيح)، والقدرة الحاسوبية لتحليل إشارات المحس وحساب النتائج الموافقة لها. ويوفر هذا المحس الذكي أيضاً وصلة اتصال لاسلكية للاتصال مع العالم الخارجي والتفاعل معه. أي إن المُحس الذكي يتألف من جميع المكونات التي نوقشت آنفاً: محولات متعددة، وعتاديات وخوارزميات معالجة، إضافة إلى نوع ما من الاتصالات.

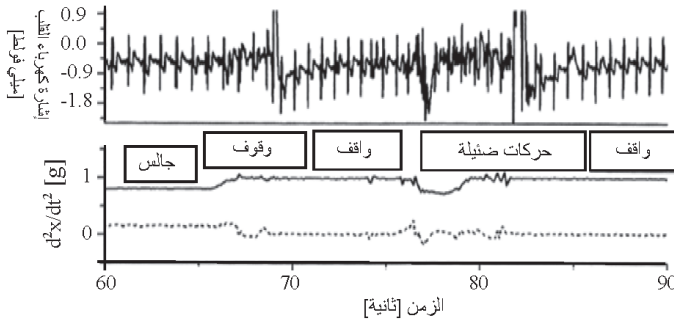
والمثال الجيد على ذلك هو المُحس الذكي لتخطيط كهرباء القلب الذي يُرتدى على الجسم (الشكل 28-8)، ومن هنا يأتي المصطلح «إلكترونيات على الجسم». وهو يُستعمل لمراقبة وتشخيص وتقديم توصيات العلاج على نحو مبكر لأمراض القلب والأوعية والوقاية منها في الحياة اليومية. ويجري تطوير هذه المنظومة حالياً في إطار المشروع الأوروبي (IST-2002-507816) (MyHeart) الذي تقوم شركة بحوث فيليبس بتنسيق أعماله.



**الشكل 28-8:** مثال لتجهيزة مُحس ذكي للاستعمال في الحياة اليومية. تتألف علبة التجهيزة من مادة ناعمة مرنة تسمح بحسرها براحة ضمن الملابس، وهذا يمكّن من مراقبة سهلة طويلة الأجل في إطار الرعاية المنزلية. وتمكّن طريقة النسائق من تجميع الوحدة مع وحدات معالجة تماثلية أخرى أو وحدات اتصالات لتلبية المتطلبات المختلفة بسهولة.

تقيس المنظومة إشارات كهرباء القلب والحركة باستمرار (الشكل 28-9). وتُعالج بيانات المحسّات وتحلّل تسمح بتشخيص اضطراب نبض القلب بطريقة خفية ومريحة خارج المستشفيات. وثمة 128 ميغا بايت من ذاكرة الفلاش متوافرة لحزن بيانات

المحسّات المحصلة والنتائج المحسوبة وفق الحاجة. وأحد معايير التصميم الهامة لهذا النوع من تجهيزات المحسّات الذكية هو استهلاك الطاقة المنخفض جداً الذي يمكن تحقيقه باستمثال ببيان المنظومة وبرمجيات التحكم فيها وتصميم عتادياتها. إن بيان هذه المنظومة، الذي يسمح بنقل أصغري للبيانات عبر وصلة لاسلكية، وذلك بإرسال النتائج فقط بدلاً من البيانات الخام، ويوفر بروتوكولات بسيطة لتبادل البيانات، ويبدّل وضعية المنظومة آلياً بين حالات النوم والانتظار والعمل عالي الأداء بسرعة كبيرة، يقلّص استهلاك الطاقة إلى حد كبير. وقد أصبح استهلاك المنظومة الوسطي من الطاقة في النهاية 300 مكرو أمبير عند جهد تغذية يساوي 3 فولط، أي إن استهلاكها الكلي يقل عن 1 ميلي واط.



الشكل 28-9: بيانات إشارة كهرباء القلب والتسارع جرى تحصيلها بواسطة منظومة المحسّ الذكي أثناء اختبار جهد الحركة<sup>(8)</sup>. من الواضح أن الحركة أثناء الوقوف تشوه إشارة كهرباء القلب، وهذا يجعل التشخيص المؤتمت باستعمال هذه الإشارة صعباً. لكن برصد الحركة على نحو مترامن مع إشارة كهرباء القلب وتصنيفها، يمكن تلافي المشكلة باستعمال طريقة المحسّ الذكي.

ومقارنة بإشارة كهرباء القلب العيادية المحصلة بأقطاب الهلام، فإن مزايا استعمال تصميم القطب الجاف هذا تُوازن العيوب الموجودة في بياناته. يُضاف إلى ذلك أنه يجب القيام بمزيد من البحث لتقييم إن كان من الممكن تنظيف البيانات من كثير من التشوهات الصناعية، وذلك بالتحديد المترامن لها بواسطة كاشفات الحركة.

وفي دراسة أقدم<sup>(5)(8)</sup>، قامت منظومة المراقبة بتحليل إشارة كهرباء القلب فقط على مدى 16.8 ساعة وسطياً خلال يوم كامل، أي ما يعادل 70% من الأربع وعشرين ساعة. ولم تكن ثمة فروق ذات مغزى بين أداء كاشفات مختلفة لمعدل نبض القلب. وجرى تحسين تلك القيمة بعدئذ من خلال إعادة تصميم عتاد المنظومة وشكلها ومقاسها لتتجاوز الـ 80%، ووصلت غالباً حتى 90%.



ويأتي أحد الإسهامات الرئيسية الأخرى في فقدان الإشارة من حركات الشخص القصيرة أثناء اليوم (الوقوف والجلوس والمشي القصير... إلخ) التي تؤدي إلى ضياع نحو 10-5 ثوان من إشارة كهرباء القلب كل مرة. وعموماً، ثمة 40-10 حركة في الساعة، وتؤدي تلك الحركات إلى ضياع الإشارة مدة تساوي 8-1 دقيقة كل ساعة. وهذا يعني أنه أثناء 16 ساعة من يوم مفعم بالنشاط ثمة نحو 10% من الإشارة السيئة (ساعتان إجمالاً) بسبب الحركات القصيرة التي يمكن حجبتها بطريقة بسيطة. ومن ثم يمكن تحقيق تغطية تساوي نحو 100% وسطياً لكشف معدل نبض القلب.

وتسمح الطبيعة النسائية للمنصة الموصوفة بتوسيع وظائفيتها بسهولة لتضم قنوات إضافية وأجهزة متعددة المتوسطات من خلال إضافة وتبديل ناسق المحسّات، أو بوصل عدة منظومات معاً بواسطة شبكة لاسلكية وفقاً لما ذكر آنفاً في هذا الفصل. وهذه المنظومات في قيد الاستعمال حالياً في عدة دراسات تُجرى على مرضى في إطار مشروع (MyHeart)، وقد ثبتت فعاليتها، وقبِلَ المستفيدون استعمالها على أساس يومي.

## 7. منظومة جديدة مؤتمتة لكشف التدفق النبضي تقوم على الموجات فوق الصوتية لأغراض الإنعاش

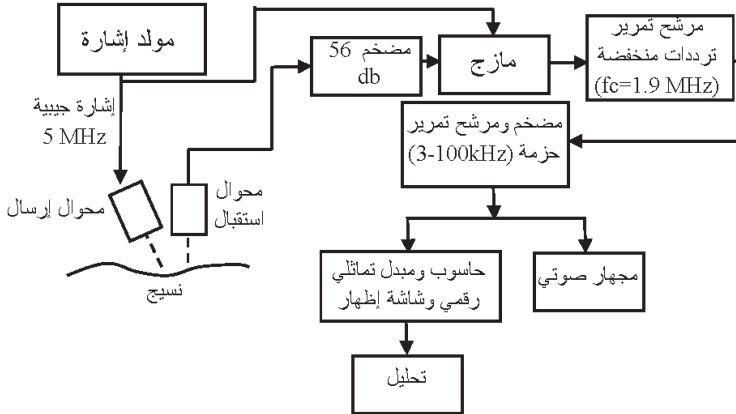
يُعتبر توقف القلب المفاجئ السبب الرئيسي للوفاة في البلدان المتقدمة. وفيما يخص مرضى توقف القلب المفاجئ المصابين برجفان بطيني أو تسرعٍ بطيني، فإن إزالة الرجفان باكراً في غضون بضع دقائق من توقف القلب هو الطريقة الوحيدة للإسعاف الناجح، وفقاً لما ذكر في فصول أخرى من هذا الكتاب. ونظراً إلى أن معظم حوادث توقف القلب المفاجئ تحصل خارج بيئات المستشفيات، فإن استعمال مزيل الرجفان الخارجي المؤتمت (AED) في الأماكن العامة من قبل مسعفين غير مؤهلين يكتسب أهمية بالغة<sup>(18)</sup>.

لا تقوم مزيلات الرجفان الحالية بتقدير معدل نبض وتدفق دم المريض، وعلى المسعف أن يقيس معدل النبض يدوياً، وتلك عملية من المعروف أنها بعيدة جداً عن الدقة. وقد شكك العديد من الدراسات بجدوى قياس المسعفين اليدوي لمعدل النبض<sup>(19)</sup>.<sup>(20)</sup> لذا فإن القياس غير المتعدي المؤتمت الموثوق لتدفق الدم والنبض يمكن أن يكون ذا فائدة عظيمة في توفير الإسعاف لمرضى توقف القلب المفاجئ قبل إزالة الرجفان وبعده.

وقد قيّمت شركة بحوث فيليبس طريقة تقوم على ظاهرة دوبلر في الموجات فوق

الصوتية لتحديد وجود أو انعدام التدفق النبضي للدم في إطار عملية الإسعاف<sup>(21)</sup>. وفي التطبيقات التي من هذا النوع، يكون الهدف هو صنع منظومة تامة الأتمتة لتقدير معدل النبض، من التحصيل حتى القرار. ولتحقيق هذا الهدف، جرى بناء نموذج مُحسَّن أولي، وعُرف مؤشراً جديداً سُمِّي المؤشر النبضي (Pulsation Index) اعتماداً على التحليل الطيفي لإشارة دوبلر، وذلك من أجل تقدير معدل النبض المؤتمت.

تُستعمل في طريقة دوبلر موجة جيبية مستمرة فوق صوتية لتقدير معدل نبض المريض، وذلك من خلال تحديد وجود أو انعدام تدفق الدم في الشريان السباتي، لأن نبض الشريان هو نتيجة مباشرة للتدفق النبضي للدم فيه. واختيرت طريقة دوبلر الموجة الجيبية المستمرة بسبب إلكترونياتها ومعالجتها البسيطة الملائمة لحالة عمق الشريان السباتي المجهول. ويُري الشكل 10-28 مخطط المنظومة التي صُمِّمت ونُفذت بهدف التجربة.



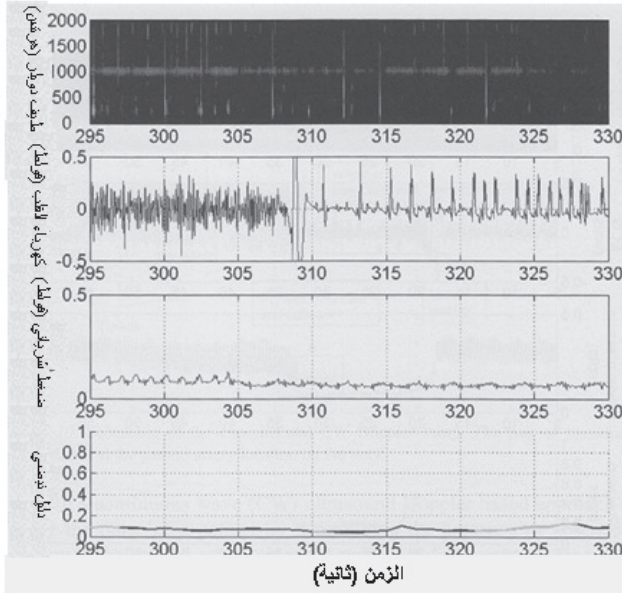
الشكل 10-28: مخطط لنموذج مخبري لمنظومة دوبلرية باستعمال موجة جيبية مستمرة. يوضع المحوالات على موضع الشريان السباتي في الرقبة.

وأجريت تجارب لإثبات صحة الطريقة المقترحة واستعراضها. واستعملت حيوانات (خنازير أليفة) في هذه الدراسة، وذلك لأن نماذج النسيج الصناعية التي تحاكي تدفق الدم لا تحاكي السلوك المعقد للقلب بعد الإسعاف. ويُري الشكل 11-28 مجموعة من البيانات التي تعطيها المنظومة: معدل نبض طبيعي في بداية التجربة، ثم استحداث لإيقاف القلب عن النبض. وبعد نحو 15 ثانية من توقف القلب، طُبِّقت صدمة إيقاف للرجفان. فعاد القلب بعدئذ إلى إيقاعه الطبيعي. وقد وُضع محوالات الموجات فوق الصوتية

فوق الشريان السباتي. وجرت مراقبة إشارات كهرباء القلب وضغط الدم الشرياني باستمرار أيضاً لاستعمالها مرجعاً لأنشطة القلب الكهربائية والميكانيكية.

لقد كانت البيانات المحصّلة مفيدة جداً في تطوير قياس جديد، هو المؤشر النبضي. والفكرة هي أن تأخذ حزام تردد دوبلري معين وتحلّل التغيرات الزمنية لاستطاعة دوبلر ضمن ذلك الحزام. وعندما يكون ثمة تدفق نبضي، تُرى الكمية سلوكاً دورياً يماثل تغيرات الانقباض والانبساط ضمن الدورة القلبية.

وبناء على هذه المعلومة، من الممكن حساب قياس للمؤشر النبضي يمثل السلوك النبضي للتدفق. تُحسب استطاعة دوبلر في عدة أحزمة ترددية بدلاً الزمن، ثم تُحوسب الترابطات الذاتية وطيف الاستطاعة. وتُحدّد خوارزمية بحث عن الذرى بعدئذ التردد الذي تكون عنده طاقة الطيف أعظمية. وتُحدّد نسبة الاستطاعة الكلية المتضمّنة في الحزام الضيق على جانبي هذا التردد. وفي حالة التدفق النبضي الطبيعي، يُتوقع أن يكون جزء كبير من الاستطاعة الكلية موجوداً في هذا الحزام الضيق، في حين أنه لا يكون كذلك في حالة انعدام التدفق النبضي.



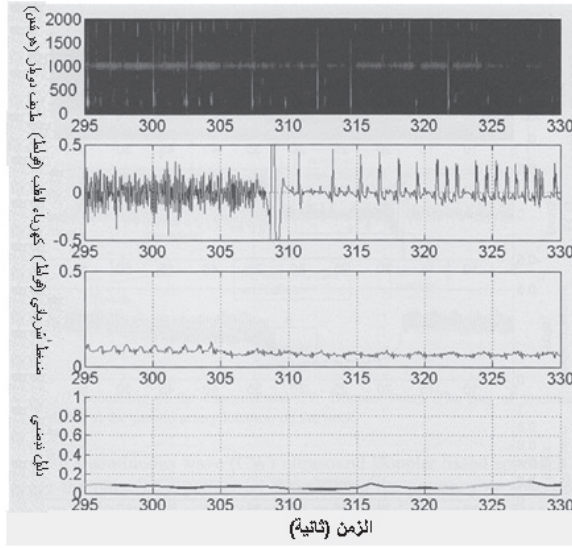
الشكل 11-28: مجموعة بيانات تُرى توقف القلب والإسعاف. وتُرى أيضاً المؤشر النبضي المقترح الذي يعكس بشكل غير متعد ما يحصل، ويُوفر تقديراً لحالة النبض. ويشير تظليل الجزء السفلي إلى الحزام الترددي الذي كان عنده تردد دوبلر أعلى ما يمكن. والمؤشر النبضي هو نفسه من حيث الجوهر أثناء فترتي الرجفان البطيني والنشاط الكهربائي العديم النبض<sup>21</sup>.

لذا يمكن استعمال مؤشر نبضي يستند إلى هذه النسبة للتفريق بين وجود وغياب النبضة. ونحن نقترح نسبة الاستطاعة في الحزام الضيق حول تردد الذرورة إلى الاستطاعة الكلية بعد استبعاد التوافقية الثانية لتكون المؤشر النبضي. وهذه القيمة تكون قريبة من الصفر في حالة انعدام التدفق (أي التسرع البطني) وقريبة من الواحد حينما يكون ثمة تدفق نبضي دوري. ووفقاً للمبين في الشكل 11-28، فإن هذا القياس الجديد يتبع ما يحصل تماماً أثناء توقف القلب والإسعاف.

ومن البيانات المحصلة، جرى أيضاً تبيان أنه في حالة محددة تسمى بالنشاط الكهربائي العديم الحركة كان المؤشر النبضي منخفضاً، مؤشراً بذلك إلى غياب النبضة حتى عندما تكون إشارة كهرباء القلب طبيعية. ومن ثم فإن هذا المؤشر ينطوي على إمكان الدلالة على حالة النبض على نحو موثوق. ويُرى الشكل 12-28 مثلاً على ذلك، حيث تتضح فيه عودة إلى كهرباء القلب الطبيعية دون أن تليها عودة فورية لدوران الدم، أي إلى قلب نابض. ويوضح هذا العمل مقدرة تقنية الموجات فوق الصوتية على توفير معلومات مفيدة وهامة لتطبيقات موجهة إلى مستعملين قليلي التدريب. لكن تلك التطبيقات تتطلب من جهاز المحسّات أن يكون أكثر من مجرد منظومة تحصيل بيانات، وأن توفر مجموعة وظيفية أكثر اكتمالاً لتكون «مُحسّاً ذكياً».

### 8. تكنولوجيا المحسّات البازغة

إن التكنولوجيا التي جرت مناقشتها حتى الآن مقبولة نسبياً في عالم الطب، لكننا سوف نستقصي أيضاً حلولاً لمحسّات بازغة لم تجد لنفسها سوى تطبيقات قليلة في الممارسة العيادية حتى الآن. وثمة سببان أساسيان لجعلها أكثر قبولا في بيئة العناية الصحية الشخصية: أولاً، ولاعتبارات تتعلق بالراحة والسهولة، من الضروري غالباً إجراء تحصيل البيانات عن بُعد من دون تماس مع الجسم، أو إخفاء أدوات القياس في الملابس أو الأثاث. ثانياً، تمكّن بعض التكنولوجيا البازغة من قياسات لم تكن ممكنة قبل الآن، ولذا على العاملين في الحيز الطبي أن يتدربوا على قراءتها. ويمكن لهذا أن يحصل بنفس وتيرة التبني البطيء لقياس التأكسج النبضي، ويمكن تسريعه بواسطة المحسّات الذكية المؤتمتة التي يمكن أن توافر التشخيص مباشرة. ونحن نرى أن ثمة إمكانات كبيرة كامنة عدد جيد من تلك التكنولوجيا البازغة، وفيما يلي بعض الأمثلة عليها.



الشكل 28-12: مؤشر نبضي لحالة تسرُّع القلب البطيني والانتقال إلى حالة النشاط الكهربائي العديم النبض. عند لحظة الـ 308 ثانية تقريباً، طُبِّت نبضة إزالة رجفان وعادت إشارة كهرباء القلب إلى الحالة الطبيعية، لكن ضغط الدم الشرياني لم يعد إلى طبيعته.

### 1.8 تخطيط زفن القلب بمحسّات الرقائق الكهرضغطية

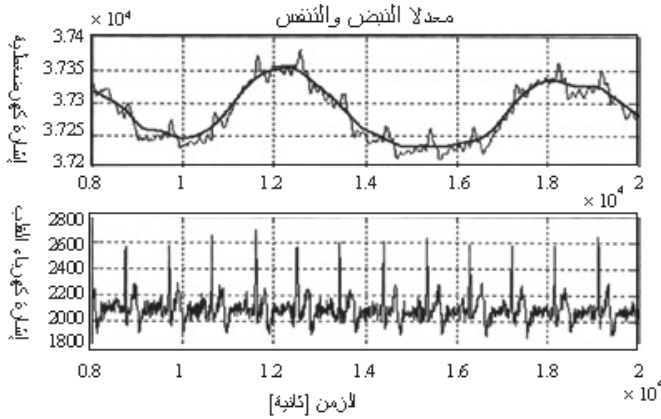
يوجد داخل الجسم البشري عدد من مصادر الحركة التي تؤدي إلى حركة ميكانيكية: حركة قلبية (حركة مضخة القلب وصماماته)، وحركة تنفسية، وصوتية، وشخير، وتدفقات وانسدادات. وتؤدي هذه المصادر إلى انتشار موجات صوتية عبر الجسم يمكن كشفها عند السطح بشكل سلبي غير متعد.

فمثلاً، من الممكن كشف حركة القلب بما يسمى بتخطيط زفن [تراقص] القلب<sup>(22)</sup> و<sup>(23)</sup>. وهذه تقنية تقيس حركات الجسم الناجمة عن القوى القذفية (الصدمية والارتدادية) المقترنة بالانقباض القلبي وقذف الدم، وتباطؤ تدفق الدم عبر الأوعية الدموية الكبيرة. وتُترجم تلك الحركات الضئيلة بواسطة أجهزة التقاط (من مثل المُحسّ الكهرضغطي) ثم تُضخَّم وتُسجَّل على نحو ملائم.

ويمكن صنع المحسّات التي من هذا النوع من مواد تتصف بمفعول كهرضغطي، ومنها الـ  $BaTiO_3$ ، والكوارتس وثنائي فلور الفينيل المتعدد<sup>(24)</sup> (Polyvenyldifluorid)

(PVF2). وبوجود ضغط خارجي، يتغير الإجهاد داخل تلك المواد، فيتولد فيها جهد كهربائي ذو قيمة محسوسة. ويُستعمل هذا المفعول لقياس تغيرات الضغوط والقوى. ويوضع المُحس على مصدر الضغط بطريقة ملائمة، لكن في معظم الحالات، خلافاً لمسار الموجات فوق الصوتية، لا حاجة هنا إلى هلام تماس لتحسُّس الإشارات الصوتية.

يُري الشكل 13-28 إشارة مُحسَّس كهروضغطي (أبعاده تساوي 30 سم × 60 سم) لذكر عمره 44 سنة يجلس ساكناً على كرسي. وقد وُضع المُحس بين الشخص والكرسي.



الشكل 13-28: إشارة كهروضغطية (في الأعلى) وإشارة كهرباء القلب متزامنة معها (في الأسفل) جرى تحصيلها عندما كان الشخص جالساً ساكناً على صفيحة كهروضغطية على غطاء المقعد. تمثل إشارة الترددات المنخفضة (التي رشحت منها الترددات العالية، المحني السميك في الأعلى) الدورة التنفسية.

تكشف الرقاقة الكهروضغطية الموجودة في الكرسي نبض القلب والحركة التنفسية جيداً عندما يكون الشخص ساكناً. ويمكن أن يُرى التنفس على شكل تغيرات ذات ترددات تقل عن 0.5 هرتز جرى استخلاصها بواسطة مرشح تمرير ترددات منخفضة (الشكل 13-28). ويشير الاهتزاز الذي يساوي نحو ثلاثة أرباع دور إشارة كهرباء القلب RR، ويبدأ متزامناً مع قمة R، إلى حركة القلب الزفنية. ويعتمد شكل الإشارة وقوتها كثيراً على وضعية الشخص على الكرسي، لأن الاقتران الميكانيكي مع المحس يتغير. وتؤدي حركات الجسم الصغيرة (حركات الساقين والذراعين والرأس) إلى ضياع مؤقت للإشارة، لأن التشويه الذي تولده الحركة أكبر من إشارة نبض القلب بعدة ألاف من المرات. لذا يتطلب الاستغلال الآلي لتلك لقياسات جهوداً كبيرة لعزل الإشارات ومعالجتها.

وتوفّر المحسّات الكهروضغطية إمكانات كبيرة للقياس الخارجي للأصوات التي تولدها منابع الإشارة داخل الجسم. وتتصف تلك المحسّات بالبساطة، وهي ذات استهلاك منخفض جداً للطاقة، ورخيصة الثمن. وليست ثمة حاجة إلا إلى محسّ واحد فقط، وذلك خلافاً للتسجيل الكهربائي الحيوي الذي يحتاج دائماً إلى عدة محسّات. ومن الممكن وضع المحسّ ضمن الأثاث<sup>(24)(25)</sup>، وبذلك يسمح بمراقبة مخفية لوتيرة التنفس ونبض القلب. ويمثل تفسير بيانات الطيف الصوتي حقلاً متنامياً وسوف يصبح طريقة مستقبلية هامة لاستخلاص موسطات ذات قيمة طبية من دون تفاعل من قبل الأشخاص.

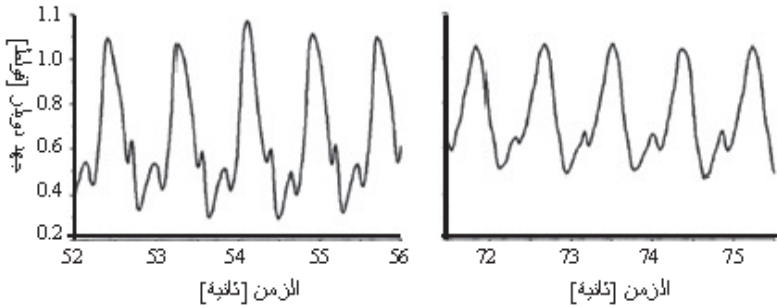
## 2.8 قياسات الممانعة

من حيث المبدأ، يمكن أيضاً كشف حركة النسيج والسوائل في الجسم بالطرائق المعروفة بتكنولوجيا الممانعة الحيوية (Bio-impedance). وثمة طريقتان أساسيتان هنا من الممكن مناقشتها: المبدأ الكهربائي (التماس الغلفاني) ومبدأ الترددات الراديوية والمغناطيسية (من دون تماس). والمنظومات الكهربائية التي تعطي ما يسمى بإشارة تخطيط ممانعة القلب هي أقدم تاريخياً وأكثر قبولاً في الممارسة العيادية، لكنها جميعاً تتطلب قطبين كهربائيين مع وصلات منخفضة المقاومة الأومية لتمرير تيار الإثارة عبر الجسم، وهذا ما يجعلها مقبولة جزئياً للاستعمال في العناية الصحية الشخصية مقارنة بتكنولوجيات الأقطاب الجافة والتكنولوجيات العديمة التماس التي تحقق راحة أكثر.

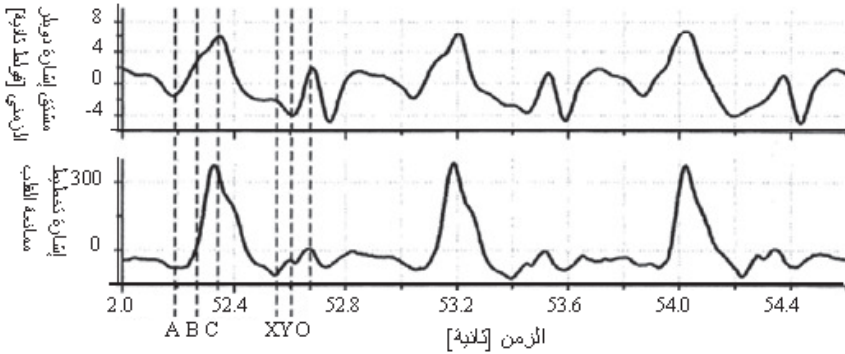
وما هو أشد إثارة هو استعمال استشعار نبض القلب عن بُعد برادار ترددات راديوية وقياسات الممانعة المغناطيسية. تُزرع هذه المحسّات بحيث تكون مخفية في البيئة المحيطة بالمستعمل في حياته اليومية، حيث لا توجد فيها أقطاب كهربائية يجب لصقها بالجسم، أو حتى أي تماس مباشر مع الجسم. وفيما يلي، سوف نقدم مثالين لمنظومتين: رادار دوبلري الموجة الراديوية المستمرة (RF Continuous Wave Doppler Radar) ومنظومة قياس الممانعة المغناطيسية (Jvfagnetic Impedance Measurement) التي تسمى أيضاً بالممانعة الحثية الحيوية (Inductive Bio-impedance).

نصف هنا المحسّ (HFMD24) الذي يتكون من رادار دوبلري لاستشعار الحركة بالموجات المكروية، وهو متوافر تجارياً (من الشركة (Micro Systems Engineering (GmbH, Germany). يحتوي هذا الرادار على مهتز يولد تردداً مقداره 2.45 جيجا هرتز،

ومرسل ومستقبل، وجميعها موضوعة في نفس العلبة. وثمة وصف لتركيب المنظومة في مقالات منشورة سابقاً<sup>26,27</sup>. ويُرى الشكل 14-28 مجموعتين من القياسات في موضعين مختلفين من الصدر. ومن الواضح أن إشارة الرادار تعتمد كثيراً على الموضع على الصدر، وفقاً لما هو متوقع نظرياً<sup>(26)(27)</sup>. بعد مزامنة إشارة الرادار مع إشارة تخطيط ممانعة القلب، تُمكن مقارنة الأخيرة بإشارة الرادار، حيث تُبدي إشارة الرادار الزمنية ترابطاً جيداً مع إشارة تخطيط ممانعة القلب (الشكل 15-28). وسوف يوفر المزيد من البحث فكرة عن القيمة التشخيصية لهذه الخصائص الشكلية.



الشكل 14-28: إشارتا رادار دوبلريتان جرى قياسهما في موضعين مختلفين من الصدر. ومن الواضح أن شكلي الإشارتين مختلفان، وذلك بسبب الاختلاف في عمق القياس وحركة حدود النسيج تحت المحس. ويمكن استخلاص معدل نبض القلب بسهولة من هذه البيانات الخالية من مركبات إشارة التنفس.



الشكل 15-28: النقاط المعيارية المميزة في إشارة تخطيط ممانعة القلب<sup>26</sup> (O, Y, X, C, B, A) المتعلقة بأطوار الدورة القلبية تظهر أيضاً في إشارة الرادار دوبلرية.



ومن الواضح أن قياسات معدل نبض القلب وتغيراته من دون تماس ممكنة باستعمال هذا المحس. إلا أن مواقع القياس المختلفة على الصدر تؤدي إلى اختلافات كبيرة في الإشارة المستقبلية، وهذا ما يستدعي مزيداً من الاستقصاء. ونحن نرى أن بساطة استعمال هذا المحس توافر مزايا هامة في التقدير العملي لأنشطة القلب الميكانيكية، وذلك مقارنة بالاستعمال المزعج لتخطيط ممانعة القلب المتعدد الأقطاب أو حتى أنماط التصوير. ووفقاً لما ذكرناه آنفاً، فإن رادار الموجة المستمرة الدوبلري عديم التماس، ويمكن استعماله بوجود الملابس بسهولة.

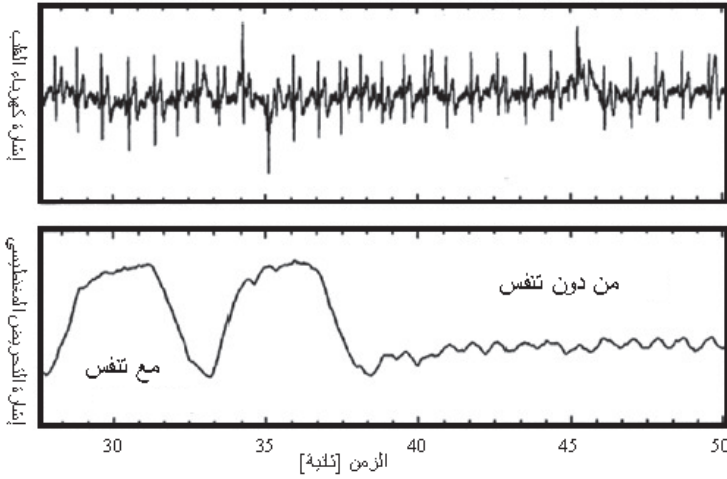
واعتماداً على مبادئ تفاعل مشابهة، لكن بأحزمة ترددية وتقنيات محولات مختلفة، يُستعمل في قياسات ممانعة الحث المغناطيسية مفهوم الحقل المغناطيسي المتغير. وفيه تستحث تيارات إدِّي (Eddy Currents) في النسيج الناقل فتؤدي إلى اضطراب الحقل ومن ثم إلى تغير في ناقلية النسيج يمكن كشفها. وتساوي شدة حقل الحث الأولية نحو 100 حتى 100 ألف مرة من شدة الحقل الثانوية المستحثة في النسيج، وهذا ما يجعل من هذه المهمة صعبة جداً<sup>(28)</sup>. وقد استقصى تارجان (Tarjan) ومكفي (McFee) ممانعة التحريض المغناطيسية للقياسات الحيوية أولاً في عام 1968<sup>(29)</sup>. ونظراً إلى التقدم في إلكترونيات الترددات العالية ذات الدقة العالية مع المركبات الترددية الرقمية والمضخمات المقيدة (Lock-in Amplifier)، أمكن تحسين جودة الإشارة كثيراً منذئذ<sup>(28)(30)</sup>.

وتُجرى هذه القياسات عادة في حيز الترددات من 100 كيلو هرتز حتى 20 ميغا هرتز. أما في القياسات المجراة هنا فقد استعمل التردد 4 ميغا هرتز.

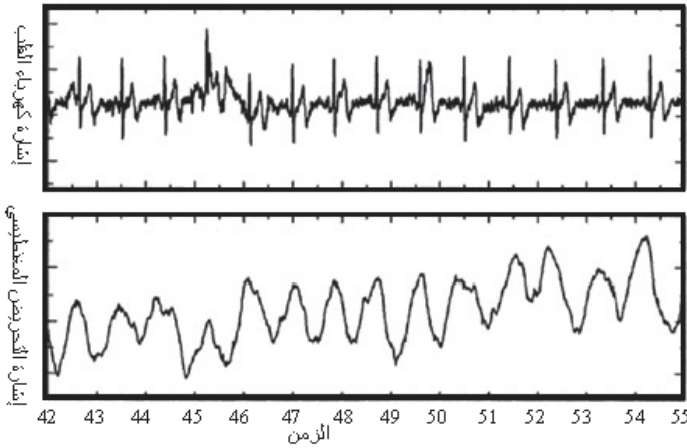
تتألف المنظومة من وشيعة حث ووشيعة قياس وُضعتا على لوحة إلكترونية مطبوعة. وُوجّه ناظم وشيعة الحث في الاتجاه Z. وُوجّه ناظم وشيعة القياس في الاتجاه X. واستعمل حاسوب للتحكم في المضخم المقيد الذي يقع في قلب هذه المنظومة. واستعمل مكون افتراضي لكشف الإشارات الحيوية. وللسماح بالمقارنة، أُدخلت قيم المضخم المقيد وإشارة كهرباء القلب المترامنة معها إلى علبة القياس. وُضعت مصفوفة الوشيعتين تحت سرير خشبي، واستلقى الشخص المختبر على بطنه، وتنفس على فترات. ويمكن الحصول على وصف تفصيلي للعملية في مقالة إيغني وزملائه<sup>(30)</sup>.

لقد كانت قيم إشارة التنفس أكبر بعشر مرات من إشارات نبض القلب. ويرى الشكل 16-28 قياسات عند 4 ميغا هرتز مع تنفس ومن دونه. ويرى الشكل 17-28 نفس

القياسات أثناء طور توقف التنفس. وبالترشيح الملائم، من الممكن اشتقاق إشارة نبض القلب حتى أثناء التنفس. وتُكشف إشارات التنفس بسهولة بسبب قيمها الكبيرة مقارنة بإشارة نبض القلب. ويمكن الترشيح من فصل الإشارتين بسبب اختلاف الترددتين.



الشكل 16-28: إشارة حث مغناطيسي مقاسة عند 4 ميغا هرتس أثناء اختبار مع إيقاف التنفس. واستُعملت إشارة كهرباء القلب لتوضيح التزامن بين حركة القلب وإشارة التحريض المغناطيسي.



الشكل 17-28: نفس الإشارة التي في الشكل السابق ملتقطة من الثانية 42 حتى الثانية 55 حين توقف الشخص المختبر عن التنفس. ويمكن الحصول على إشارة مشابهة عندما يُرشح التنفس بمرشح تمرير ترددات عالية من نوع بتروورث Butterworth من الدرجة الرابعة مع تردد قطع يساوي 1 هرتس.

تكمن المزية الرئيسية لمبدأي الرادار والممانعة الحثية المغناطيسية في حقيقة أنه نظراً إلى خاصية عدم التماس، فإنهما سهلتا التضمين في الألبسة وقطع الأثاث، وهذا ما يمكن من إخفائها عملياً، ويجعلها مناسبة للتصوير الثنائي الأبعاد<sup>(31)</sup>. وخلافاً لتخطيط كهرباء القلب، فإنهما توافران معلومات وظيفية إضافية عن حركة الدم والتنفس لا يمكن الحصول عليها لولا ذلك إلا بواسطة محسّات الموجات فوق الصوتية والضوئية والمكروفونات التي تحتاج جميعاً إلى تماس مباشر مع الجلد. لذا نرى أن هذين المبدأين سوف يؤديان دوراً هاماً في تطبيقات العناية الصحية الشخصية العملية في المستقبل.

## 9. الخلاصة

سوف يكون للمحسّات الذكية التي تُرتدى على الجسم أو تتوضع بالقرب منه تأثير كبير في تحقيق حلول ومنظومات العناية الصحية الشخصية. فهي سوف تمكّن من تحصيل إشارات الجسم الحيوية، ولذا تقع في جوهر أي منظومة من هذا النوع. وقد اخترت المقاطع السابقة لتسليط الضوء انتقائياً على بعض الإمكانيات المتعددة الأوجه التي خضعت للبحث في السنوات الأخيرة، وهي تشمل على طرائق معتمدة وأفكار خلاقة في طور الاستقصاء.

ومع أن الهدف سوف يكون دائماً الحصول على أفضل جودة ممكنة للإشارة، فإن قابلية الاستعمال وسهولته وقيود التكلفة تضع حدوداً يجب على الأعمال التطويرية أن تتجاوزها. إن جودة الإشارة سوف تتدنى على نحو ما، خاصة في حالات التنقل والتجوال، حيث تؤدي التشوهات الناجمة عن الحركة دوراً رئيسياً. وهذا يقتضي تضمين عناصر كشف وتصنيف للحركة في المنظومة، والطريقة الأمثلية لذلك هي إدماجها مع الإلكترونيات التي توضع على الجسم. وهذا يتيح استخلاصاً جيداً للمعلومات في بيئات تكون لولا ذلك غير مسيطر عليها، وتلك السيطرة متطلب هام من المتطلبات العيادية.

ومن السمات التي يجب أن تتصف بها منظومات العناية الصحية الشخصية عادة أن تكون مفهومة للمستعمل غير المحترف، وذلك خلافاً للأجهزة العيادية. وهذا وحده يتطلب ذكاء في المُحسّ بغية جعل تفسير البيانات بديهياً، مع الإبقاء على الوثوقية عالية. وفي نفس الوقت، يُمثّل تنفيذ التفسير الآلي للبيانات من قبل المُحسّ طريقة فعالة جداً لضغطها، وهذا ينطوي على مزايا كبيرة من حيث تقليص متطلبات نقل البيانات عبر الشبكة اللاسلكية. لذا، ثمة حاجة إلى خوارزميات ذكية لمعالجة إشارات المحسّات المختلفة بغية تحقيق العمل الموثوق.

ووفقاً لما ذُكر في تقديم هذا الفصل، لا يمكن تغطية هذا الموضوع بعمق من جميع جوانبه في الحيز المتاح هنا. لذا كان هذا الفصل مجرد نظرة إجمالية لإعطاء فكرة عما سوف يكون ممكناً في السنوات القادمة في منظومات المحسّات الشخصية. فمن الخبرة في تصميم المحسّات والمحولات، والطرائق المختلفة للحصول على معلومات عن نبض القلب وتدفق الدم، والخوارزميات المحكمة التصميم والتعليب الجيد، وقبول المستعمل ومعرفته، تنبثق منظومات محسّات جديدة سوف تمكّن، مع التصميم المناسب، من فتوحات ابتكارية يمكن أن تغيّر معايير العناية الصحية الشخصية.

## المراجع

1. O. G. Martinsen, S. Grimnes, H. P. Schwan, Interface Phenomena and Dielectric Properties of Biological Tissue, *Encyclopedia of Surface and Colloid Science*, (New Decker Encyclopedias, 2002).
2. P. Zipp, H. Ahrens, A model of Bioelectrode Motion Artifact and Reduction of Artifact by Amplifier Input Stage Design, *J Biomed Engng* 1, 273-276 (1979).
3. T. Yamamoto, Y. Yamamoto, Analysis for the change of skin impedance, *Med Biol Eng Comp* 15, 219-227 (1977).
4. E. Huigen, A. Peper, C. A. Grimbergen, Investigation into the origin of noise of surface electrodes, *Med Biol Eng Camp* 40, 332-338 (2002).
5. J. Muehlsteff, O. Such, Dry electrodes for monitoring of vital signs in functional textiles, *26<sup>th</sup> IEEE EMBS 2004* 26, 2212-1215 (2004).
6. G. E. Bergey, R. D. Squires, W. C. Sipple, Electrocardiogram Recording with Pasteless Electrodes, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 18 (3), 206-211 (1971).
7. R. M. David, W. M. Portnoy, Insulated Electrocardiogram Electrodes, *Med Bio Eng* 10, 742-751 (1972).
8. J. Muehlsteff et al., Wearable Approach for continuous ECG- and Activity Patient Monitoring, *26<sup>th</sup> IEEE EMBS 2004* 26, 2184-2187 (2004).
9. A. Schnitzer, O. Such, G. Schmitz, Ein tragbares System für die Bewegungsanalyse zur Unterstützung des kardiologischen Dauermoni-

toring, *Proc DGBMT 2005: Biomedizin-ische Technik* 49 (2), 252 (2005).

10. G. Plasqui, A.M.C.P. Joosen, A. D. Kester, A. H. C. Goris, K. R. Westerterp, Measuring free-living energy expenditure and physical activity with tri-axial accelerometry, *Obes Res*, in press (2005).

11. Rangaraj M. Rangayyan, Biomedical Signal Analysis, *IEEE Press Series in Biomedical Engineering*, edited by M. Akay (J. Wiley & Sons, 2002).

12. F. Freitag, J. Corbalan, J. Labarta, A Dynamic Periodicity Detector: application to speed up computation, *Proc 15<sup>th</sup> Int. Parallel & Distributed Processing Symposium (IPDPS-01)*, San Francisco, April 2001, 6 (2001).

13. BASUMA project; <http://www.basuma.de>.

14. IEEE 802.15.4-2003, Standard for Telecommunications and Information Exchange Between Systems - LAN/MAN Specific Requirements - Part 15.4: Wireless Medium Access Control (MAC) and Physical Layer (PHY); Specifications for Low-Rate Wireless Personal Area Networks (2003).

15. ZigBee Alliance, ZigBee Specification, Document 053474r06, Version 1.0 (2004).

16. B. K. Schuerenberg, PANs Could Pipe Short-Range Data - New wireless network standard could be used to monitor patients from both inside and outside a clinical facility, *Mobile Health Data*, July 2005 (2005).

17. IEEE P802.15.3, Draft Standard for Telecommunications and Information Exchange Between Systems - LAN/MAN Specific Requirements - Part 15.3: Wireless Medium Access Control (MAC) and Physical Layer (PHY) Specifications for High-Rate Wireless Personal Area Networks (HR-WPANs), Draft Version D17 (2003).

18. A. P. Hallstrom, J. P. Ornato et al., Public-access defibrillation and survival after out-of-hospital cardiac arrest, *New England Journal of Medicine* 351, 637-646 (2004).

19. J. Bahr, H. Klingler, W. Panzer, et al., Skills of lay people in checking the carotid pulse, *Resuscitation* 35 (1), 23-26 (1997).
20. B. Eberle, W. F. Dick, T. Schneider, et al., Checking the carotid pulse check: diagnostic accuracy of first responders in patients with and without a pulse, *Resuscitation* 33 (2), 107-116 (1996).
21. B. Raju, E. Cohen-Solal, S. Ayati, A novel Ultrasound based automated pulsatile flow detection method for resuscitation, *LASTED-BioMED conference, Innsbruck, Feb. 2005* (2005).
22. Eblen-Zajjur A simple ballistocardiographic system for a medical cardiovascular physiology course, *Adv Physiol Educ* 27 (1-4), 224-229 (2003).
23. G. Pagnacco, E. Oggero, P. F. O'Reilly, M. J. Warnecke, N. Berme, Design and testing of a 6-component ballistocardiographic bed, *Biomed Sci Instrum* 35, 57-62 (1999).
24. J. Lekkala, M. Paajanen, EMFi-New electret material for sensors and actuators, *IEEE ISE, Delphi, Greece, 1999*, 743-746 (1999).
25. J. Morgenstern, H. Schettler, M. Wolf; P. Wolf; A contactless cardiorespiratory monitoring system, *J Perinat Med* 19 (1), 164-169 (1991).
26. J. A. J. Thijs, J. Mühlsteff, O. Such, R. Pinter, C. H. Igney, A Comparison of Continuous Wave Doppler Radar to Impedance Cardiography for Analysis of Mechanical Heart Activity, *Proc IEEE EMBC 2005* (2005).
27. R. Elfring, Master Thesis, Institute of High Frequency Technology, Aachen University of Technology (RWTH Aachen, 2003).
28. S. Watson, A. Morris, R. J. Williams, H. Griffiths, W. Gough, A primary-field compensation scheme for planar array magnetic induction tomography, *Physiol Meas* 25, 271-279 (2004).

29. P. P. Tmjjan and R. McFee, Electrodeless measurements of the effective resistivity of the human torso and head by magnetic induction, *IEEE Trans Biomed Eng* 15, 266-78 (1968).

30. C. H. Igney, R. Pinter, J. Mühlsteff, A. Brauers, O. Such, Planar magnetic induction impedance measurement system with normal sensor alignment for vital signs detection, *Proc EIT Conference, London*, in press (2005).

31. H. Griffiths, Magnetic Induction Tomography, in: *Electrical Impedance Tomography Methods, History and Applications*, edited by D.S. Holder (Institute of Physics Publishing, Bristol and Philadelphia, 2005).

# الفصل التاسع والعشرون

## مزيلا ت رجفان خارجية مؤتمتة لاستعمالها من قبل أشخاص عاديين

### تكنولوجيا سوف تغير أصول معالجة توقف القلب الفجائي

تشاك ليتل ووندي ب. كاتسمان

شركة بحوث فيليبس، سياتل، واشنطن، الولايات المتحدة

Chuck Little, Wendy B. Katzman

*Philips Research, Seattle, WA, USA*

#### ملخص

يمثل توقف القلب المفاجئ سبباً رئيسياً للوفاة في العالم. وخلافاً للأمراض الأخرى ذات المفعول المشابه، يوجد علاج قاطع وثابت الفعالية لتوقف القلب المفاجئ الناجم عن الرجفان البطيني، وهو مزيل الرجفان. ويُقدَّر أن أقل من 5% فقط من الأشخاص الذين يصابون بتوقف القلب المفاجئ ينجون إذا لم يصل مزيل الرجفان إليهم في الوقت الملائم. وقد كانت مزيلا ت الرجفان تتطلب عادة تدريباً مكثفاً على استعمالها، وكانت كبيرة الحجم وثقيلة الوزن وتحتاج إلى صيانة كثيرة، وغالية الثمن، وهذا ما حد من انتشار استعمالها. واغتنمت شركة فيليبس الفرصة وغدت رائدة لعدد من الحلول التكنولوجية التي غيرت جوهرياً طريقة معالجة توقف القلب المفاجئ في مختلف أنحاء العالم.



## 1. توقف القلب المفاجئ

يمثل مرض القلب سبباً رئيسياً للوفاة في العالم، بقطع النظر عن الجغرافيا والجنس والحالة الاجتماعية والاقتصادية. وهو يؤدي إلى نحو 17 مليون وفاة سنوياً<sup>(1)</sup>. وفي الولايات المتحدة وأوروبا وحدهما، يحصل مليون وفاة من تلك الوفيات تقريباً بسبب ظروف قلبية معينة تسمى بتوقف القلب المفاجئ<sup>(2)</sup> (SCA)<sup>39</sup>. وفي الولايات المتحدة يؤدي توقف القلب المفاجئ سنوياً إلى وفيات يزيد عددها على عدد وفيات سرطان الثدي<sup>(4)</sup> وسرطان البروستات<sup>(4)</sup> والإيدز<sup>(4)</sup> وحوادث المرور<sup>(4)</sup> وجرائم القتل<sup>(4)</sup> والحرائق المنزلية<sup>(5)</sup> مجتمعة.

وخلافاً للنوبة القلبية، التي تنجم عن انسداد الشريان، فإن توقف القلب المفاجئ هو خلل كهربائي يحصل في القلب مقترنا عادة بإيقاع قلبي شاذ يُعرف بالرجفان البطيني. ويحصل توقف القلب المفاجئ عادة من دون إنذار، ولا توجد لدى معظم الناس أعراض ظهرت سابقاً تدل على وجود مرض في القلب<sup>(2)</sup>.

لكن خلافاً للأمراض الأخرى ذات الأثر الذي من هذا النوع، ثمة علاج قاطع ومثبت الفعالية للرجفان البطيني. وذاك العلاج هو إزالة الرجفان، أي إحداث صدمة كهربائية للقلب عن طريق صدر المريض بواسطة مزيل للرجفان. وتقضي إزالة الرجفان على الرجفان البطيني وتعيد الإيقاع الكهربائي المنتظم وضح الدم إلى وضعه. ولتحقيق أفضل فرصة للنجاة من توقف القلب المفاجئ الناجم عن الرجفان البطيني، يجب استعمال مزيل الرجفان في غضون خمس دقائق. ويتناقص احتمال النجاة مع مضي كل دقيقة من دون إزالة للرجفان بمقدار 7-10%. وبعد بضع الدقائق الأولى، ينعدم احتمال النجاة. وتقدر جمعية القلب الأميركية أن أقل من 5% فقط ممن يصابون بتوقف القلب المفاجئ ينجون إذا لم يصل مزيل الرجفان في الوقت المناسب<sup>(6)</sup>.

في عام 1996، وافقت إدارة الغذاء والدواء الأميركية على استعمال مزيل الرجفان الخارجي المؤتمت (AED) طراز (Heartstream ForeRunner)، ففتح ذلك باب حقبة جديدة في حين إزالة الرجفان. فقد كان الجهاز صغيراً وقابلاً للحمل وسهل الاستعمال وأرخص من نظيراته التي تُستعمل في أقسام الطوارئ. وعُلب حينئذ بطريقة ثورية جعلت وضعه بين أيدي المسعفين غير المؤهلين طبيياً ممكناً عملياً بغية إيصاله بسرعة إلى الضحية. وابتداءً بالـ (ForeRunner)، غيّر عدد من الحلول التكنولوجية الرائدة جوهرياً طريقة معالجة توقف القلب المفاجئ في مختلف أنحاء العالم.

## 2. نظرة تاريخية: الشركة Heartstream ومزيل الرجفان الخارجي المؤتمت (ForeRunner)

أسس الشركة<sup>(1)</sup> Heartstream خمسة أشخاص في عام 1992، بهدف تحسين إمكانات النجاة من توقف القلب المفاجئ. وكانت الغاية تحسين الوصول إلى مزيل رجفان خارجي مؤتمت بتطوير أجهزة يمكن استعمالها من قبل أي شخص عملياً بغية المساعدة على إنقاذ المريض. وأدرك الخمسة من البداية أن نجاة المريض تعتمد على إزالة الرجفان المبكرة، وأنه بغية تحقيق ذلك، فإن الوصول إلى مزيل الرجفان على نطاق واسع أمر ضروري. وكان الهدف هو تطوير حل تكنولوجي يمكن أن يتجاوز محدوديات الأجيال السابقة من مزيلات الرجفان. وبالتحديد، يجب أن يكون الجهاز سهل التشغيل، وعديم الحاجة إلى الصيانة عملياً، وموثوقاً ومتيناً وصغيراً وخفيف الوزن ورخيصاً نسبياً. وفي البداية، كانت هذه التكنولوجيا موجهة إلى مسعفي الطوارئ الطبيين الذين من أمثال الممرضين وموظفي الإسعاف الذين يُدربون غالباً على إزالة الرجفان، لكنهم لا يحملون معهم مزيلات رجفان كأجهزة معيارية. وفي ذلك الوقت، لم يكن سوى 25% من سيارات الإسعاف، و 10-15% من شركات الإطفاء، التي من مهامها الإسعافات الأولية، مزودة بمزيلات رجفان خارجية محمولة<sup>(7)</sup>. ومن البداية، استشرف مؤسسو الشركة يوماً سوف يستعمل جهازهم فيه الملايين من المختصين بالإسعافات الأولية، والمسعفين من العامة في المنازل أيضاً.

وبهذه الرؤية، قرر فريق تطوير صغير الانطلاق باتجاه إحداث ثورة في معالجة توقف القلب الفجائي.

### 1.2 المعالجة بالنبضة الثنائية الطور

خلال الثلاثين سنة الأولى من عمر مزيلات الرجفان الخارجية المؤتمتة AEDs التجارية، استُعملت نبضات وحيدة الطور لتقديم «دواء كهربائي» لمعالجة توقف القلب المفاجئ. وبتلك النبضات، يمر تيار أثناء النبضة باتجاه واحد عبر الجسم من القطب الكهربائي الأول إلى القطب الثاني. ولإجراء إزالة الرجفان بهذه التكنولوجيا، كان من

---

(\*) أُسست الشركة Heartstream في عام 1992. وفي عام 1998، استحوذت شركة هولت بكارد (Hewlett-Packard) عليها. وفي عام 1999، أُسست هولت بكارد شركة اختبارات وقياسات مستقلة اشتملت على تشغيل Heartstream. وسميت الشركة الجديدة Agilent Technologies. وفي عام 2001، استحوذت شركة منظومات فيليبس الطبية على الأعمال الطبية الخاصة بـ Agilent Technologies.

المقبول عموماً حيثُتد تقديم ما بين 200 و 360 جول من الطاقة. ومع أن النبضة الوحيدة الطور كانت تُعتبر فعالة وسهلة التوليد نسبياً، فقد احتاجت إلى منبع كبير من الطاقة. وكانت البطاريات الثقيلة القابلة للشحن التي استعملت لتغذية مولد النبضة عالية وتتطلب كثيراً من الصيانة<sup>(8)</sup>.

وفي أواخر الثمانينيات من القرن العشرين، ابتكرت النبضة الثنائية الطور لاستعمالها في مزيلات الرجفان ذات منظمات نبض القلب القابلة للزرع، وذلك بغية تقليص حجم المنظم ووزنه ومتطلباته من البطاريات. وفي غضون مدة قصيرة، غدت النبضة الثنائية الطور علاجاً معتمداً في جميع مزيلات الرجفان ذات منظمات نبض القلب تقريباً. فبالنبضة الثنائية الطور، يُعكس اتجاه التيار المار بين القطبين الموضوعين على صدر المريض في منتصف النبضة. والأمر الهام في ذلك هو أن الطاقة اللازمة لتحقيق إزالة رجفان فعالة في هذه الحالة أقل من تلك اللازمة في حالة النبضة الوحيدة الطور. وهذا يعني أن مزيل الرجفان نفسه ومنبع طاقته يمكن أن يكونا أصغر وأخف<sup>(8)</sup>. وقد أظهرت دراسات مقارنة أُجريت على مزيلات الرجفان ذات منظمات النبض القابلة للزرع في البشر نتائج في حالة إزالة الرجفان الثنائية الطور أفضل من تلك في حالة النبضة الوحيدة الطور<sup>(9)</sup><sup>(10)</sup>. وبناء على هذه النتائج، افترض المختصون لدى شركة (Heartstream) أن استعمال النبضة الثنائية الطور في الـ AED يمكن أن يؤدي إلى أجهزة أصغر وأخف وأرخص وأكثر ملاءمة لاستعمالها من قبل الأشخاص العاديين.

واختارت الشركة تطوير نبضة ثنائية الطور طاقتها تساوي 150 جول لتسهيل تصميم مزيل رجفان خارجي مؤتمت محمول. ورأى فريق العمل أن تلك النبضة يمكن أن تساعد على تقليل سوء الأداء المقترن بالصدمات ذات الطاقة الكبيرة. وجرى تطوير النبضة الثنائية الطور المنخفضة الطاقة ذات الـ 150 جول والتحقق منها أولاً في تجارب على الحيوانات، وتبين من تلك التجارب أنه يمكن استعمال التقنيات الثنائية الطور لتحقيق كفاءة عالية في إزالة الرجفان<sup>(11)</sup>. وأظهرت دراسات مخبرية أُجريت على البشر أن الصدمة الثنائية الطور المنخفضة الطاقة كانت فعالة كالصدمات الوحيدة الطور العالية الطاقة<sup>(12)</sup>.

وبعد الانتهاء من الدراسة المخبرية الأولية، أجرت الشركة Heartstream أكبر دراسة مقارنة لنبضات إزالة الرجفان تُجرى حتى ذلك التاريخ<sup>(13)</sup>. وأظهرت نتائج الدراسة أن صدمات أولية بنبضات ثنائية الطور طاقتها تساوي 130 جول أزال رجفاناً بنفس فعالية صدمات النبضات الأولية الوحيدة الطور ذات الـ 200 جول التي كانت

معمّدة لإزالة الرجفان. وفي نسبة صغيرة من المرضى، لم تكن كفاءة الصدمات الثنائية الطور التي تساوي طاقتها 115 أو 130 جول مختلفة إحصائياً عن كفاءة الصدمات الوحيدة الطور الأولية التي تساوي طاقتها 360 جول.

وعندما انطلقت أول شحنة تجارية لمزيل الرجفان (ForeRunner) في شهر ديسمبر (كانون الأول) عام 1996، كان الباحثون تواقين لرؤية أول أداء عملي لما سمي بالنبضة الثنائية الطور سمارت (SMART Biphasic Waveform). ونُشرت نتائج دراستين عن ذلك بينت أن نبضة سمارت الثنائية الطور كانت قادرة على إنهاء الرجفان البطيني المديد بمعدلات أعلى من تلك التي نُشرت سابقاً عن الصدمات الوحيدة الطور<sup>(14)(15)</sup>.

وفي عام 2006، نُشرت<sup>(16)</sup> نتائج التجربة العشوائية الوحيدة المتحكّم فيها المتعددة المراكز التي تقارن النبضة سمارت الثنائية الطور بنبضات مختلفة وحيدة الطور، والتي أُجريت في أماكن خارج المستشفيات. وتوصلت تلك الدراسة إلى أن سمارت أزلت الرجفان بمعدلات أعلى من المعدلات الخاصة بالنبضات الوحيدة الطور.

وبعد نزول الـ ForeRunner إلى الأسواق في عام 1996، أصبح أول مزيل رجفان خارجي مؤتمت تجاري يستعمل نبضة ثنائية الطور ومنخفضة الطاقة. وخلال السنوات التالية، دخلت صناعة الـ AED «حروب الطاقة» عندما اقترح عدد من المصنّعين الإبقاء على النبضات الوحيدة الطور. إلا أن جميع الـ AEDs الموجودة في الأسواق حالياً تستعمل صيغة ما من النبضة الثنائية الطور. وبقيادة فيليبس، غدت النبضة الثنائية الطور معياراً صناعياً.

## 2.2 إزالة الرجفان بالتحكّم في الممانعة

يقدم مزيل الرجفان «دواء كهربائياً». ولكي تكون نبضة إزالة الرجفان فعالة في إيقاف الرجفان البطيني، يجب أن تصل إلى القلب «جرعة» كافية من التيار. وباستعمال الـ AEDs، يجب أن تمر الكهرباء إلى القلب عبر الجلد والعضلات والعظام والأعضاء والأنسجة الأخرى. لذلك يجب أن يأخذ تصميم مزيل الرجفان في الحسبان أن مقاومة الصدر الكهربائية، أو ممانعته، تتغير كثيراً من شخص إلى آخر. وتتأثر الممانعة بعدة عوامل تشريحية وفيزيولوجية، ولا يمكن تقديرها من مجرد النظر إلى الشخص.

ولضمان أن إزالة الرجفان سوف تكون فعالة مع معظم المرضى، كانت مزيلات الرجفان التقليدية تصمم عادة لتقدم جرعة كبيرة من الطاقة بحيث يستقبل المرضى ذوو ممانعات الصدر العالية تياراً كافياً لإزالة رجفان قلوبهم. وعنى ذلك أن المرضى من ذوي

ممانعة الصدر الصغيرة سوف يستقبلون مقادير من التيار أكبر كثيراً مما هو ضروري.

وتمثل التحدي بتصميم مزبل رجفان يمكنه قياس ممانعة المريض والتعويض عنها بغية تقديم الجرعة الصحيحة من التيار (والطاقة) في الصدمة الأولى. فبدلاً من تقديم جرعة عالية من الطاقة لكل المرضى بقطع النظر عن حاجتهم، صُمِّم ForeRunner بحيث يقيس مباشرة ممانعة الصدر ويستمثل النبضة آلياً لكل مريض على حدة. وهذه العملية المتكررة، المسماة بإزالة الرجفان المتحكم فيها بالممانعة، تعوِّض عن اختلافات الممانعة التي تختلف كثيراً من مريض إلى آخر. فقد صُمِّم ForeRunner لقياس الممانعة وتغيير خصائص النبضة تلقائياً تبعاً للقيمة المقاسة عند كل صدمة، وهذا ما يلغي الحاجة إلى زيادة الطاقة في الصدمات المتتالية. وتبدأ المعالجة (أو الجرعة) الأمثلة انطلاقاً من الصدمة الأولى.

وفيما يخص أكثر أنواع نبضات إزالة الرجفان الخارجية دراسة، فإن ثمة دليلاً قوياً الآن على أن أداء النبضة الثنائية الطور ذات الطاقة المنخفضة البالغة 150 جول يضاهي، أو يفوق كثيراً في معظم الدراسات أداء النبضة الأحادية الطور المعتمدة معياراً في الصدمة الأولى من دون الحاجة إلى زيادة الجرعة<sup>(17-19)</sup>.

### 3.2 تشخيص ووقاية متطوران للمريض

إن جميع الـ AEDs تُحلّل معلومات إشارة كهرباء القلب لوضع توصيات علاجية تقوم على عمليات حاسوبية خاصة تسمى بالخوارزميات عموماً. ويقمّم أداء الخوارزميات وفقاً لمعيارين: الحساسية، وهي مقدرة الخوارزمية على الكشف الصحيح لاضطراب نبض القلب البطيني المهدد للحياة، والتحديدية، وهي مقدرة الخوارزمية على التمييز الصحيح للنبض الطبيعي أو النبض المضطرب الذي يجب ألا يُعالج بالصدمة. والمفتاح هو تحديد احتمال معالجة الاضطراب الذي يحتاج إلى صدمة، مع تقليص إمكان إجراء الصدمة مصادفة أو على نحو غير ملائم.

وقد طورت الشركة Heartstream منظومة كشف متقدمة تعرف بتحليل سمارت (SMART Analysis) للسماح بتفسير مفصل ودقيق للنبض يتجاوز التحليل البسيط القائم على المعدل. واستعملت في المنظومة أربعة متوسطات أساسية هي سرعة انتقال الإشارة، ومطال إشارة كهرباء القلب، ومعدل نبض القلب، واستقرار مجموعة إشارات كهرباء القلب. ولم يمكن لأي من متوسطات الإشارة وحده أن يؤدي إلى «توصية بصدمة». وقد اختُبرت المنظومة باستعمال قاعدة بيانات لأكثر من 3000 إشارة كهرباء

قلب تتألف من تنوع كبير في معدلات نبض المرضى وأماكنهم. وجرت مراجعة كل معدلات النبض وتصنيفها على أساس كونها تحتاج أو لا تحتاج إلى صدمة، وذلك من قبل ثلاثة مختصين بأمراض القلب، كل على حدة، وبتحويل من مجلس الطب الاستشاري. وباستعمال هذه المنظومة، أمكن لمزيل الرجفان (ForeRunner) أن يحدد آلياً إن كانت الصدمة ضرورية، ملغياً بذلك الحاجة إلى تدريب المستعمل على تفسير مخططات كهرباء القلب. يُضاف إلى ذلك أن مزيل الرجفان (ForeRunner) كان قد صُمم بحيث يُفعل زر الصدمة فقط حينما تكون ثمة حاجة إلى صدمة. وبعد الترخيص في استعمال الجهاز، بينت دراسة لأول 100 استعمالٍ متتاليٍّ له أن تحليل سمارت حدّد على نحو صحيح جميع المرضى الذين احتاجوا إلى صدمة (حساسية تساوي 100%) وجميع المرضى الذين لم يحتاجوا إلى صدمة (تحديدية تساوي 100%)<sup>(14)</sup>.

كي يعمل تحليل سمارت على نحو فعال، فإنه يحتاج إلى إشارات كهرباء قلب من المريض نظيفة نسبياً. لكن لمس المريض، أو محاولة إجراء إسعاف له أثناء التحليل يمكن أن تستحث تشوهات في الإشارة، وهي إشارة كهربائية مرفوضة تظهر ضمن بيانات كهرباء القلب دون أن تكون ذات صلة بخصائص القلب. ويمكن لتلك التشوهات أن تؤدي إلى تحليل خاطئ، وربما إلى قرار غير سليم بخصوص إجراء الصدمة أو عدمه. إلا أن بعض أنواع التشوهات قابلة للسيطرة عليها، ومنها تلك الناجمة عن لمس وسائل الأقطاب الكهربائية وتحريك المريض والتشويش الراديوي والاهتزازات الأرضية الناجمة عن النقل. وثمة أنواع أخرى غير قابلة للسيطرة عليها، ويمكن أن تنشأ عن التداخل الكهربائي والنوبات التي تحصل للمريض، أو عن منظم نبض مزروع. وقد جرت هندسة عملية التحليل في سمارت بحيث يستطيع أن «يرى عبر» أنواع كثيرة من إشارات التشويه غير المسيطر عليها، ويُقدّر على نحو صحيح إشارة القلب. وصُمم أيضاً لكشف كثير من إشارات التشويه الأخرى القابلة للسيطرة عليها، وإيقاف التحليل إذا كانت إشارة كهرباء القلب مشوهة كثيراً، وتوجيه المستعمل ليقوم بتشخيص المشكلة.

## 4.2 سهولة الصيانة

لقد قلّصت تحديات خزن الطاقة وتوفيرها لمزيل الرجفان كثيراً باستعمال النبضة الثنائية الطور المنخفضة الطاقة. وبعية تغذية مزيل الرجفان (ForeRunner)، اختار فريق التصميم لدى الشركة (Heartstream) منظومة بطاريات تقوم على الليثيوم. وقد وفرت

تلك المنظومة بطاريات مديدة العمر ولا تحتاج إلى صيانة من حيث المبدأ، وتتصف بالوثوقية العالية، ويساوي حجمها ووزنها نسبة صغيرة من حجم ووزن البطارية القابلة للشحن. وفي ذلك الوقت، كان استعمال بطاريات الليثيوم في تزايد في عدد من التطبيقات الطبية وغير الطبية. وأحد الأمثلة الشهيرة والموثوقة لأماكن استعمالها هو منظم نبض القلب. واستُعملت البطاريات القائمة على الليثيوم أيضاً بكثرة في صناعة الكاميرات لأنها وفرت منبعاً غزيراً من الطاقة للضوء الومضي ولتصوير الأفلام المتطور ذي المحركات. الإنتاج الكمي لتلك البطاريات، لمصلحة صناعة الكاميرات، جعلها متوافرة بسهولة بتكلفة مقبولة<sup>(8)</sup>.

وجعلت بطاريات الليثيوم، مع الاختبار الذاتي المؤتمت، مزيل الرجفان (Fore-Runner) عديم الصيانة عملياً. وأُلغيت الحاجة إلى إعادة شحن البطاريات. وبعد وضع البطارية فيه، يُجرى اختبار ذاتي شامل تلقائي لها ولداراته الداخلية، ويتكرر ذلك يومياً. ويُجرى توليد نبضة داخلية فيه دورياً بغية التحقق من معيارته. وكانت كل علبه بطاريات قادرة على إبقاء الجهاز في حالة جهوزية مدة تزيد على السنة (أكثر من 100 صدمة). وعلى غرار منظومة إطفاء الحريق، زُوِّد الجهاز بمؤشر مرئي عن حالته يمكن تفحصه بنظرة خاطفة لضمان جاهزيته للاستعمال<sup>(8)</sup>.

## 5.2 سهولة التشغيل

في الماضي، كان على المسعفين الذين يعملون على إزالة الرجفان أن يتذكروا طريقة فعل ذلك، ومن ضمنها عدد الصدمات التي يجب تطبيقها قبل إيقاف عملية الإنعاش القلبي الرئوي، ومستوى الطاقة اللازم لكل صدمة. وكان الهدف من المنظومة الجديدة هو أتمتة الطريقة بحيث يمكن لعدد كبير من المستعملين أن يستعملوا الجهاز بعد شيء من التدريب. يُضاف إلى ذلك أن واجهة التواصل مع المستعمل يجب أن تكون بسيطة وبديوية بحيث يستطيع المستعمل التنقل بسهولة بين خطوات العملية لكي يقدم الصدمة الأولى في حال اللزوم. وبدأت البساطة وكأنها مفهوم واضح، إلا أن فريق العمل اكتشف سريعاً أن البساطة صعبة. ومن البداية، أصبح مفهوم الاختبار العملي مكوناً أساسياً من عملية التصميم الصناعي لدى الشركة Heartstream.

لقد طور فريق التصميم الصناعي عدة رموز، أو أيقونات، للتواصل بين الجهاز والمستعمل، اعتُبرت ابتكارات أساسية بالنسبة إلى عوامل الجسم البشري Human fac-tors. وطُوِّرت تلك الأيقونات ونُقِّحت من خلال عدة جولات من التصميم والاختبار

في عالم الواقع. وأحد أمثلة ذلك هو الأيقونة التي طُوِّرت للمساعدة على وضع وسادة القطب الكهربائي على نحو صحيح، وهي عملية تعتبر أصعب مرحلة من مراحل استعمال الـ AED. ففي حركة إبداعية، قرر فريق العمل وضع صور لعملية توضع الوسائد على وسائد القطب نفسها. وبعد اختبار عدة نماذج من الأيقونات، تم التوصل إلى التصميم الذي ما زال مستعملاً حتى الآن. فقد استند إلى فكرة مبدعة بوضع دائرة حول الوسادة التي سوف يجري توضعها ساعدت الناس عملياً على فهم فعل ذلك.

وقُدِّرَ اهتمام الفريق بالتصميم الصناعي عالياً وكوفئ بسخاء. ففي عام 1997، حصلت الشركة (Heartstream) على جائزتين متميزتين للتميز في التصميم الصناعي (IDEA) (Industrial Design Excellence Awards)، وذلك عن إنجازها الكبير في تصميم تكنولوجيا الـ AEDs. وحصل مزيل الرجفان (ForeRunner) على الجائزة الذهبية التي تُعتبر أعلى تقدير من IDEA في فئة المنتجات الطبية والعلمية، وجائزة فضية في فئة استقصاء التصميم. واعتبرته مجلة العلم الشعبي (Popular Science) أفضل المنتجات الجديدة في عدد آخر السنة، وأنه واحد من أعظم 100 إنجاز في العلم والتكنولوجيا. وكان من بين المرشحين النهائيين لجوائز عالم الحاسوب السمبثونيانية (Computerworld Smithsonian Awards)، وحاز على جائزة النقطة الحمراء الألمانية للتميز في التصميم (German Red Dot Award for High Design Excellence) (Peter S. Cohen) شركة Heartstream في كتابه قادة التكنولوجيا: كيف تبتكر أكثر شركات التكنولوجيا الأميركية المتقدمة التي هي أكثر ربحاً طريقها إلى النجاح (Technology Leaders: How America's Most Profitable High-Tech Companies Innovate Their Way to Success) واحدة من أكثر قادة التكنولوجيا ابتكاراً في أميركا.

وساعدت الجوائز، مع دراسات الاستعمال الناجح من قبل مسعفي الطوارئ غير المؤهلين، مثل رجال أمن الطيران والمضيفين الجويين، على استعراض سهولة استعمال<sup>(20)</sup> (ForeRunner)<sup>(21)</sup>. وبيّنت إحدى الدراسات المنشورة بوضوح سهولة استعماله، ولفتت انتباه الصحافة الشائعة إلى ذلك عندما ذكرت أن المرضين المدربين على استعمال الجهاز لم يكونوا أسرع كثيراً في استعماله من متعلمين حتى الصف السادس في سيناريو محاكاة لاستعماله من دون تدريب<sup>(22)</sup>.



## 6.2 صغير ومتين وخفيف الوزن

وصل وزن مزيلات الرجفان الخارجية المؤتمتة إلى نحو 10 كيلو غرام، وكانت ضخمة بحجم الآلة الكاتبة. لكن استعمال تكنولوجيا ومواد مبتكرة أدى إلى منتج متين بحجم كتاب ذي غلاف صلب ووزن يساوي 2 كيلو غرام فقط، وبذلك كان أخف مزيل خارجي مؤتمت للرجفان في ذلك الوقت. وبالنسبة إلى مسعفي الطوارئ الثقيلين فعلاً بالأجهزة، لم يُصِف هذا الجهاز، الذي يمكن وضعه في حيز صغير من سيارة الإسعاف المزدهمة، كثيراً إلى حملتها المنقولة إلى موقع الطوارئ، وهذا ما جعله أداة أكثر إغراء.

لقد صُمِّمَ ForeRunner بحيث يتحمل ظروفاً قاسية شديدة التنوع تُصادف عادة في عالم الطوارئ الواقعي خارج المستشفيات، ومنها الماء والطين والغبار والصدمات الشديدة. فقد وُضعت المكونات الإلكترونية في علبة من الكربونات المتعددة التي تتحمل الصدمات القوية، وجرى اختبارها على نحو مكثف. حتى إن الفريق ذهب بعيداً إلى درجة المرور عليه بواسطة عربة إطفاء، وبقي عاملاً.

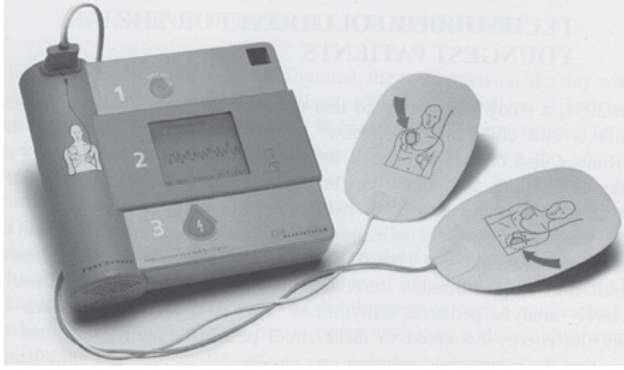
## 7.2 إطلاق مزيل الرجفان الخارجي المؤتمت ForeRunner

في 12 سبتمبر (أيلول) عام 1996، أطلقت الشركة Heartstream مزيل الرجفان الخارجي المؤتمت (ForeRunner) (الشكل 1-29). وخلال الـ48 ساعة التالية، التقطت جميع وسائل الإعلام الرئيسية في الولايات المتحدة تقريباً الخبر الذي وصل إلى أكثر من 100 مليون أمريكي. وبعدها بقليل، أعلنت الخطوط الجوية الأمريكية (American Airlines) قرارها تزويد أسطولها الجوي بهذا الجهاز. وولد هذا القرار غير المسبوق تغطية إعلامية واسعة أيضاً، حتى إنه شق طريقه إلى برنامج ديفيد ليرمان (David Letterman) الحوارية في إحدى الليالي المعروفة بـ استعراض آخر الليل مع ديفيد ليرمان (*The Late Show with David Letterman*). وأدت التغطية الإعلامية لإطلاق الجهاز، والمبيعات اللاحقة، وعمليات الإنقاذ الكثيرة في الولايات المتحدة، دوراً كبيراً في لفت انتباه الناس إلى توقف القلب المفاجئ، وإلى الحاجة إلى إزالة الرجفان في أسرع وقت. ولم يكن هذا الموضوع سابقاً مغطى من قبل وسائل الإعلام. وساعدت هذه اليقظة على اشتداد الاندفاع نحو استعمال الـAED.

## 8.2 المعيار الحقيقي للنجاح

بمرور أكثر من 500 ألف شخص عبر محطة القطارات المركزية (Grand Central Terminal) بنيويورك كل يوم، شعر فريق الطوارئ التابع لسكة الحديد الشمالية أنه،

نظراً إلى انتقاله إلى مواقع الطوارئ في المحطة بواسطة عربة كهربائية، فإن مزيل الرجفان الخارجي المؤتمت (ForeRunner) الخفيف الوزن والمتين يمكن أن يكون إضافة مرحباً بها إلى إجراءات الإسعافات الأولية لديه. وعندما حصل الفريق على الجهاز في 2 يوليو (تموز) عام 1997، لم يخطر ببال أعضائه أنهم سوف يستعملونه قريباً جداً.



الشكل 29-1: مزيل الرجفان الخارجي المؤتمت (ForeRunner) من الشركة Heartstream.

كان بوب آدمز (Bob Adams)، المحامي ذو الواحد وأربعين عاماً، رياضياً معافى لم يعاني من أي من أمراض القلب. وفي 3 يوليو عام 1997، كان على وشك الصعود إلى القطار في المحطة المركزية في طريقه إلى البيت عندما سقط على الأرض. وفي غضون أربع دقائق من بدء الإنعاش القلبي الرئوي واستعمال الجهاز الجديد، تمكّن المسعفون من إعادة النبض الطبيعي إلى قلب بوب، الذي استعاد وعيه. ونُقل بوب إلى المستشفى المحلي حيث تعافى كلياً.

وذهب بوب مع زوجته وأطفاله الثلاثة إلى الشركة (Heartstream) في شهر ديسمبر (كانون الأول) التالي لحضور حفلة عطلتها السنوية. وقال بوب حينئذ لفريق العمل: «أنا حي اليوم لسببين، هما التكنولوجيا والناس الذين أتوا لمساعدتي». وكانت زيارة بوب بداية لِعُرف جديد ما زال مستمراً حتى الآن لقدوم الناجين إلى الشركة لمشاركتها في حكاياتها التي لا تُصدّق. فكل حكاية تلهم فريق العمل وتؤكد التزامه وتطوير وتصميم مزيلات رجفان وكأن حياة الناس الذين يجبونهم تعتمد عليها.

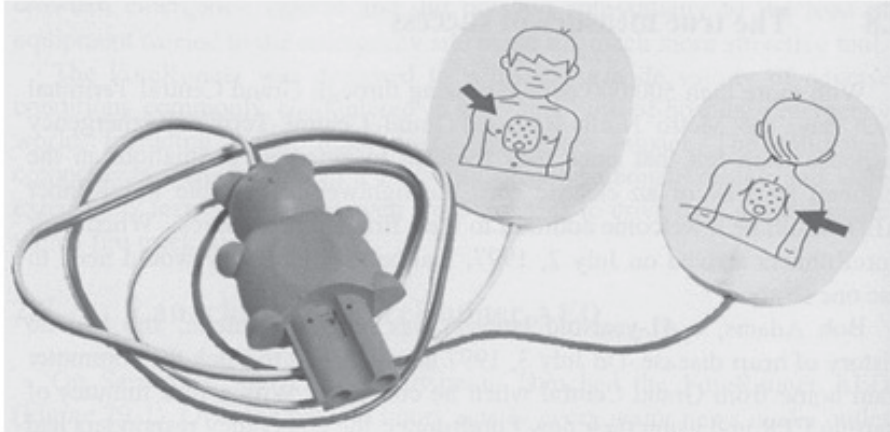
### 3. حلول تكنولوجية لصغار السن من المرضى

في عام 2001، نُشرت دراسة أكدت الحاجة إلى معالجة رُضع وأطفال بمزيل رجفان

خارجي مؤتمت<sup>(23)</sup>. فسابقاً كان قد أُجيز استعمال مزيلات الرجفان ، ومنها ForeRun-ner، للأشخاص الذين تزيد أعمارهم على 8 سنوات، أو تزيد أوزانهم على 25 كيلو غراما. إلا أن ثمة ما يُقدَّر بـ 5-7 آلاف طفل يموتون سنوياً من توقف القلب المفاجئ من دون ظهور أعراض مسبقة عليهم<sup>(24)</sup>.

وواجه فريق العمل عدة صعوبات عندما قرر تطوير حل لمعالجة الرُّضَع والأطفال. فقد كان عليه تأكيد أن خوارزمية التحليل في FR2 (وهو الجيل التالي لـ ForeRun-ner، وقد ظهر في عام 2000) تستطيع تحليل اضطرابات النبض لدى الأطفال على نحو صحيح. وما وجب عليه فعله هو تحديد كيفية تقليص الطاقة المقدمة إلى أولئك المرضى الصغار. وأخيراً، كان عليه أيضاً ضمان أن حلول الرُّضَع والأطفال سهلة الاستعمال ولا تُعقِّد إزالة الرجفان لدى البالغين.

وفي شهر مايو (أيار) عام 2001، أوضحت فيليبس أول مصنع يحصل على موافقة إدارة الغذاء والدواء الأميركية على استعمال مزيل رجفان خارجي مؤتمت للرُّضَع والأطفال تحت سن الثامنة (الشكل 2-29). ووُضعت براءة الاختراع، التي منحت عن عملية تحميد طاقة إزالة الرجفان إلى مستوى ملائم للأطفال، في الاستخدام العام لتمكين مصنِّعين آخرين من تطوير حلول لمزيلات رجفان للأطفال. وثمة حتى الآن أربعة مصنِّعين لمزيلات رجفان خارجية مؤتمتة يستعملون هذه التكنولوجيا لتطوير وسائل خاصة بالرُّضَع والأطفال لمزيلات الرجفان الخاصة بهم.



الشكل 2-29: وسائل من فيليبس للرُّضَع والأطفال.

#### 4. جلب مزيلات الرجفان إلى المنزل

منذ تأسيس الشركة Heartstream، استشرّف فريق العمل يوماً سوف تصبح فيه مزيلات الرجفان شائعة ككفّاية الحريق. فقد أدرك منذ مدة طويلة أن معظم حالات توقف القلب المفاجئ تحصل في المنزل. ويضع كثير من التقديرات نسبة تلك الحالات بالقرب من (25) % 80. وبعد القبول المتزايد للـ AEDs على الطائرات وفي المطارات وأماكن العمل وغيرها، كان المنزل هو الموقع التالي.

لقد كان استعمال مزيلات الرجفان في المنازل أكثر من مجرد فرصة تسويقية. فمزيل الرجفان المنزلي يمثل أول منتج في تاريخ المنتجات الطبية يُستعمل للإنقاذ من الموت. وقد جرى تعليبه للاستعمال الواسع النطاق. إن تطوير هذا النوع من المنتجات يجب أن يؤخذ بجديّة ومسؤولية بغية تقديم أجهزة تعزّز فعلاً الاستعمال الواسع من قبل المستفيدين.

وقد وفرت المنصة التكنولوجية التي استعملت في ForeRunner و FR2، وثبتت فعاليتها في مليارات الساعات من الخدمة الحقلية، البنيان الأساسي لمزيلات الرجفان المنزلية الذي اشتمل على منظومة نبضة سمّارت الشائبة الطور المنخفضة الطاقة، ومنظومة تحليل سمّارت، ومنظومات كشف التشوهات المصنّعة، وتكنولوجيا البطاريات، والاختبار الذاتي المؤتمت. فهذه التكنولوجيات تلي متطلبات الأمان والثوقية. وقد ثبتت سهولة استعمال ForeRunner في الميدان، إلا أن مستعمليه كانوا في المقام الأول من أفراد الإسعاف الأولي المدربين الذين تقع على عاتقهم مسؤولية الإسعاف عادة. وأدرك فريق العمل أن مفتاح مزيل الرجفان المنزلي يكمن في محددات الجسم البشري، لأنه يجب أن يكون من السهل لأي شخص استعماله عملياً في حالة الطوارئ.

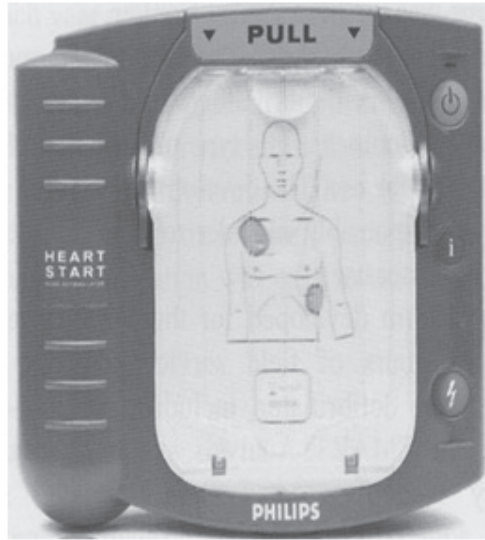
وقد صُرفت أُلوف الساعات على دراسة الطريقة التي يستعمل بها الناس الـ AEDs، وذلك بغية فهم خطوة التطوير التالية لمزيل رجفان مثالي يُستعمل على نطاق واسع من وجهة النظر ذات الصلة بعوامل الجسم البشري. وأتبع فريق التصميم الصناعي مرة أخرى عملية تصميم تكرارية لتطوير مزيل الرجفان المنزلي (HeartStart) الذي أنتجته فيليبس. واختُبرت مراحل تطوير الجهاز عملياً بواسطة مستعملين محددين في المكتبات والأسواق التجارية ودور العجزة، وكان للنتائج تأثير كبير في عملية التصميم.

#### 1.4 إطلاق أول مزيل رجفان منزلي

في شهر نوفمبر (تشرين الثاني) من عام 2002، أعلنت موافقة إدارة الغذاء والدواء

الأميركية على استعمال مزيل الرجفان المنزلي (HeartStart) الذي أنتجته فيليبس (الشكل 29-3). وكان أول مزيل رجفان من الجيل الجديد يُصمَّم خصيصاً للمنزل. ولاقى ظهوره اهتماماً إعلامياً واسعاً، واستحوذ على 500 مليون تقرير من وسائل الإعلام خلال بضعة الأسابيع الأولى بعد إطلاقه، ومنها برامج تلفزيونية شهيرة. وكانت تلك التعليقات التي ظهرت على الملأ مؤشراً هاماً إلى أن مزيل الرجفان قد اخترق الثقافة الأمريكية في خطوة مفتاحية نحو قبول هذه التكنولوجيا الجديدة في حياة الناس اليومية.

لقد قُدرت الإنجازات التكنولوجية لفريق التصميم لدى Heartstream بجوائز تصميم عديدة منها جائزة أفضل منتج لعام 2003 من مجلة *BusinessWeek/USA To-day*، والجائزة الذهبية للتميز في التصميم الصناعي لعام 2003 من *BusinessWeek*، وجائزة التميز في التصميم الطبي لعام 2003. يُضاف إلى ذلك أن مجلة العلم الشعبي اعتبرت مزيل الرجفان المنزلي (HeartStart) أفضل المستجدات.



الشكل 29-3: مزيل الرجفان المنزلي HeartStart من فيليبس.

#### 2.4 جعل توافر HeartStart على نطاق واسع حقيقة

وفي حين أن مزيل الرجفان المنزلي (HeartStart) لاقى القليل من المعارضة العلنية من المجتمع الطبي، إلا أنه لم يُعتمد بسهولة. فلكي يشتري الشخص جهازاً، كان عليه

الحصول على وصفة من طبيبه. والوصفة نفسها وضعت الأطباء في وضع محرج.

فمن المستحيل عملياً أن يتنبأ الطبيب بمن سوف يعاني من توقف قلب مفاجئ، ومتى سوف يحصل ذلك، ومن سوف يكون موجوداً لكي يستعمل مزيل الرجفان. لمن كان الطبيب يكتب الوصفة؟

وشرعت فيليبس بنقاشات مع إدارة الغذاء والدواء الأمريكية بخصوص إلغاء الوصفة في عام 1999. وفي البداية، جوبهت الفكرة بالارتياب. لكن فيليبس اعتقدت جازمة أنه من دون إلغاء الوصفة فإن انتشار مزيل الرجفان على نطاق واسع سوف يكون محدوداً. ويمكن لتلك القيود أن تستمر بالحد من اختيار الأمريكيين أن يكونوا مستعدين لمواجهة الطوارئ المتمثلة بتوقف القلب المفاجئ المهدد للحياة.

وعملت فيليبس مع إدارة الغذاء والدواء الأمريكية طوال سنوات لفهم متطلبات شراء مزيل الرجفان من دون وصفة. وبغية الحصول على الموافقة على البيع من دون وصفة، كان على فيليبس أن تبين أن للجهاز تاريخ راسخ من الاستعمال الآمن، وأنه يمكن أن يُستعمل بأمان للأغراض المصمم لها بناء على تعليمات استعماله فقط.

ففيما يخص إثبات تاريخ استعمال الجهاز الآمن، اعتمدت فيليبس على بيانات الأداء الميدانية الهائلة التي جمعت منذ إطلاق الـ ForeRunner في عام 1996. فأثناء تلك المدة، راکمت الـ AEDs سجل أداء مؤثر هائل. وأجرت فيليبس أيضاً دراستين لاستعراض أنه يمكن استعمال مزيل الرجفان المنزلي (HeartStart) بأمان للأغراض المصمم لها اعتماداً على تعليمات استعماله فقط.

وفي سبتمبر عام 2004، وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على اقتناء HeartStart بوصفه مزيل الرجفان الأول والوحيد المتوافر من دون وصفة. وكانت لحظة تاريخية في حركة الـ AEDs. فقد ألغت هذه الحركة واحداً من أكبر العوائق في وجه استعمال HeartStart الواسع النطاق، وكانت خطوة هامة في المساعدة على جعله أسهل توافراً للاستعمال المنزلي حيث تحصل معظم حوادث توقف القلب المفاجئ. ووُلد هذا الخبر مرة أخرى تغطية إعلامية واسعة، واعتبرته مجلة فورتن أفضل منتجات العام.

وبإلغاء الوصفة، غدت فيليبس قادرة على السعي إلى توزيع HeartStart تجارياً. وأصبح الجهاز متوافراً لدى عدة موزعين رئيسيين لتجارة المفرق من مثل Amazon.com، و Drugstore.com و Staples.com و CVS.com، و Sam's Club. وكانت

مسارات التوزيع الجديدة تلك خطوة هامة على طريق إضفاء الجدوى على كون الجهاز حلاً لمشكلة توقف القلب المفاجئ، وجعله أوسع انتشاراً.

## 5. نظرة إلى المستقبل

أدى البحث الذي أجري لدى فيليبس دوراً حاسماً في المساعدة على جعل إزالة الرجفان علاجاً فعالاً. فقد قاد إلى تغييرات هامة في طرائق إزالة الرجفان، وإلى اعتماد شكل نبضات أكثر فعالية عند كل المصنعين، وحلول لصغار السن من المرضى. والشركة تخطط للبقاء في مقدمة بحوث الإسعاف، والاستمرار في تقديم إسهامات تدفع الصناعة الطبية إلى الأمام.

وتخطط فيليبس أيضاً للحفاظ على دورها القيادي في تطوير حلول تكنولوجية مبتكرة لمعالجة توقف القلب المفاجئ، لأنه إلى أن يصبح الجميع ضمن حدود بضعة دقائق من مزيل الرجفان، سوف تبقى ثمة حاجة إلى تكنولوجيا تساعد على زيادة إمكان الوصول إليه. وسوف يشتمل هذا أيضاً على تطوير حلول لمرضى لا يجدون من يسعفهم، أو يحصل تأخير في إزالة الرجفان لديهم، أو تكون ثمة حاجة إلى تقديم إنعاش قلبي رئوي لهم. ونحن نتطلع أيضاً إلى ما هو أكثر من معالجة توقف القلب المفاجئ. فنتيجة لشيخوخة جيل ما بعد الحرب العالمية الثانية، ثمة حاجة ملحة إلى تكنولوجيا تتوجه إلى حيزٍ واسع من الأمراض القلبية. وإحدى تلك التكنولوجيات التي في قيد التطوير، تزيد من خبرتنا المشهورة عالمياً في الإلكترونيات القابلة للارتداء، وفقاً لما ورد في الفصل 28. فالعلماء يطورون منظومة مراقبة لاسلكية قابلة للارتداء تحذر المرضى الذين يعانون من مشكلات صحية، وتساعد الأطباء على تشخيص ومراقبة أحوال المرضى الخطرة، وتنبه خدمات الإسعاف آلياً في حالة الأحداث المرضية الحادة. ويجري تصميم هذه التكنولوجيا بحيث تكون مخفية ضمن المحيط حيث يمكن أن تعمل دون انقطاع لتحسين جودة الحياة والعناية الصحية الشخصية.

## المراجع

1. World Health Organization, Cardiovascular disease: prevention and control (May 31, 2005); <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/cvd/en/>.
2. American Heart Association, Heart Disease and Stroke Statistics-2005 Update (American Heart Association, Dallas, 2004).

3. S. Sans et al., The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe, *Eur Heart J* 18, 1231-1248 (1997).
4. National Center for Health Statistics, National Vital Statistics Report. Hyattsville, Maryland, *Public Health Service* 48 (11), (2000).
5. FEMA/United States Fire Administration, *A Profile of Fire in the United States 1989-1998*, 12<sup>th</sup> ed. (1999).
6. American Heart Association, *2002 Heart and Stroke Statistical Update* (American Heart Association, Dallas, 2001).
7. J. E. Brodey, So many die needlessly: Broken cardiac rescue chain, p. 8 sec. B, *New York Times*, March 30 (1994).
8. C. Morgan, Advances in AED technology, *JEMS* 22 (1), 12-15 (1997).
9. R. A. Winkle et al., Improved low energy defibrillation efficacy in man with the use of biphasic truncated exponential waveform, *Am Heart J* 117 (1), 122-127 (1997).
10. G. H. Bardy et al., A prospective randomized evaluation of biphasic versus monophasic waveform pulses on defibrillation efficacy in humans, *JACC* 14 (3), 728-733 (1989).
11. B. Gliner et al., Transthoracic defibrillation of swine with monophasic and biphasic waveforms, *Circulation* 92, 1634-1643 (1995).
12. G. H. Bardy et al., Truncated biphasic pulses for transthoracic defibrillation, *Circulation* 91, 1768-1774 (1995).
13. G. H. Bardy et al., Multicenter comparison of truncated biphasic shocks and standard damped sine wave monophasic shocks for transthoracic ventricular defibrillation, *Circulation* 94, 2507-2514 (1996).
14. J. Poole et al., Low-energy impedance-compensating biphasic waveforms terminate ventricular fibrillation at high rates in victims of out-of-hospital cardiac arrest, *J Clin Electrophysiology* 8, 1373-1385 (1997).
15. B. Gliner et al., Treatment of out-of-hospital cardiac arrest with



a low-energy impedance-compensating biphasic waveform automatic external defibrillator, *Biomed Instrum Technol* 32, 631-644 (1998).

16. T. Schneider et al., Multicenter, randomized, controlled trial of 150-J biphasic shocks compared with 200- to 360-J monophasic shocks in the resuscitation of out-of-hospital cardiac arrest victims, *Circulation* 102, 1780-1787 (2000).

17. R. D. White et al., Patient outcomes following defibrillation with a low energy biphasic truncated exponential waveform in out-of-hospital cardiac arrest, *Resuscitation* 49, 9-14 (2001).

18. Capucci et al., Tripling survival from sudden cardiac arrest via early defibrillation without traditional education in cardiopulmonary resuscitation, *Circulation* 106, 1065-1070 (2002).

19. R. D. White, Early out-of-hospital experience with an impedance-compensating low-energy biphasic waveform automatic external defibrillator, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 1, 203-208 (1997).

20. S. Caffrey et al., Public use of automated external defibrillators, *N Engl J Med* 347, 1242-1247 (2002).

21. R. L. Page et al., Use of automated external defibrillators by a U. S. airline, *N Engl J Med* 343, 1210-1216 (2000).

22. J. E. Gundry et al., Comparison of naive sixth grade children with trained professionals in the use of an automated external defibrillator, *Circulation* 100, 1703-1707 (1999).

23. D. Atkins et al., Resuscitation science of pediatrics, *Ann Emerg Med* 37, 41-48 (2001).

24. W. Tang et al., Pediatric fixed energy biphasic waveform defibrillation using a standard AED and special pediatric electrodes, *Supplement to Circulation* 102 (18) II, 437 (2000).

25. P. E. Litwin et al., The location of collapse and its effect on survival from cardiac arrest, *Ann Emerg Med* 16,787-791 (1987).

# الفصل الثلاثون

## حلول لمراقبة المريض عن بعد

### نحو إدارة شؤون المريض عن بعد

ديفيد سايمونز<sup>1</sup>، تاداشي إيغامي<sup>2</sup>، جيف بيرّي<sup>2</sup>

<sup>1</sup>شركة بحوث فيليبس، آيندهوفن، هولندا

<sup>2</sup>شركة منظومات فيليبس الطبية، ميلبيتاس، كاليفورنيا، الولايات المتحدة

David Simons<sup>1</sup>, Tadashi Egami<sup>2</sup>, and Jeff Perry<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Philips Research, Eindhoven, The Netherlands;*

<sup>2</sup>*Philips Medical Systems, Milpitas, CA, USA*

## ملخص

نناقش في هذا الفصل مراقبة المريض عن بعد، من حيث النطاق والتطبيقات والمزايا والعوائق والحلول المتوافرة. وسوف نقدم أيضاً إدارة شؤون المريض عن بعد بوصفها وسيلة تمكّن من مزيد من التطوير لنماذج رعاية أفضل، إضافة إلى أمثلة عن أنشطة فيليبس في هذا الحيز، في الحاضر والمستقبل.

## 1. تقديم

اتسع تقديم الرعاية الصحية خلال العقد الماضي تدريجياً، من الرعاية الصارمة في المؤسسات الطبية، إلى الرعاية الخارجية والمنزلية. وتشتمل الرعاية الخارجية التقليدية على زيارة المرضى للمستشفيات والعيادات ومكاتب الأطباء للتشخيص أو المعالجة من دون

الإقامة ليلاً فيها. وتتضمن الرعاية المنزلية عادة زيارات منزلية دورية، من قبل ممرضة أو مقدم رعاية صحية آخر، بهدف المراقبة والمعالجة السريعة للمصابين بأمراض مزمنة، أو لأولئك الذين أجروا عمليات جراحية. وقد تتطلب خدمات الرعاية المنزلية من المرضى الاحتفاظ بسجل تفصيلي عن حالتهم الصحية وحميتهم لتسهيل إجراءات الرعاية.

وقد مكّن التقدم في الاتصالات وتكنولوجيا المعلومات من تقديم خدمات الرعاية الصحية عن بعد في أي مكان خارج العيادات. وتشتمل تلك الخدمات الصحية عن بعد على اتصالات مرئية ومسموعة في الزمن الحقيقي، وعلى تبادل فوري للصور الرقمية والمعلومات الطبية بين المرضى ومقدمي الرعاية عن بعد. ووفقاً لتعريفنا، تتضمن خدمات الرعاية الصحية عن بعد الخدمات الجزئية الآتية: الاستطاب عن بعد، والرعاية المنزلية عن بعد، ومراقبة المريض عن بعد.

ويُستعمل الاستطاب عن بعد لتوفير طبابة استشارية وتشخيصية للمرضى عن بعد، بدلاً من اللقاء المباشر وجهاً لوجه، مثلاً عندما يكون المرضى بعيدين جداً، أو عندما يكون ثمة طلب شديد لخدمات الاختصاصيين.

والرعاية المنزلية عن بعد هي توفير الرعاية البعيدة للمسنين والأشخاص المعرضين للمخاطر، وطمأنتهم لتمكينهم من البقاء مقيمين في بيوتهم من خلال مجموعة من البيانات ذات الصلة بأحوالهم، وباستعمال وسائل الاتصالات المرئية والمسموعة.

أما مراقبة المريض عن بعد، أو المراقبة المنزلية عن بعد، فتتضمن جمع بيانات فيزيولوجية وأخرى عن أحوال المريض ضمن بيئته باستعمال تجهيزات طبية وبرمجيات ومحسّات بيئية مختارة. وتُنقل تلك البيانات إلى مقدم الرعاية البعيد، إما في الزمن الحقيقي أو على نحو متقطع، بغية مراجعتها وإجراء المداخلة.

وحلول مراقبة المريض عن بعد، وتوسّعاتها المستقبلية لتشتمل على إدارة المريض عن بعد (Remote Patient Management) (RPM)، هي موضوع هذا الفصل.

## 2. مراقبة المريض عن بعد

يقف وراء نشر مراقبة المريض عن بعد مصدران رئيسيان مثيران للاهتمام هما: تقليص التكلفة الكلية لرعاية المرضى من ذوي الظروف التي تقتضي إدخالهم إلى المستشفى، وتحسين فعالية الرعاية مقارنة بنماذج الاعتماد على ممرضات ينتقلن إلى أماكن الإقامة للعناية بالمرضى.

لقد نُشرت مراقبة المريض عن بعد مبدئياً حتى الآن في إطار إدارة المرض (Dis-ease Management). وإدارة المرض هي عملية منهجية لإدارة رعاية المرضى المصابين بأمراض معينة أو ضمن ظروف محددة خاصة الظروف المزمنة، وذلك ضمن طيف من الخدمات الخارجية والداخلية والملحقة. ومن مزايا إدارة المرض تقليص النوبات الحادة، وتقليل الحاجة إلى دخول المستشفيات، وتقليص الاختلافات في الرعاية، وتحسين النتائج الصحية، وتخفيض التكاليف الكلية.

ويمكن لإدارة المرض أن تتضمن تحسين الجودة المستمر أو إجراءات تحسين إدارية أخرى. ويمكن أن تشمل أيضاً على تدريب دوري على اتباع التعليمات العملية، وعلى إجراء قياسات وتقديم النتائج إلى الأطباء، ومراجعة الإجراءات وفقاً للحاجة.

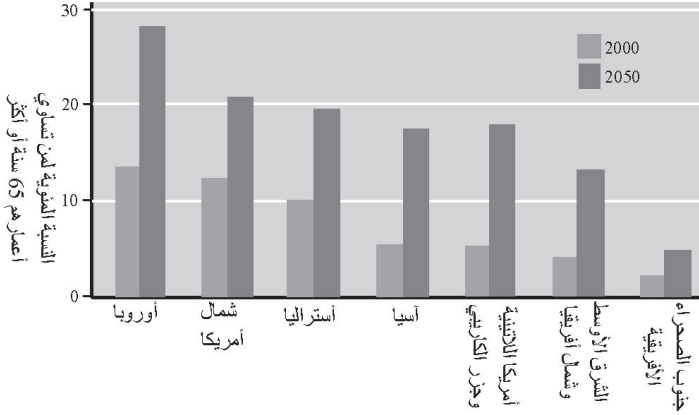
ويحصل الاستعمال الرئيسي لإدارة المرض في حالة الأمراض المزمنة. ويتضمن الجدول 1-30 أعلى تسعة أمراض مكلفة في الولايات المتحدة في عام<sup>(1)</sup> 2005. ويلاحظ فيه أن تكاليف الأمراض المزمنة تمثل جزءاً هاماً من التكاليف الكلية، وأن انتشارها في توسع. ويلاحظ أيضاً أن البدانة تمثل عامل مخاطر لكثير من الأمراض ذات التكلفة العالية.

الجدول 1-30: أعلى تسعة أمراض مكلفة في الولايات المتحدة.

المرتبة	المرض	التكلفة السنوية (مليار دولار)	عدد المرضى (مليون)
#1	أمراض قلب*	68	20
#2	جروح وكسور	56	36
#3	وكدمات	48	11
#4	سرطان*	48	31
#5	أمراض عقلية	45	50
#6	علل تنفسية*	33	37
#7	ارتفاع ضغط الدم*	32	23
#8	التهاب واضطرابات	28	14
#9	مفاصل* داء السكري* مشكلات الظهر	23	18

\* تمثل زيادة الوزن عامل مخاطرة [لهذه الأمراض] (ثمة مليار شخص في العالم بوزن زائد).

وما يفاقم هذه المشكلة أن الأمراض المزمنة تصيب المسنين خصوصاً. وفي السنوات القادمة، فإن ما يسمى «موجة الشيخوخة» (الشكل 1-30) سوف تضخم المشكلة إذا لم يُعثر على حلول لتقليل حصول الأمراض أو تكاليفها.



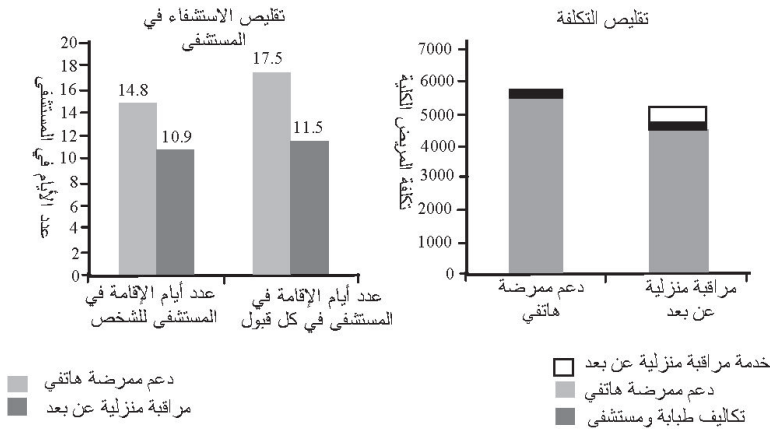
الشكل 1-30: نسب الذين تساوي أعمارهم 65 سنة أو أكثر تبعاً للمناطق في عامي 2000 و 2050 (توقعات). المصدر: المكتب الأمريكي للإحصاء (2000).

ومع أن من المحتمل أن يستفيد جميع المصابين بهذه الأمراض العالية التكلفة من بعض الدعم الإضافي في المنزل، فإن حلول مراقبة المريض عن بعد لا تُطبَّق الآن على إدارة جميع هذه الأمراض. ولكي تكون هذه التكنولوجيا فعالة، يجب تفصيلها خصيصاً لعملية العناية بالمرضى وجعلها مقبولة لدى مجموعة العناية بالمريض. ويجب تقديمها أيضاً بتكلفة تمكّن الهيئة المقدمة للرعاية من تسويق الاستثمار في تلك التكنولوجيا. واليوم، تستعمل غالبية برامج إدارة المرضى حلول الـ RPM بشكل رئيسي في إدارة أمراض القلب (فشل القلب الاحتقاني، مرض القلب التاجي)، ومرض السكري، وأمراض الرئة (داء الانسداد الرئوي المزمن، الربو)، وذلك بدءاً بأكثرها حرجاً.

وفي الآونة الأخيرة، ظهرت للـ RPM تطبيقات جديدة في حيز التأهيل فيما بعد الحدث (بعد جراحة قلبية مثلاً)، والمراقبة التشخيصية (للحوادث القلبية)، وإدارة البدانة وزيادة الوزن، والعناية بالمسنين.

إن مزايا الـRPM كثيرة، ويمكن تجميعها على شكل مزايا اقتصادية للمسؤولين عن الشؤون المالية، ومزايا تشغيلية لمقدمي الرعاية، ومزايا جودة الحياة للمرضى. وقد سبق أن بيّن عدد من الدراسات تحقيق تخفيضات هائلة في التكاليف الأساسية لدى هيئات الرعاية الصحية من خلال تكنولوجيا الـRPM، أدت إلى نتائج مالية إيجابية.

وعلى وجه الخصوص، بيّنت الدراسة<sup>(2)</sup> TEN-HMS، التي موّلها الاتحاد الأوروبي، تحقيق خفض مقداره 10% في تكلفة المتابعة من قبل الممرضات، مع عائدات استثمار تساوي 2.1 حين مقارنة تقليصات التكلفة التراكمية للمريض برسوم البرنامج الإضافية. وفي تلك الدراسة الخاصة بمرضى فشل القلب، كان التقليل النسبي، المساوي لـ 26% من عدد أيام الإقامة في المستشفى للمريض الواحد، هو الدافع وراء التخفيضات المالية والتحسينات في مستوى المعيشة (الشكل 2-30). وأظهرت دراسات أخرى تقليصاً في الدخول إلى غرفة الطوارئ المكلفة، وفي عدد زيارات الممرضات المنزلية الضرورية<sup>(3)</sup>. وتوافر مراقبة الإشارات الحيوية من خلال حلول الـRPM والمتابعة آليات إنذار مبكر فعالة للعاملين في الرعاية الصحية للاعتناء بحالة المريض المتغيرة، ودرء دخوله المستشفى العالي التكلفة. وعلى سبيل المثال، بمتابعة تغيرات وزن المريض مع الزمن، يكتشف الطبيب حصول تراكم للسوائل في جسم مريض فشل القلب، ويتابع حالته بغية القيام بالتغيرات الضرورية لإجراءات العناية به.



الشكل 2-30: نشر المراقبة المنزلية عن بعد لمرضى فشل القلب قلّص كلا من عدد أيام الإقامة في المستشفى (تحسين جودة الحياة) وتكلفة الرعاية الكلية (انظر كليلاند (Cleland) وزملاؤه<sup>(2)</sup>).

وتعالج مراقبة المريض عن بعد أيضاً الاحتياجات التشغيلية الأساسية للعاملين في الرعاية الصحية. فقد أشارت مقالة أخيرة نشرها مركز جامعة ديوك الطبي إلى أنه ليس ثمة من وقت كافٍ للأطباء في اليوم في الولايات المتحدة لتلبية متطلبات المعالجة لجميع مرضاهم المصابين بعلل مزمنة<sup>(4)</sup>. إن مراقبة المريض عن بعد تحقق إدارة الأشخاص بفعالية وكفاءة من خلال المراقبة المؤتمتة والثقيف المستمر في حيز القواعد القائمة على الدليل لإدارة المرضى بغية درء دخولهم المستشفى. ولا يقتصر ذلك على وصول هيئة إدارة المرض مع عدد معين من الموارد البشرية إلى عدد أكبر من الأفراد، بل تتحسن جودة الرعاية أيضاً من خلال المعايير. وهذا هام على وجه الخصوص بسبب النقص على مستوى العالم في أعداد الممرضات المؤهلات اللواتي كن عادة نقطة التماس الرئيسية مع المريض لتقديم خدمة إدارة المرض.

أخيراً، توافر الـRPM مزايا كبيرة للمريض من ناحية جودة الحياة. فقد قال المرضى أنهم يشعرون بطمأنينة أكبر مع هذا النوع من العناية (88% من مرضى المراقبة عن بعد في دراسة TEN-HMA قالوا أنهم يشعرون بالأمان أو بأمان أكبر عندما خضعوا لهذا البرنامج). ويُقدَّر المرضى ومقدمي الرعاية توفير الدعم المستمر خارج المستشفى أو عيادة الطبيب الذي جنبهم دخول المستشفيات وتفاهم أوضاعهم. إن حلول الـRPM لا تزيد من وعي المريض وتحفيزه على السلوك الصحي فحسب، بل تزيد أيضاً من ثقته بإدارة شؤونه.

إلا أن مجموعة من العوائق منعت النشر الواسع النطاق لحلول الـRPM. ويمكن تقسيم تلك العوائق إلى تشريعية ومالية وثقافية وتقنية.

فمن الناحية التشريعية، يمكن لطيف واسع من الهيئات والمعايير أن تحكم نشر تكنولوجيا الـRPM. ومن تلك الهيئات في الولايات المتحدة إدارة الدواء والغذاء، ولجنة الاتصالات الاتحادية. ومن التشريعات ذات الصلة قانون انتقال واحتساب التأمين الصحي (Healthcare Insurance Portability and Accountability Act)، الذي عمّمته وزارة الصحة والخدمات الإنسانية. ويحكم القانون المذكور متطلبات أمن وخصوصية معلومات المريض الصحية من قبل الهيئات التي تدير تلك المعلومات.

وفي أوروبا، ثمة تشريعات وهيئات مماثلة على مستوى كل من الاتحاد الأوروبي (قانون الأجهزة الطبية، مثلاً) وعلى المستوى الوطني والمحلي (تشريعات الحيز الترددي اللاسلكي، وتشريعات الأمن والخصوصية، على سبيل المثال). ونتيجة لذلك قد يكون

تطوير الحلول التي يمكن نشرها عالمياً مهمة معقدة، ولا يمكن تحقيقه عملياً إلا من قبل بضعة شركات تمتلك الموارد والمعرفة للغوص على نحو مجدٍ اقتصادياً في خضم هذه الشبكة من المتطلبات والتشريعات.

وثمة عوائق مالية أمام نشر الـ RPM على نطاق واسع أيضاً. وأولها وأهمها هو عدم وجود نماذج تعويضات مالية مقبولة على نطاق شامل لدعم رعاية المريض عن بعد. يوفر نموذج التأمين الصحي المعهود تعويضاً لمحتري العمل الصحي عن طيف واسع من الخدمات المتنوعة التي تقدمها المستشفيات والعيادات ومكاتب الأطباء. إلا أن هذه الطرائق توافر تعويضات مالية قليلة عن الرعاية المقدمة في منزل المريض أو من خلال التفاعل عن بعد أو حاسوبياً مع المريض.

والنتيجة هي أن الـ RPM تعاني غالباً من عقبتين مائيتين. الأولى هي العقبة المباشرة أمام التعويض عن الخدمات المقدمة. والثانية، التي هي أكثر خبثاً، التمييز السلبي المالي تجاه الإدارة عن بعد، لأن الـ RPM تقلص الحاجة إلى الخدمات الصحية المباشرة وجهاً لوجه، وتقلص معها عائدات تلك الخدمات.

وفي المقابل، فإن هذا التمييز السلبي المالي يعقد العائق الثقافي، الذي تنطوي عليه منظومة الرعاية الصحية القائمة، في وجه توفير رعاية مستمرة عن بعد. لقد غدت منظومات الرعاية الصحية الغربية عالية الكفاءة في توفير رعاية دقيقة وطارئة. وقد طوّرت الهيئات والمنظمات المحترفة المعنية طرائق لتحسين نماذج الممارسة تلك. لكن من ناحية أخرى، يمكن لتلك الهيئات أن تقاوم أو تعيق تطور نماذج الرعاية المنافسة أو غير الحليفة.

أخيراً، ثمة بعض العوائق التقنية في وجه التطوير المجدي اقتصادياً والنشر الواسع النطاق لحلول الـ RPM. وثمة مقولة متداولة في مجتمع المعلوماتية الطبية مفادها أن الشيء الرائع في المعايير هو أن ثمة الكثير منها. ومع أن العاملين في الحيز الصحي يُدركون بوضوح قيمة معايرة واجهات التواصل، فإن الافتقار إلى هيئات قوية لصياغة جميع المعايير (أو الافتقار إلى معايير للصناعة واقعية) مكّن من انتشار معايير متنافسة لنفس الغرض. والنتيجة هي أن تطوير أجهزة وخدمات متوافقة للعمل فيما بينها أصبح غير ممكن في الرعاية الصحية اليوم.

وتؤثر قضايا الأمن أيضاً في تطوير تكنولوجيا الـ RPM. وما زال الذين يرسمون السياسات الأمنية مستمرين في الاجتهاد لتحديد الإجراءات والتشريعات والعقوبات الملائمة للحفاظ على معلومات الرعاية الصحية. وقد أدت التطورات الهائلة التي



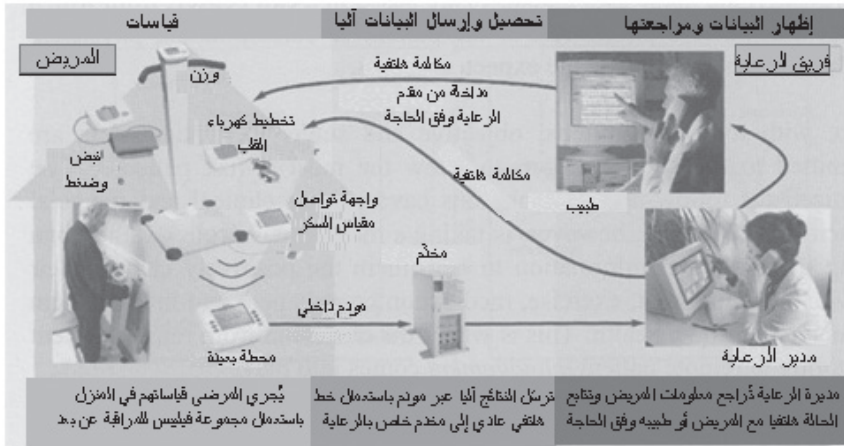
حصلت في هذا الحيز خلال السنوات القليلة الماضية إلى تغيرات تجعل معلومات الرعاية الصحية أكثر أمناً من أي وقت مضى. إلا أنه قد تبين أن وتيرة التغير السريع، واستمرار وجود تكنولوجيايات موروثه غير قابلة للتحديث بآخر المستجدات التقنية، ينطويان على صعوبات لكثير من بائعي تكنولوجيا الرعاية الصحية وزبائنها.

إلا أننا مقتنعون بأن من الممكن إزالة العوائق من وجه الـ RPM، وبأن مزاياها سوف تبتغ مؤدية إلى انتشار واسع لها.

### 3. حلول مراقبة المريض عن بعد

توجد حلول كثيرة للـ RPM اليوم في الأسواق، لكنها متفرقة جداً. وثمة لدى الكثير من اللاعبين حلولهم الخاصة بهم وإمكاناتهم الفردية على امتداد سلسلة القيمة (Value Chain).

يتألف أحد الحلول الشائعة للمراقبة عن بعد من المكونات التالية (الشكل 3-30):



الشكل 3-30: حل للمراقبة المنزلية عن بعد من خدمات فيليبس للمراقبة عن بعد Philips Tele-monitoring Services.

1. أجهزة قياس طبية لقياس الإشارات الحيوية مثل الوزن وضغط الدم ومستوى السكر في الدم والنبض وإشارة كهرباء القلب. ويمكن لتلك الأجهزة أن تكون ثابتة أو محمولة أو قابلة للارتداء على الجسم، ويمكن أن تكون مزودة باتصالات سلكية أو

لاسلكية منخفضة الاستطاعة لإرسال القياسات إلى محطة الرعاية. ويظهر اليوم المزيد من الأجهزة التي تستعمل راديو البلوتوث، ومن الممكن أن تنتقل مع مرور الأيام إلى بدائل راديوية أكثر ملاءمة عندما تصبح متوافرة على نطاق واسع.

2. محطة رعاية واحدة أو أكثر، ثابتة (حاسوب شخصي أو جهاز متخصص مضمن، على سبيل المثال) أو نقالة (هاتف خلوي أو مساعد شخصي رقمي مثلاً) تعمل بوصفها نقطة نفاذ إلى شبكة الاتصالات للإرسال الفوري لبيانات القياسات الحيوية. وفي بعض الحالات، إذا كانت محطة الرعاية تسمح بإدخال بيانات من قبل المستعمل، فإنها تُستعمل أيضاً لجمع بيانات شخصية عن المريض من خلال مسح سريع.

3. خط اتصال بين منزل المريض ومخدم بيانات الرعاية الصحية. وتعتمد حلول الـ RPM الشائعة على خط هاتفي مزوّد بمودم للاتصال من وقت إلى آخر بالمخدم. وثمة حلول أخرى في الأسواق تستعمل الشبكة الخلوية والإنترنت.

4. وفي مركز الرعاية تُجمع بيانات جميع المرضى في مركز البيانات، وتقدم إلى مديري الرعاية الصحية لمراجعتها. ومن السمات المميزة لحلول الـ RPM معالجة البيانات المتخصصة ودعم القرار الطبي المتوافر لزيادة كفاءة مديري الرعاية.

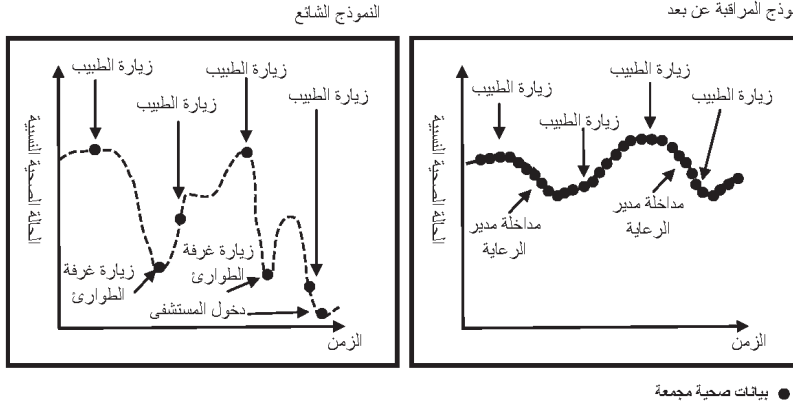
5. يقيّم مديرو الرعاية عادة في مركز نداء هاتفي يمكنهم الاتصال منه هاتفياً بالمرضى أو بأطبائهم عندما تكون النتائج خارج الحيز المتوقع.

وفي حلول الـ RPM الحالية، ترسل بيانات المرضى الموضوعية والشخصانية إلى مدير الرعاية بغية إعطاء المرضى المعرضين لدرجة عالية من المخاطر أولوية المتابعة. وقد أثبتت الحلول جدواها عيادياً ومالياً<sup>2</sup>. إلا أن دور المرضى فيها يبقى أكثر حيادية من حالة تزويدهم بالأدوات والمعلومات التي تساعدهم على تغيير سلوكهم على نحو إيجابي (حمية أفضل، تمارين رياضية، التزام الدواء الموصوف)، وإدارة شؤونهم الصحية بأنفسهم. وهنا يأتي دور توسيع الرعاية من مراقبة المريض عن بعد إلى إدارة المريض عن بعد.

#### 4. إدارة المريض عن بعد: قواعد جديدة مشجعة في الرعاية الصحية

ما زالت إدارة المصابين بأمراض مزمنة تعتمد إلى حد بعيد على الزيارات المباشرة إلى المراكز الطبية. ويعتمد معظم المسنين الذين تتجاوز أعمارهم الخامسة والستين على أطبائهم وعلى شبكات الرعاية الصحية لتوجيههم بشأن العلاج اليومي. لكن هيئات الرعاية الصحية تركّز اهتمامها عادة في معالجة الظروف الدقيقة والحالات المتفاقمة، لا في

تقديم الدعم والإدارة يومياً. ونتيجة لذلك في هذا النموذج الشائع، تُرك المريض، إلى حد بعيد، يهتمون بأنفسهم، مع ما ينجم عن ذلك من تدهور حتمي أحياناً في حالتهم الصحية إلى درجة يجب إدخالهم عندها إلى المستشفى للمعالجة (الشكل 30-4).



الشكل 30-4: نموذج الرعاية الشائع ونموذج المراقبة عن بعد.

والتحدي الذي يواجه العاملين في الرعاية هو العمل بإبداع وكفاءة أعلى بغية تجاوز تلك التعقيدات المكلفة وتفاقمها. إن حلول الـ RPM توافر وسيلة للتخلص من عطالة إدارة الرعاية التقليدية الانفعالية المعهودة، والكشف الفعال عن حالة المريض الصحية حين ترديها، وتمكين منظومة الرعاية الصحية من المداخلة لدرء العواقب العالية التكلفة. وتقع مسؤولية دفع التكاليف المالية والمحاسبة على عاتق المستفيد على نحو متزايد. فقد تحول الاهتمام بحالة الأفراد الصحية إلى صناعة ناشئة مع رغبتهم في المزيد من السيطرة على حالتهم الصحية وشؤون رعايتهم الصحية. وما يفاقم هذه الظاهرة هو أن توجُّه منظومات الرعاية الصحية إلى وضع المزيد من المسؤوليات المالية على عاتق المريض يدفعه ليكون زبوناً أكثر وعياً للخدمات الصحية. فالظهور الأخير لخطط الرعاية الصحية الموجهة من قبل المستفيدين أنفسهم يمكّنهم من إدارة شؤونهم الصحية وعوامل المخاطر المحيطة بهم على نحو أكثر كفاءة، ومن تقليص التكاليف المباشرة المحتملة لرعايتهم الصحية.

لقد غدت التكنولوجيا، بصيغة التجهيزات المخفية المنخفضة التكلفة، والاتصالات الواسعة الانتشار، والتطبيقات والخدمات الذكية المشخصنة، جاهزة لتأدية دور هام في

هذا التحول القادم. وكثير من لبنات البناء التكنولوجية تلك يأتي من قطاع التجهيزات الاستهلاكية وتجهيزات التسلية إلى قطاع الرعاية الصحية. فعلى سبيل المثال، تتجه "منتجات كوكب الأرض المترابط" (Connected Planet) من فيليبس نحو عالم يمكن فيه للزبائن الاتصال بوسائل التسلية والمعلومات والخدمات في أي مكان وأي وقت. وترى فيليبس أن الدوافع إلى تكنولوجيات الرعاية الصحية و"الكوكب المترابط" هي نفسها: التلاقي الرقمي مدعوم بالنفوذ المتزايد إلى بنية اتصالات تحتية عريضة الحزمة وفتوحات في التكنولوجيات اللاسلكية.

## 5. موتيفا: الانتقال إلى المستقبل

بواسطة منصة موتيفا<sup>(5)</sup>، تجعل فيليبس هذه رؤية التلاقي [التكنولوجي]. تمثل موتيفا منصة مشخصة قابلة للتوسيع لمساعدة منظومات الرعاية الصحية على إدارة واحد من تحدياتها الرئيسية، أي تقليص تكاليف الرعاية المقدمة إلى مجتمع يشيخ على نحو متواصل، مع زيادة لحصول الأمراض المزمنة فيه.

بُنيت أسس موتيفا على نصف عقد من الخبرة التجارية في تقديم حلول المراقبة عن بعد، ومنها حل فيليبس لخدمات المراقبة عن بعد (Philips Telemonitoring Service) (الشكل 30-3). تُركِّز حلول المراقبة عن بعد الشائعة اهتمامها في جمع معلومات عن حالة المريض من أجهزة خاصة بذلك لإظهارها ومراجعتها من قبل مديري الرعاية. لكن النشر الواسع النطاق لهذه الحلول أُعيق بتكلفة وتعقيد نشرها في المنازل. ونتيجة لذلك، لم تُنشر حلول المراقبة تلك عموماً إلا للمرضى المعرضين للمخاطر الشديدة، وذوي التكلفة العالية، برغم أن الدراسات، مثل TEN-HMS<sup>(2)</sup> قد بينت أن هذا النهج مُجد اقتصادياً.

تُعالج منصة موتيفا تلك القضايا باستعمال تكنولوجيات تندمج جيداً مع الحياة اليومية العادية، وتستفيد من التكلفة المنخفضة والانتشار الواسع الشائعين في حيز الإلكترونيات الاستهلاكية. وفيما يخص منظومة الرعاية الصحية، تمكّن موتيفا مقدمي الرعاية الصحية من مساعدة المرضى على إدارة شؤونهم ذاتياً على نحو فعال. فمن خلال واجهة تواصل لافته، بالصوت والصورة، تقدّم إلى المريض عبر جهاز التلفزيون بحسب الحاجة، يُوجّه المريض لاتباع سلوك صحي من دون الحاجة إلى عناية مكلفة من قبل ممرضة.

إن موتيفا، التي تعبّر عن فهم فيليبس لمتطلبات كل من المستفيد وهيئات الرعاية الصحية، تضم تكنولوجيات وعتاديات ونماذج طُوّرت لإلكترونيات المستهلك وتقوم على بنيانات وإجراءات أمن وتطبيقات وخدمات صُمّمت لتلبية احتياجات منظومات

الرعاية الصحية. والنتيجة هي منصة تمكّن من تغيير طرائق إدارة الأمراض المزمنة وغيرها من الظروف المعقدة، من طرائق قائمة على ممرضة وهاتف، إلى طرائق تقوم على تزويد المرضى بمعلومات ومهارات وأدوات يحتاجون إليها في إدارة شؤونهم الصحية بأنفسهم (الشكل 30-5).



الشكل 30-5: موتيفا من فيليس: استعمال الإلكترونيات والاستهلاكية والاتصالات لتوفير خدمات صحية آمنة وموثوقة للمرضى في الوقت والمكان المناسبين لهم.

ثمة منظومة أولية مبنية على منصة موتيفا لاستعمالها في دعم إدارة المرضى بفشل القلب الاحتقاني عن بعد. وهي يتألف من قناة تفاعلية غنية بوسائط الصوت والصورة يمكن النفاذ إليها من خلال تلفزيون المريض نفسه. ويعمل وسط التفاعل هذا جيداً مع مرضى فشل القلب الاحتقاني الذين تزيد أعمار غالبيتهم على 55 عاماً. ويمكن أن تتضمن المنظومة أيضاً تجهيزات لمراقبة وزن وضغط دم المريض (الشكل 30-6).

في نهاية عام 2004، أشارت دراسة لقابلية منظومة موتيفا للاستعمال، أجرتها رابطة أطباء القلب في وادي ديلوير<sup>(5)</sup> في نيوجيرسي، إلى قبول واسع لها من كل من المرضى والأطباء في العيادات. وأشاد المرضى بكل من الإرشادات والتفاعلية التي يوفرها حل موتيفا، وتقبلوا بسهولة واجهة التواصل عبر جهاز التلفزيون.

«تماماً وفقاً لما يوحى به الاسم [ تنطوي الكلمة موتيفا على معنى الحافز ]، حفّزني موتيفا على القيام بالشيء الصحيح... فمن خلال مخططات شخصية وفيديوهات تعليمية أرسلتها لمرضتي إلى جهاز التلفزيون الخاص بي، تعلمت كيف أدير مرضي على نحو أفضل. وزنت نفسي، وقست ضغط دمّي، وأجبت عن أسئلة صحية يومية، وقامت موتيفا بتحديد مدى تحسّني. وباستعمال موتيفا، كان من السهل معرفة كيف أن تحسين

أسلوب في الحياة يمكن أن يساعدني على البقاء بصحة أفضل. إنني بأشعر أنني أسيطر على نفسي الآن أكثر».



الشكل 30-6: مكونات منصة موتيفا لإدارة المريض ذاتيا.

تصريح مريض في دراسة رابطة أطباء وادي ديلاوير وفي الجانب الآخر من علاقة الرعاية، شعر أطباء العيادات بأن صلتهم بالمرضى تحسّنت فعلاً بواسطة منظومة موتيفا، وأنهم كانوا على دراية أكبر بأوضاع المرضى الصحية.

«من خلال التفاعل المتبادل مع المرضى على أساس يومي، يمكن أن أكون أكثر فاعلية. ويمكن كشف المشكلات أبكر مما لو كانت المنظومة غير موجودة. وقد غدت أمراض القلب المزمنة قابلة للسيطرة عليها، لكن التحدي الذي يواجهنا هو تزويد المرضى بالأدوات والمعرفة التي يحتاجون إليها للقيام بدور أكثر فاعلية. إن المريض الأكثر معرفة أعلى أرجحية للالتزام تناول الدواء وإرشادات الحمية واللياقة، والانغماس في العناية بنفسه عموماً».

جيفري كرامر

زميل الكلية الأميركية لطب القلب

كبير الباحثين في دراسة رابطة أطباء القلب في وادي ديلاوير<sup>(5)</sup> في نيوجيرسي.

لقد صُمّمت منصة موتيفا بحيث يمكن توسيعها مستقبلياً لتستوعب تطبيقات

لأمراض أخرى وتجهيزات قياس جديدة (من مثل المحسّات المخفية القابلة للارتداء لقياس الإشارات الحيوية) وتجهيزات تفاعل متبادل أخرى (من مثل متصفحات الوِب والهواتف الخلوية وتجهيزات الصوت والصورة الرقمية). يُضاف إلى ذلك أن المنصة مصممة لاستيعاب ملايين المستخدمين والتجهيزات في مستقبل تصبح فيه تكنولوجيا إدارة الحالة الصحية جزءاً من السوق الاستهلاكية الرئيسية.

## المراجع

1. Forbes on-line article April 14, 2005, The Most Expensive Diseases, based on data from Agency for Healthcare Research and Quality; [http://www.forbes.com/science/2005/04114/cx\\_mh\\_0414healthcosts.html](http://www.forbes.com/science/2005/04114/cx_mh_0414healthcosts.html).
2. J. G. F. Cleland, A. Balk, U. Janssens et al., Noninvasive Home Telemonitoring for Patients With Heart Failure at High Risk of Recurrent Admission and Death (TEN-HMS study), *JACC* 45 (109), 1654-1664 (2005).
3. L. R. Goldberg, et al, Randomized Trial Of A Daily Electronic Home Monitoring System In Patients With Advanced Heart Failure: The Weight Monitoring in Heart Failure (WHARF) Trial, *American Heart Journal* 146 (4), 705-712 (2003).
4. J. Stover, Chronic Disease Management Crippling Primary Care System, DukeMed News, May 31, 2005; <http://dukemednews.duke.edu/news/article.php?id=8839>.
5. Philips Medical Systems, Motiva; <http://www.medical.philips.com/main/products/telemonitoring/products/motiva/>.

# الفصل العاوي والثلاثون

## رعاية مرضى داء السكري

### التكنولوجيا سوف تحسّن جودة حياة السكريين

غولو فون باسوم<sup>1</sup>، روفوس دريسن<sup>1</sup>، فرانشيسكو موراليس<sup>1</sup>، بيغونيا أوتال<sup>2</sup>، كريستين شميدت<sup>1</sup>

<sup>1</sup>شركة بحوث فيليبس، آيندهوفن، هولندا

<sup>2</sup>شركة بحوث فيليبس، آخن، ألمانيا

Golo von Basum<sup>1</sup>, Rufus Driessen<sup>1</sup>, Francisco Morales<sup>1</sup>, Begonya Otal<sup>2</sup> and Kristiane Schmidt<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Philips Research, Eindhoven, The Netherlands;*

<sup>2</sup>*Philips Research, Aachen, Germany*

### ملخص

وفقاً لمنظمة الصحة العالمية، يُعتبر داء السكري واحداً من أكثر الأمراض نمواً اليوم بين الناس<sup>(1)</sup>. وتقول التقديرات أنه سوف يكون ثمة أكثر من 333 مليون مصابٍ بداء السكري بحلول عام 2025. وهذا يُعزل الجهود المبذولة على تطوير تكنولوجيا جديده لمساعدة المصابين بهذا المرض في حياتهم اليومية. وفي هذا الفصل سوف نَصِفُ بإيجاز بيئة داء السكري، ونبيّن طرائق تصنيف المصابين به، ونوضح احتياجاتهم الرئيسية. وسوف



نحدّد احتياجات مرضى السكري الثلاث التي هي أكثر أهمية ولم تُلبَّ بعد، أي مراقبة مستوى السكر من دون ألم، ودعم القرار، ودعم أسلوب المعيشة. ونحن نرى أن الحلول التكنولوجية الجديدة تنطوي على إمكانيات لتلبية تلك الاحتياجات، وأنها سوف توافر إسهامات هامة في تقليص العبء اليومي لإدارة داء السكري ومضاعفاته البعيدة المدى، وفي تحسين جودة حياة المصابين بالمرض عموماً.

## 1. خلفية داء السكري

مرض السكري هو اضطراب استقلابي يُخفق فيه الجسم البشري في إنتاج الإنسولين أو استعماله على نحو سليم، فالإنسولين هو الهرمون الذي ينظم استهلاك ونقل السكر في الجسم. وحالياً، يصيب داء السكري أكثر من 194 مليون شخص في العالم<sup>(2)</sup>. وعدد الذين يعانون منه يتزايد بسرعة، ويقدر أن يتجاوز ذلك العدد 333 مليون شخص بحلول عام<sup>(2)</sup> 2025. وثمة 50% على الأقل من المصابين بداء السكري لا يعرفون أنهم مصابون به.

وعلى المدى الطويل، يمكن لداء السكري أن يؤدي إلى مضاعفات خطيرة متنوعة مثل العمى وأمراض القلب والأوعية والفشل الكلوي وبتتر الأطراف السفلى. وفي معظم البلدان المتقدمة، يُعتبر داء السكري ومضاعفاته رابع سبب رئيسي للوفاة<sup>(3)</sup>.

وعلاوة على العبء الجسدي والعاطفي الهائل للمرض ولمضاعفاته الذي يقع على كاهل المريض، فإن له أيضاً تأثيراً كبيراً في البنية التحتية للرعاية الصحية ونفقاتها. وقد قدّرت رابطة مرض السكري الأمريكية (American Diabetes Association) أن داء السكري كلف في عام 2002 منظومة الرعاية الصحية الأمريكية والاقتصاد الأمريكيين نحو 132 مليار دولار<sup>(4)</sup>.

## 1.1 أنواع مرض السكري

نحو 15-5% من السكريين مصابون بما يُعرف بالنوع الأول من مرض السكري<sup>(2)</sup>، وهو مرض مناعي تُدمر فيه منظومة الجسم المناعية خلايا بيتا  $\beta$  المنتجة للإنسولين في البنكرياس، ويؤدي ذلك إلى توقف إنتاج الإنسولين. ويصيب هذا النوع من المرض عادة أولئك الذين تقل أعمارهم عن 20 عاماً.

أما معظم مرضى السكري فيعانون من النوع الثاني من المرض الذي يقترن عادة بمقاومة الإنسولين. في هذا النوع من المرض، تكون خلايا البنكرياس قادرة على إنتاج الإنسولين، إلا أن الإنسولين لا يستطيع تحفيز امتصاص السكر في خلايا العضلات

والشحم. ويقترن النوع الثاني من داء السكري غالباً، لكن ليس دائماً، بالبدانة التي يمكن أن تسبب نفسها مقاومة للإنسولين. وتظهر أعراض النوع الثاني عادة بعد سن الأربعين، ويزداد ظهوره مع التقدم في السن. يُضاف إلى ذلك أن عدد صغار السن، وحتى الأطفال، الذين يصابون بالنوع الثاني في تزايد، خاصة بسبب البدانة وعدم ممارسة الأنشطة الرياضية.

ويأتي قبل النوع الثاني من مرض السكري، غالباً، مرض السكري الكامن (Pre-diabetes)، وهو مرض عديم الأعراض ترتفع فيه مستويات السكر في الدم. والأشخاص المصابون بالسكري الكامن معرضون جداً للانتقال إلى النوع الثاني من مرض السكري، لكن هذا الانتقال ليس حتمياً. ومن المرجح أن يعود أكثر من 30% من هؤلاء إلى مستوى السكر الطبيعي في غضون عدة سنوات<sup>(6)</sup>. وفي عام 2003، كان ثمة في مختلف أنحاء العالم نحو 314 مليون شخص يعاني من خلل في تحمل السكر<sup>(2)</sup> (Impaired Glucose Tolerance) (IGT) (ance). وقد بينت عدة دراسات عيادية أنه يمكن درء الإصابة بالنوع الثاني من مرض السكري، أو تأجيلها على الأقل، من خلال تغيير أسلوب الحياة<sup>(7)</sup>.

ويُعرّف داء السكري الحُملي (Gestational Diabetes) بأنه خلل في تحمل السكر، يظهر لدى النساء أثناء الحُمْل. فنحو 7% من الحوامل عموماً يتأثرن بالسكري الحُملي، الذي يقترن بشدة بمضاعفات أمومية وجينية<sup>(8)</sup>.

## 2.1 فيزيولوجيا المرضية ومضاعفاته

إذا لم يُعالج داء السكري أدى إلى زيادة فائقة للسكر في الدم هيبيرغليسيما (Hyperglycemia)، أي إلى مستوى عالٍ جداً من السكر في الدم (أكثر من 10 ميلي مول ليلتر، أو من 180 ميلي غرام في الديسي ليلتر). حتى إن هيبيرغليسيما الخفيف يقترن بشدة بمضاعفات داء السكري البعيدة المدى<sup>(9)</sup>. ويعاني المصابون بداء السكري أيضاً غالباً من نقص سكر الدم (Hypoglycemia)، أي من مستوى منخفض جداً من السكر (أقل من 3 ميلي مول ليلتر، أو أقل من 54 ميلي غرام للديسي ليلتر). ويحصل نقص السكر في الدم بسبب وجود كثير من الإنسولين بالدرجة الأولى، أو بسبب قلة تناول الطعام، ويمكن أن يُعالج بسهولة بتناول كربوهيدرات. إلا أنه إذا لم يكن الشخص قادراً على الشعور بانخفاض مستوى السكر، أو إذا حصلت نوبات انخفاض السكر ليلاً، فقد يؤدي ذلك إلى الوفاة.

يحفز الإنسولين امتصاص السكر في نسيج العضلات والشحوم. ويكبت أيضاً

تحرير السكر من الكبد والحموض الدهنية من نسيج الشحوم<sup>(10)</sup>. والحالة الأخيرة تفسر سبب ارتفاع نسب الشحوم لدى معظم المصابين بالمرض، أي الكوليسترول والشحوم الثلاثية. ويستحث أيضاً تركيب أكسيد النتروجين NO في بطانة الأوعية، ولذا يزيد من إرواء النسيج<sup>(11)</sup>.

يلخص الجدول 1-31 مضاعفات داء السكري البعيدة المدى. تنجم مضاعفات الأوعية الدقيقة عن تعطل الشعيرات الدموية والأوعية الدموية الصغيرة. والسبب الرئيسي لهذه المضاعفات هو زيادة فائقة لسكر الدم. وتنجم مضاعفات الأوعية الكبيرة عن التبدلات في أوعية الدم الكبيرة، ومن أمثلة ذلك تصلب الشرياني. وإضافة إلى الزيادة الفائقة للسكر في الدم، فإن مستويات الشحوم الشاذة في الدم، وارتفاع ضغط الدم، تُسهم في مضاعفات الأوعية الكبيرة<sup>(5)</sup>.

### الجدول 1-31: مضاعفات مرض السكري البعيدة المدى.

المضاعفات	الوصف
اعتلال الشبكية	تأذي شعيرات العين الدموية الذي يؤدي إلى العمى.
اعتلال الأعصاب	تأذي الأعصاب، وخاصة في الأطراف السفلى. انعدام الإحساس والألم (النخر) والنمل أو الحذر تقرحات في القدمين تؤدي إلى بتر الأطراف السفلية
اعتلال الكليتين	تأذي الوظيفة الكلوية السبب الوحيد الشائع للمرحلة النهائية من مرض الكلية قد يتطلب غسل كلي أو زرع كلي
مرض القلب التاجي	نوبة قلبية، احتشاء العضلة القلبية مضاعفات رئيسية لدى مرضى النوع الثاني
مرض الشرايين المحيطية	نقص إرواء الأطراف السفلى تقرحات في القدمين تؤدي إلى بتر الأطراف السفلية
المرض الدماغى الوعائى	انسداد أوعية الدم في الدماغ نوبة إقفارية عابرة، سكتة

أوعية دقيقة

أوعية كبيرة

### 3.1 المعالجة

لا يوجد حتى الآن علاج شافٍ لداء السكري، إلا أن المعالجة المستمثلة يمكن أن تقلص كثيراً من المضاعفات البعيدة المدى. إن الهدف الرئيسي لمعالجة جميع أنواع داء السكري هو التحكم في مستوى السكر في الدم وجعله قريباً من المستوى الطبيعي ما أمكن. وبالنسبة إلى مرضى النوع الأول من داء السكري، فيجب أن يتعالجوا بحقن يومية متعددة من الإنسولين الخارجي. ويعتمد مقدار الإنسولين اللازم على مستوى السكر الفعلي، وعلى مقدار ما يتناوله المريض من الكربوهيدرات (الحمية)، وعلى استهلاك الجسم للسكر (أنشطة العضلات). لذا على المريض بالسكري أن يراقب مستوى السكر لديه ثلاث مرات يومياً.

وفيما يخص مرضى النوع الثاني، تعتمد المعالجة على درجة فشل الخلية "بيتا". ونسبة صغيرة من مرضى النوع الثاني تحتاج إلى معالجة بالإنسولين، على غرار مرضى النوع الأول، وفقاً لما ذكر آنفاً. أما معظم مرضى النوع الثاني فيستعملون أقراصاً فموية لتخفيض مستويات السكر لديهم. وهنا أيضاً، على المصاب بداء السكري أن يراقب فعالية العلاج من خلال مراقبة مستوى السكر لديه ذاتياً. وإضافة إلى الدواء، يمكن تخفيض مستوى السكر أيضاً بالحمية (تخفيض تناول الكربوهيدرات) وإنقاص الوزن، وأهم من ذلك، بالتمارين الرياضية. فإثناء التمارين الرياضية، يحصل تخفيض لامتناس السكر واستقلابه على نحو مستقل عن الإنسولين. وثمة تقارير أيضاً عن أن الرياضة تزيد من حساسية الإنسولين. وفيما يخص معالجة السكري الكامن، فقد بينت الدراسات أن تغيير نمط الحياة أكثر كفاءة من التداوي بالأقراص الفموية<sup>(7)</sup>. ويمكن الاطلاع على معلومات أكثر تفصيلاً وعمقاً ذات صلة بمعالجة داء السكري في خلاصة برجر<sup>(12)</sup> (Berger).

## 2. احتياجات مرضى السكري

### 1.2 تصنيف المصابين بمرض السكري

ينقسم العدد الكبير من مرضى السكري إلى عدد من الفئات المختلفة، التي يتصف كل منها بأسلوب حياة مختلف، والتي تتعامل مع المرض بطريقة خاصة بها. وسوف نعرض سبعة معايير للتصنيف (انظر الجدول 2-31) ونعطي أمثلة لاحتياجات وتكنولوجيات الفئات المختلفة.

الجدول 31-2: يقوم تصنيف السكريين على 7 مجموعات من معايير التصنيف.

المعيار	الحيز
1 نوع داء السكري	نوع 1، نوع 2، حملي، كامن
2 الإنسولين	المريض يعتمد أو لا يعتمد على الإنسولين
3 مستوى الالتزام	شديد الالتزام... غير ملتزم
4 نوع إدارة السكر	عناية ذاتية... رعاية من قبل آخرين
5 العمر	أطفال، مراهقين، بالغين، مسنين
6 التشخيص	مشخص أو غير مشخص
7 نوع المضاعفات	اعتلال عصبي، اعتلال كلية، اعتلال شبكية، اعتلال أوعية كبيرة
المزمنة	

نوع مرض السكري: تقوم أوضح وأعم طريقة مستعملة لتصنيف المصابين بمرض السكري على نوع المرض: الأول والثاني، والحملي، والكامن. ويمكن توسيع هذا التصنيف ليشتمل على أولئك المعرضين للإصابة به أيضاً. والمثال الأول للتكنولوجيا ذات الصلة بهذا المعيار هو الضبط الصارم للحمية السكرية التي تؤدي دوراً هاماً في فئتي النوع الأول والنوع الحملي. والمثال الآخر هو التكنولوجيا التي تعزز الوعي بالمرض. ولهذا أهميته بالنسبة إلى أولئك الذين سُخِّصَ المرض لديهم حديثاً، وهو ينطبق أيضاً على المصابين بالسكري الكامن، وعلى جزء من المصابين بالنوع الثاني. ويمكن لتوسعة هذه التكنولوجيا أن تكون حلاً لدعم نمط الحياة الذي يمكن أن يؤدي دوراً في العدد الكلي للمصابين بالسكري.

الإنسولين: يمكن تجزئة المصابين بداء السكري إلى معتمدين على الإنسولين وغير معتمدين عليه. وجميع المصابين بالنوع الأول من السكري يعتمدون على الإنسولين، إضافة إلى قسم من المصابين بالنوع الثاني. فهم يحتاجون إلى المعالجة بالإنسولين كي يضبطوا مستويات السكر في الدم لديهم. ومن التكنولوجيا المخصصة للذين يعتمدون على الإنسولين، دعم القرار بشأن تحديد المقدار الصحيح من جرعة الإنسولين في الوقت المناسب. يُضاف إلى ذلك أن ثمة حاجة إلى تكنولوجيا لحقن الإنسولين والأدوية الأخرى في الجسم. والمثال الأخير تكنولوجيا غير متعدية وشبه مستمرة لمراقبة مستوى السكر تساعد على تحديد جرعات الإنسولين على نحو مسيطر عليه.

مستوى الالتزام. يمثل مستوى التزام مراقبة قيم السكر في الدم جانباً ثالثاً مهماً يجب

أخذه في الحسبان. ومع أن تواتر الفحص الموصى به يمكن أن يختلف من 8 مرات في اليوم حتى مرة واحدة في الأسبوع أو ربما أقل، فإن تواتر فحص عينة دم من الإصبع يقل عن ذلك عملياً على وجه العموم، بسبب وخز الإصبع وما يرافقه من ألم. والتكنولوجيا التي يمكن أن تحفّز المريض على التزام المراقبة هي تلك التي بلا ألم وبلا دم. يضاف إلى ذلك أن الجهل يقف وراء عدم الالتزام أيضاً. وهنا يمكن للتكنولوجيا أن تؤدي دوراً في التثقيف الشخصي وتوفير بيانات مفيدة ترفع مع مستوى التزام المريض المراقبة.

نوع إدارة السكري. من الطرائق الأخرى للنظر إلى مرض السكري تحديد من يقوم بالإشراف اليومي عملياً على مستوى السكر في دم المريض. ويمكن أن يكون ذلك الشخص هو المريض نفسه (إشراف ذاتي) أو شخصاً آخر يقوم على مساعدته (عناية بالمساعدة). وفي حالة الإشراف الذاتي، فإن المريض نفسه هو الذي يفحص مستوى السكر، ويقوم بعملية التداوي في الحياة اليومية. لذا فإن قابلية تكنولوجيا المراقبة والمداواة لأن تكون محمولة وسهلة الاستعمال على درجة من الأهمية.

السن. ومن طرائق تصنيف مرضى السكري أيضاً تقسيمهم وفقاً لأعمارهم: أطفال، مراهقون، بالغون، مسنون. ويمكن لكل فئة منهم أن تحتاج إلى حلول تكنولوجية خاصة بها. ومن أمثلة ذلك أن المسنين قد يحتاجون إلى شاشات تواصل وأزرار كبيرة في أجهزتهم.

التشخيص. وثمة تصنيف آخر لمرضى السكري يعتمد على إن كان المرض قد شُخص للمريض أم لا. فالشخص الذي لم يُشخص المرض له يعاني كالذي يعرف أنه مصاب، لكن دون أن يعرف: فمستوى السكر في دمه سوف يشهد انحرافات خارج الحيز الطبيعي. إن قسماً كبيراً من مرضى النوع الثاني لا يكون المرض قد شُخص لهم، والتكنولوجيا التي تحدد المصابين بالنوع الثاني أو بالنوع الكامن، يمكن أن تساعد على تخفيف وطأة المرض.

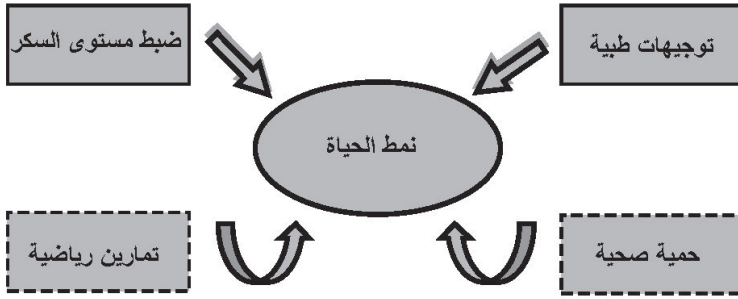
نوع المضاعفات المزمنة. أخيراً، تمثل المضاعفات المزمنة لداء السكري مجموعة أخرى من معايير التصنيف. وتقوم إحدى طرائق التصنيف البسيطة على أمراض الأوعية الكبيرة، وعلى المضاعفات التي تحصل في الأوعية الدقيقة. ويتطلب كل من تلك الأمراض تكنولوجيا خاصة به لدرئه وتقليص مضاعفاته ومعالجته. وأحد أمثلة ذلك الكشف المبكر لتقرحات القدم ومعالجتها.

يساعد هذا التصنيف لمرضى السكري على تفصيل حلول تكنولوجية خاصة بكل فئة من خلال تسهيل تحديد الاحتياجات المميزة لكل منها.

## 2.2 تحليل احتياجات المصابين بالسكري

بالنسبة إلى الذين لا يعرفون أنهم مصابون بمرض السكري، فإن مضاعفات المرض يمكن أحياناً أن تدل على وجوده. وتلك المضاعفات ليست عواقب لا يمكن تجنبها. فالعيش بطريقة صحية نشطة يمثل استراتيجية يجب اتباعها طوال العمر. لذا فإن على كل مريض بالسكري أن يخضع عموماً إلى نفس المتطلبات الأساسية التي يُعتبر فيها تغيير نمط الحياة جوهرياً.

يُري الشكل 1-31 تلك المتطلبات الأساسية مصنفة في أربع فئات رئيسية. وتلك المتطلبات الأربعة التي على كل مريض بالسكري تحقيقها يومياً هي الآتية عموماً:



الشكل 1-31: المتطلبات الأساسية التي تواجه جميع المصابين بالسكري تحقيقها.

**ضبط مستوى السكر.** يُبطئ ضبط السكر الصارم تفاقم مضاعفات داء السكري. لذا فإن العناية الجيدة بالمرض تبدأ في المنزل بقياس مستوى السكر ذاتياً، وتناول العلاج تبعاً له. إن ضبط مستوى السكر في الدم هو حجر الزاوية لدرء مضاعفات المرض.

**التوجيهات الطبية.** يؤدي أفراد فريق الرعاية الأولية دوراً هاماً في إدارة مرض السكري. ومن الناحية المثالية، يجب أن يوفر الممرض تثقيفاً مفصلاً عن الإدارة الذاتية للمرض من ناحية، إضافة إلى توجيهات قائمة على حالته الصحية من ناحية أخرى. وعليهم من حيث المبدأ الانتباه إلى التغييرات السلوكية لدى المريض، التي من مثل ضرورة الإقلاع عن التدخين والتغذية الصحيحة وممارسة ما يكفي من الرياضة، وقبل كل شيء، ضبط مستوى السكر على نحو صحيح. يُضاف إلى ذلك أن التشخيص المبكر للمرض ضروري أيضاً لتأخير أو حتى درء المضاعفات البعيدة المدى. وأخيراً يجب تذكير المصابين بالسكري بالزيارات الشهرية والسنوية إلى العيادات حين اقتراب مواعيدها، وذلك في إطار التحفيز على التزام قواعد السكري.

التمارين الرياضية. يمكن للتمارين الرياضية أن تخفض من سكر وضغط الدم والكوليسترول. يُضاف إلى ذلك أن الرياضة المنتظمة تساعد الإنسولين على العمل على نحو أفضل، وتحسّن الدورة الدموية. ويوصي معظم الأطباء مرضى السكري بالمشاركة في التمارين الرياضية المنتظمة المستهلكة للطاقة. وثمة حاجة ملحة إلى زيادة التحفيز على الانخراط في الأنشطة الرياضية المنتظمة عموماً.

الحمية الصحية. ثمة صلة وثيقة بين الغذاء ومستوى السكر في الدم. ومعرفة تركيب الغذاء، أي الحريات والهيدروكربونات والبروتينات والدهون التي يحتوي عليها، يمكن أن تساعد على ضبط مستوى السكر في الدم. وعلى معظم المصابين بالسكري أن يغيروا من بعض عاداتهم الغذائية. لكن هذا لا يعني اتباعهم لحمية خاصة، بل إن الحمية الموصى بها لمرضى السكري هي حمية صحية عامة.

### 3.2 احتياجات أساسية لمرضى السكري لم تتحقق حتى الآن

سوف نحدد فيما يلي الاحتياجات الأساسية لمرضى السكري التي تمكنهم من تحسين جودة حياتهم تبعاً لظروفهم الشخصية ولنوع مرض السكري المصابين به. فمن ضمن المتطلبات الأربعة المذكورة آنفاً، فإن المتطلبات الرئيسية الثلاثة التي لم تتحقق حتى الآن هي الآتية:

مراقبة للسكر بلا ألم وبلا دم. يستعمل مرضى السكري اليوم معايير سكر تعتمد على وخز رأس الإصبع لسحب قطرة من الدم. وتسبب هذه العملية ألماً للمريض، وتنطوي على خطر العدوى بأمراض أخرى. وتؤدي أيضاً إلى تعريض البيئة المحيطة بالمريض إلى مشهد الدم وتولّد شعوراً اجتماعياً غير مريح يحاول المصابون بالسكري تجنبه بقوة. ويمثل الإحساس بالألم الناجم عن وخز الإصبع أثناء الفحص العائق الرئيسي في وجه تكرار الفحص بانتظام. لذا يُعتبر مقياس السكر الذي يمكن من فحص مستوى السكر بلا وخز ومن دون ألم أكثر الأدوات المرغوب فيها. وعلاوة على هذه السمة الرئيسية، تُعتبر الدقة وقابلية الحمل من السمات الجوهرية التي يجب أن تتوافر في الجهاز أيضاً. إن المرضى يريدون قياسات موثوقة لمستوى سكر الدم، في أي مكان، وفي أي وقت يحتاجون فيه إلى ذلك. وهذا ضروري جداً للمصابين بالنوعين الأول والثاني من مرض السكري، وفي حالة السكر الحملي أيضاً. إن مراقبة السكر على صلة بفئة الالتزام المذكورة آنفاً.

دعم القرار. يزيد الضبط الصارم لمستوى السكر من مخاطر حوادث هبوطه<sup>(13)</sup>. لذا فإن مرضى السكر يواجهون صعوبة الحفاظ على قيمة سكر الدم لديهم ضمن حيزٍ محدد تماماً. ويؤثر الغذاء المتناول في قيم السكر لديهم، وكذلك هي الأنشطة الرياضية وجرعات الإنسولين. وبأخذ ذلك في الحسبان، فإن كل مريض بداء السكري سوف يجد



أن المفيد أن يقيس المستوى الراهن للسكر لديه، إضافة إلى أن يكون قادراً على التنبؤ بقيمته سلفاً لمدة ساعة أو ساعتين. لذا يُعتبر التنبؤ السهل وغير المستنزف للوقت بقيم السكر واحداً من المتطلبات الأساسية التي لم تتحقق بعد.

**دعم أسلوب الحياة.** إن أساس إدارة مرض السكري اليوم هو تغيير نمط حياة المريض لدرء المضاعفات البعيدة المدى. فتلك المضاعفات هي المسؤولة عن تدني جودة حياة المريض وقصر عمره المتوقع. إن دعم نمط الحياة يتطلب أساساً لم يتحقق بعد، وربما كان أكثر المتطلبات التي يُطمح إلى العمل على تحقيقها، خاصة أن الحواجز والثقافة تؤديان دوراً رئيسياً هنا. إن كل مريض بالسكري بحاجة إلى تثقيف شخصي مستمر لكي يستطيع إدارة مرضه. لذا، ثمة حاجة إلى تسهيل العلاقة بين المريض ومقدمي الرعاية الصحية من ناحية، إلى تشجيعه على العناية الشخصية بالمرض وتحمل المسؤولية عنه، من ناحية أخرى.

ووفقاً للمبين في الشكل 2-31، يمكن لمفهوم دعم قرار نمط الحياة أن يستفيد من المتطلبات المذكورة آنفاً. وفي الحالة العامة، سوف يساعد حل دعم نمط الحياة المريض على تأخير أو منع المضاعفات الخطرة المقترنة بالمرض، وذلك من خلال توفير إرشادات وتوصيات للمريض وكأن ثمة مرضة وهمية موجودة إلى جانبه.

ويمثل تحقيق تلك المتطلبات الثلاثة، غير المتحقق حتى الآن، خطوة هامة على طريق إدارة مرض السكري التي تساعد جميع المرضى على مواكبة القواعد الطبية المقترحة. وإذا تحققت حلول هذه الاحتياجات تكنولوجياً، فإنها سوف تساعد المريض على اتباع نمط جديدة للحياة، وتساعد الطبيب على إدارة المرض أيضاً.



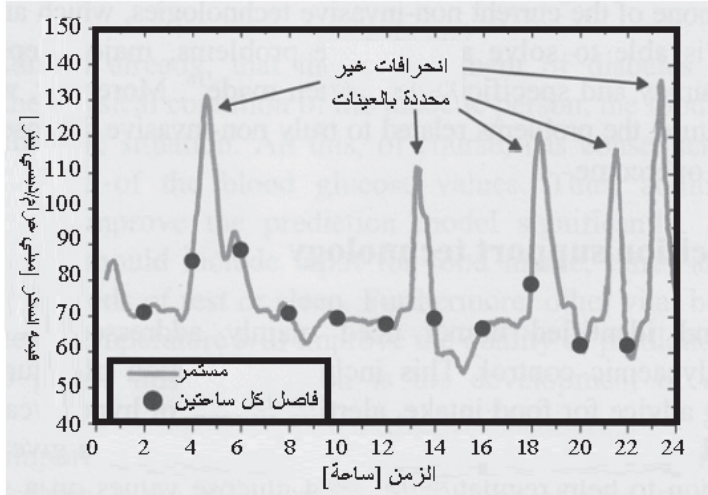
الشكل 2-31: المتطلبات الأساسية التي لم تتحقق لمرضى السكري بعد.

### 3. التكنولوجيات والتطبيقات

نصف في هذا المقطع الحلول الممكنة للاحتياجات الشديدة الأهمية غير المتحققة

الآنفة الذكر. ومن تلك الحلول التكنولوجيات التالية وتطبيقاتها:

- مراقبة لمستوى السكر بلا ألم وبلا دم.
- دعم القرار.
- دعم نمط الحياة.



الشكل 31-3: مثال لتردد أخذ عينات منخفض (14).

### 1.3 مراقبة السكر بشكل غير متعد

على جميع مرضى السكري بمختلف أنواعهم قياس سكر الدم على نحو متكرر لضمان ضبط محكم له. ومن تحليل المتطلبات الرئيسية غير المتحققة بعد، اشتقنا الاحتياجات الرئيسية الثلاثة التالية ذات العلاقة بمراقبة سكر الدم: تكنولوجيا بلا ألم، وسهولة الاستعمال، ودقيقة بقدر كاف. وسوف تؤدي التكنولوجيا التي من هذا النوع إلى قبول والتزام أوسع من قبل المرضى، مقارنة بما توافره التكنولوجيات الحالية القائمة على وخز الإصبع. وسوف يساعد ذلك على تشجيع تكرار فحص للدم، ومن ثم سوف يؤدي إلى سيطرة أفضل على المرض.

يبين الشكل 31-3 مثلاً كيف أن القياس غير السليم لسكر الدم يمكن أن يؤدي إلى مشكلات في تعقب القيم الصحيحة للسكر. يُري الخط البياني المستمر قيم السكر لشخص غير مريض بداء السكري جرى تسجيلها بفواصل بين العينات يساوي كل منها 5 دقائق. وهذه البيانات مقتبسة من مقالة منشورة (14). ووضعنا أيضاً دوائر سوداء

إضافية على فواصل مدة كل منها ساعتين. من الواضح أنه بسبب معدل أخذ العينات المنخفض في الحالة الأخيرة، فإن جميع قيم السكر الشاذة مفقودة تقريباً. وقد وجد غوف (Gough) وزملاؤه أن تردد أخذ العينات الأمثل هو من رتبة عينة كل 10 دقائق<sup>(15)</sup>.

في تحليلنا التالي للحلول الممكنة، سوف نركّز الاهتمام في التكنولوجيات غير المتعدية الفعلية لضمان المراقبة العديمة الألم ودرء مخاطر العدوى وتلوّث مكان الوخز. هذا يعني أن تلك التكنولوجيات يجب ألا تحتاج إلى أي مادة كيميائية تُؤخذ من الجسم (من مثل الدم أو سائل الأنسجة ما بين الخلايا). لقد استُقصيت تلك التقنيات بكثافة طوال سنين. وقد أجرى خليل<sup>(16)</sup> (Khalil) مراجعة ممتازة للتطورات الأخيرة في حيز تقنيات قياس سكر الدم غير المتعدية. وأكثر الطرائق استقصاء هي التقنيات الضوئية التي تعتمد على طيف الامتصاص الضوئي الخاص بالسكر. وتختلف أطوال موجات ذلك الطيف من الأشعة القريبة من تحت الحمراء (2000-800 نانو متر) حتى منتصف الأشعة تحت الحمراء (10000-2000 نانو متر). وتشتمل التقنيات الضوئية على القياس الطيفي لانعكاسات الانتشار الخلفية (Diffuse Back-reflectance Spectroscopy)، وقياس طيف رامان (Raman Spectroscopy)، وقياس الانعكاس الكلي المخمّد (Attenuated Total Reflectance Spectroscopy)، والتصوير المقطعي المترابط ضوئياً (Opti-Photoacoustic)، والقياس الطيفي الصوتي الضوئي (Coherence Tomography)، وقياس السكر في الطيف. وإضافة إلى تلك الطرائق، ثمة طرائق لاضوئية أيضاً جرى استقصاؤها، ومن أمثلتها قياسات الممانعة الكهربائية في الجسم الحي.

إن التحدي المشترك بين جميع الطرائق غير المتعدية على صلة بحجم منطقة القياس، حيث يكون السكر موجوداً في سائل الأنسجة ما بين الخلايا ودم الشعيرات بشكل رئيسي. وحين مقارنة قيم السكر تلك بقيم السكر الموجود في الدم المأخوذ من الوريد مباشرة، فإنها غالباً ما تُبدي تأخيراً بسبب الاستقلاب ونضيق الأوعية والإرواء. إلا أن البحث الأخير يُري نتائج واعدة لمعالجة مسألة التأخير الزمني تلك<sup>(17)</sup>. وتنشأ صعوبة أخرى عن مواد موجودة في الجلد البشري يمكن أن تشوش عملية تحديد قيمة السكر الفعلية. وتُضاف إلى تلك العوامل صعوبة تحقيق دقة وتحديدية كافيتين.

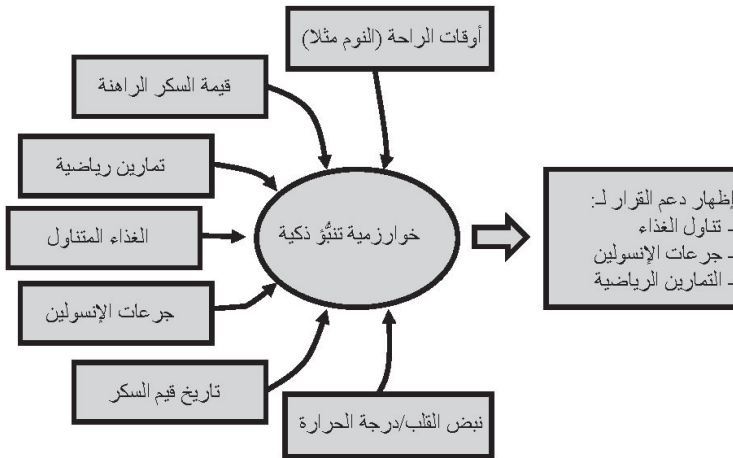
برغم أنه ليس من بين التكنولوجيات غير المتعدية الحالية الواردة في المنشورات ما هو قادر على حل جميع تلك المشكلات، فقد تحققت خطوات أولية باتجاه دقة وتحديدية كافيتين<sup>(16)</sup>. يُضاف إلى ذلك أننا نرى أنه سوف يجري تجاوز المشكلات ذات الصلة بقياسات السكر غير المتعدية الحقيقية في المستقبل القريب.

### 2.3 تكنولوجيا دعم القرار

والحاجة الثانية التي لم تتحقق بعد على صلة بمسألة ضبط مستوى السكر على نحو ملائم. وهذا يتضمن التنبؤ بقيم السكر المستقبلية، وتقديم نصائح بخصوص تناول الغذاء المناسب، والتنبيه في حالة هبوط السكر، وتحديد مقدار جرعة الإنسولين. ويجب أن تقدم تكنولوجيا دعم القرار نصائح أو توصيات لمساعدة المريض على تنظيم قيم السكر على المدى القصير (أي خلال ساعات).

ومن المهم لأي تكنولوجيا تتوجه نحو تحقيق هذه الحاجة أن تطوّر خوارزميات ملائمة تساعد على التنبؤ بقيم السكر المستقبلية. وفيما يخص قياس السكر غير المتعدي العديم الألم، فقد قامت مجموعات أكاديمية مختلفة بأعمال في هذا الحيز<sup>(15)(20-18)</sup>. ويُرى الشكل 31-4 المخطط الأساسي لخوارزمية دعم للقرار.

إن أهم موسطات دخل نموذج التنبؤ بقيم السكر المستقبلية هو تاريخ قيم السكر المقاسة. فمن الواضح أنه كلما كانت الفواصل الزمنية بين القياسات أقصر، كان أداء الخوارزمية أفضل. لذا فإن أكثر الطرائق المدروسة ملائمة لتحقيق أداة للقرار يجب أن تكون تكنولوجيا شبه مستمرة. وإضافة إلى قياس قيم السكر، يجب أن يتصف جهاز القياس ببساطة تسجيل تلك القيم. فهذا يعطي مريض السكري فكرة عن مرضه، ويساعد مقدم الرعاية على تقييم وإعداد العلاج.



الشكل 31-4: مخطط عام لخوارزمية دعم للقرار.

وقد ذكرنا آنفاً أن الإصابة بمرض السكري ترتبط جداً بالظروف المحيطة بالشخص المصاب، وبالغذاء الذي يتناوله، وبأسلوب حياته العام. ولكل ذلك طبعاً عواقبه التي تؤثر في التغيير القصير المدى لقيم السكر في الدم. وتساعد موسطات الدخل الإضافية أيضاً على تحسين نموذج التنبؤ إلى حد بعيد. فأداة دعم القرار يجب أن تشتمل على إدخال نوع الطعام المتناول، ومدد التمارين الرياضية ومستواها، ومدد الراحة والنوم. يُضاف إلى ذلك أن إشارات الجسم الحيوية، مثل معدل نبض القلب ودرجة حرارة الجسم، سوف تحسّن من جودة التنبؤ. والتحدي الرئيسي في وجه جمع هذه المعلومات هو تطوير مُحسّنات مخفية.

وإحدى النقاط الهامة التي يجب ألا تغيب عن البال حين استقصاء خوارزميات دعم القرار هي الحالة الشخصية الفريدة للمريض بداء السكري. وهذا يتطلب أدوات متكيفة شديدة الشخصية تهتم مثلاً بالاستقلاب لدى المريض وتاريخه الطبي وأسلوب حياته، وحتى التغيرات التي تطرأ على المرض مع مرور الوقت. ولتحقيق تنبؤات جيدة، يجب أن تُدخل إلى الخوارزمية ليس الأحداث السابقة والراهنة فحسب، بل الأحداث المتوقعة للمستقبل القريب أيضاً. وحينئذ يمكن أخذ تلك المعلومات في الحسبان في حساب مستوى السكر واستقلاب الإنسولين.

ومن الجوانب الأخرى لدعم القرار، تقديم التوجيهات عن وقت تناول الإنسولين. لقد بيّن زيّسر (Zisser) وزملاؤه<sup>(21)</sup> أن التحديث المتتالي لقيم السكر استجابة لتناول الإنسولين مباشرة يمكن أن يُستعمل لحساب أفضل جرعة إنسولين للشخص قبل وجبة الطعام بناء على تاريخه المسجل. والحل الأمثل يمكن أن يكون خوارزمية ذكية ذاتية التعلم تتكيف مع الحالة الشخصية للمريض نفسه. وعلاوة على الإجراءات الصارمة لتغيير مستويات السكر، يمكن للأداة أيضاً أن تقدم نصائح عن أكثر الفواصل الزمنية بين القياسات ملاءمة، أو أن تنبّه إلى وقت إجراء القياس التالي.

ويجب أن يكون هدف أي تكنولوجيا جديدة توفّر دعماً للقرار، سهولة وبساطة الاستعمال من جانب المرضى وتحريرهم من المخاطر وضغوط المخاوف. ويجب أن توفّر إرشادات للمرضى مفيدة وقابلة للتنفيذ. وهذا يساعد أيضاً على تحسين جودة حياتهم بزيادة ثقتهم باتخاذ إجراءات ذات صلة بأحوالهم. وفي الوقت الراهن ليس ثمة من أداة سهلة الاستعمال لدعم القرار في الأسواق، لكننا نرى أن من الممكن تطوير خوارزميات وتنفيذها ضمن تجهيزات للاستعمال المنزلي.

### 3.3 دعم أسلوب الحياة

تتغير حياة المرء جذرياً من لحظة تشخيص مرض السكري لديه. وتلك لحظة حاسمة جداً في حياة المرء لأنه سوف يواجه مشكلتين رئيسيتين:

• لديه مرض مزمن غير قابل للشفاء سوف يرافقه طوال حياته: وإذا لم يغيّر أسلوب حياته، فإنه لن يتحسن، ويمكن أن يزداد سوءاً.

• عليه تغيير أسلوب حياته كي يستمر في الحياة ويتجنب المضاعفات المحتملة.

نركّز الاهتمام هنا في الخيارات التقنية التي يمكن أن تحسّن من صحة مريض السكري أثناء التغيرات التدريجية في أسلوب حياته التي يجب أن تتوافق مع التنظيم الذاتي وقوة الإدارة اللذين يُبعدان عنه أعباء المخاوف.

وعلاوة على كون المرض مزمنًا، ليس لدى المريض إلا القليل من الدعم من حيث التعامل مع المرض، لأن كل شيء يقوم على المعالجة الذاتية. فهو يقرّر إن كان سوف يقيس مستوى السكر، ومتى سوف يفعل ذلك. ويعتمد حساب استهلاك الحريات على أفضل تخميناته الافتراضية. وهو يقوم بنفسه بتحديد جرعات الدواء، ربما وفقاً لإرشادات طبيبه. وعليه أيضاً تقدير مقدار الطاقة التي يصرفها أثناء التمارين الرياضية التي تقلص الحاجة إلى مقادير إضافية من الدواء. باختصار، المرض موجود دائماً في حياة مريض السكري اليومية بسبب أعباء المسؤولية عنه.

إن التكنولوجيا والثقافة تمكّنان من إحداث تغيير في إدارة المرض. وتمكّن التكنولوجيا مريض السكري أيضاً من البدء بممارسة حياة أكثر طبيعية وأقل مخاوف، مخفضة بذلك ضغوط المسؤولية لديهم، مع الحفاظ على إدراك واع للمرض. إن ممارسة الحياة الطبيعية تعطي الناس شعوراً بالطمأنينة الذاتية، في حين أن الإدراك الواعي للمرض على درجة من الأهمية لأنه يجعل المرضى يتعلمون قبول المرض بدلاً من رفضه. وبناء على مستوى ثقافة المريض وإدراكه لمرضه، يمكن للبرامج المتخصصة أن تروّض مريض السكري مع تحفيزهم على البدء بأطوار جديدة من المعالجة، وأن يستمروا بالتعلم عن مرضهم، ومن ثم حتّمهم على إجراء تغييرات أكثر إيجابية في أنماط معيشتهم.

ونحن نرى أن حلول دعم نمط الحياة يجب أن تنطوي على نهج متكامل يمنح مريض السكري الاستقلال والاعتماد على الذات، مع إبقائهم قادرين على الحركة وضمان المعالجة الملائمة لهم في الوقت المناسب. ويمكننا النظر إلى ذلك من زاويتين مختلفتين: من وجهة نظر

المريض، ومن وجهة النظر التكنولوجية. يُضاف إلى ذلك أن كلاً من وجهتي النظر هاتين يمكن أن تُجزأ إلى فئات جزئية لكل منها حلولها. ونحن نستشرف تلك الفئات الجزئية وفقاً للمبين في الجدول 3-31.

### الجدول 3-31: وجهة نظر المريض ووجهة النظر التكنولوجية وفئاتها الجزئية.

وجهة النظر	الفئات الجزئية	التعريف
وجهة نظر مريض السكري	دعم متقدم وتدريب	مجموعة حلول تدعم مريض السكري في تحقيق تغيير نمط حياته.
	منظومة رعاية صحية	أطباء عامون، مختصون، ممرضات، مستشفيات، مختبرات تحليل
وجهة النظر التكنولوجية	مرفقات مع المريض	أجهزة محمولة يمكن للمريض حملها معه لمساعدته على إدارة شؤونه.
	رعاية صحية منزلية	مجموعة ثابتة من البنية التحتية في بيت المريض تمكّنه من إرسال بيانات وتشخيصات أخرى من المنزل.
	مداواة عن بُعد	بنية دعم تحتية تضمن تخزين بيانات المريض وإرسال تقارير صحيحة عنه إلى منظومة الرعاية في الوقت المناسب. ويمكن لها أن تتضمن قناة اتصال بالاتجاهين مع مركز رعاية صحية، وجهاز تلفزيون أيضاً.

ويُري الجدول 4-31 وجهتي النظر مع الفئات الجزئية، إضافة إلى بعض الأمثلة لحلول تكنولوجية. إن هذه الحلول التكنولوجية سوف تؤثر تأثيراً إيجابياً في أسلوب حياة المريض، ومن ثم في جودتها. ونحن نرى أن التكنولوجيا والتوجهات التكنولوجية سوف تجعل تلك الحلول ممكنة في المستقبل المنظور. والتكنولوجيات المفتاحية التي سوف تؤدي دوراً حاسماً في هذا المضمار هي:

- تقنيات ضوئية للتشخيص والقياس والمعالجة أيضاً.
- واجهات تواصل تُعلم ذاتي للمستعمل تتكيف مع احتياجاته ومستوى وعيه للمرض.
- تصغير الإلكترونيات لصنع أجهزة قابلة للارتداء وتخفيض استهلاك الطاقة.

- محسّات مخفية لقياس إشارات الجسم الحيوية.
- محسّات حيوية رخيصة للاستعمال المنزلي.
- إدماج منظومات معقدة ضمن بيانات مفيدة لجمع المكونات ضمن منظومات متكاملة.

#### الجدول 4-31: حلول تكنولوجية.

وجهة نظر مريض السكري		وجهة نظر التكنولوجيا
منظومات رعاية صحية	دعم وتدريب متقدمان	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• إرسال بيانات إلى الطبيب</li> <li>• تعقب تاريخ المريض</li> <li>• توفير وصول شامل إلى المعلومات</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• قياس سكر الدم دون وخز</li> <li>• توفير دعم القرار</li> <li>• تذكير بضرورة القياس</li> <li>• تذكير بالدواء</li> <li>• تمارين رياضية</li> <li>• عد الحريرات المتناولة</li> <li>• عد الحريرات المستهلكة</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• إعلام مقدم الرعاية الصحية في حالة تجاوز بعض المؤشرات لحدودها</li> <li>• إرسال معلومات إلى مقدم الرعاية الصحية</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• توفير دعم للقرار</li> <li>• توفير عناية بالقدمين (إرواء، ضغط... إلخ)</li> <li>• كشف تقرحات القدمين وتقرحات الاستلقاء</li> <li>• قياسات دموية أخرى لضمان التوافق</li> <li>• قياس متوسطات جسدية أخرى</li> </ul>	



<ul style="list-style-type: none"> <li>• يمكن للطبيب تغيير الدواء والعلاج</li> <li>• تعليم على الفحص المبكر</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• تثقيف موجه لشخص المريض</li> <li>• مساعدة على إعداد الأدوات</li> <li>• تدريب المصابين بالسكري على أعمال محددة</li> <li>• تحفيز المرضى</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• استطباب عن بُعد</li> </ul>
--	--	---

أخيراً، تجب إدماج هذه الحلول التكنولوجية ضمن بيئة الرعاية الصحية الشاملة لتكوين إدارة لمرض السكري.

#### 4. الخلاصة

يُعدُّ مرض السكري واحداً من أكثر الأمراض نمواً اليوم من حيث عدد المصابين به. فبالنظر على التقديرات نجد أنه سوف يكون ثمة أكثر من 333 مليون مصاب بالمرض في عام 2025. وهذا يعلّل الجهود المبذولة على تطوير تكنولوجيات جديدة تساعد الناس على تحسين جودة ظروف حياتهم. وقد قدمنا في هذا الفصل تصنيفاً للمصابين بالمرض يمكّن من التعامل مع فئات المرضى المختلفة بحلول تتفق مع حالاتهم الفردية. وحددنا سبعة معايير منفصلة لإجراء ذلك التصنيف. وفيما يخص احتياجات مرضى السكري العامة العديدة، حددنا الاحتياجات الثلاثة التي هي أكثر أهمية، والتي يمكن تحقيقها من خلال ابتكارات تكنولوجية. وتشتمل تلك التكنولوجيات على مراقبة السكر في الدم من دون وخز، وأدوات دعم للقرار، ودعم لأسلوب الحياة. ليس من بين تلك التكنولوجيات ما هو متوافر اليوم في الأسواق، لكننا نرى أن من الممكن تجاوز معظم العقبات التي تقف في وجهها. وهذا سوف يساعد معظم مرضى السكري على تقليص أعباء المرض وتحسين حياتهم اليومية وتقليل المضاعفات البعيدة المدى المقترنة بارتفاع مستويات سكر الدم.

#### كلمة شكر

نشكر جيرالد لوكاسن (Gerald Lucassen) ورايشال ثيلويند (Rachel Thil-wind) وماركوس لاوبشر (Markus Laubscher) وسيجليند نيركن (Sieglinde Neerken) ودان بارتون (Dan Barton) على ملاحظاتهم المفيدة على المخطوطة الأولى.

1. World Health Organization (September 16, 2005); <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/diabetes>.
2. International Diabetes Federation, *Diabetes Atlas, Second Edition* (International Diabetes Federation, Brussels, 2003).
3. International Diabetes Federation, *Diabetes and Cardiovascular Disease: Time to Act* (International Diabetes Federation, Brussels, 2001).
4. P. Hogan, T. Dall, P. Nikolov, Economic costs of diabetes in the US in 2002, *Diabetes Care* 26 (3), 917-932 (2003).
5. S. A. Ross, E. A. Gulve, M. Wang, Chemistry and biochemistry of type 2 diabetes, *Chem Rev* 104 (3), 1255-1282 (2004).
6. K. G. Alberti, The clinical implications of impaired glucose tolerance, *Diabet Med* 13 (11), 927-937 (1996).
7. M. Laakso, Prevention of type 2 diabetes, *Curr Mol Med* 5 (3), 365-374 (2005).
8. T. L. Setji, A. J. Brown, M. N. Feinglos, Gestational Diabetes Mellitus, *Clin Diabetes* 23 (1), 17-24 (2005).
9. I. M. Stratton, A. I. Adler, H. A. Neil, D. R. Matthews, S. E. Manley, C. A. Cull, D. Hadden, R. C. Turner, R. R. Holman, Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study, *B M J* 321 (7258), 405-412 (2000).
10. M. Stumvoll, B. J. Goldstein, T. W. van Haeften, Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy, *Lancet* 365 (9467), 1333-1346 (2005).
11. K. Shinozaki, K. Ayajiki, A. Kashiwagi, M. Masada, and T. Okamura, Malfunction of vascular control in lifestyle-related diseases: mechanisms underlying endothelial dysfunction in the insulin-resistant state, *J Pharmacol Sci* 96 (4), 401-405 (2004).
12. M. Berger, *Diabetes mellitus* (Urban & Fischer, München, 2000).

13. American Diabetes Association, Implications of the Diabetes Control and Complications Trial, *Diabetes Care* 25 (Supplement 1), 25-27 (2002).
14. Project for Glucose Monitoring and Control (September 16, 2005); <http://www.glucosecontrol.ucsd.edu/data.html>.
15. D. A. Gough, K. Kreutz-Delgado, T. M. Bremer, Frequency characterization of blood glucose dynamics, *Ann Biomed Eng* 31 (1), 91-97 (2003).
16. O. S. Khalil, Non-invasive glucose measurement technologies: an update from 1999 to the dawn of the new millennium, *Diabetes Technol Ther* 6 (5), 660-697 (2004).
17. P. J. Stout, J. R. Racchini, M. E. Hilgers, A novel approach to mitigating the physiological lag between blood and interstitial fluid glucose measurements, *Diabetes Technol Ther* 6 (5), 635-644 (2004).
18. C. C. Palerm, J. P. Willis, J. Desemone, B. W. Bequette, Hypoglycemia prediction and detection using optimal estimation, *Diabetes Technol Ther* 7 (1), 3-14 (2005).
19. E. J. Knobbe and B. Buckingham, The extended Kalman filter for continuous glucose monitoring, *Diabetes Technol Ther* 7 (1), 15-27 (2005).
20. C. Cobelli, D. M. Bier, and E. Ferrannini, Modeling glucose metabolism in man: theory and practice, *Harm Metab Res Suppl* 24, 1-10 (1990).
21. H. Zisser, L. Jovanovic, F. Doyle, III, P. Ospina, C. Owens, Run-to-run control of meal-related insulin dosing, *Diabetes Technol Ther* 7 (1), 48-57 (2005).

## الثبت التعريفي

- إصابة بؤرية (Focal Lesion): التهاب أو ورم قرح يظهر في موضع معين من النسيج.
- أبتامر (Aptamer): حمض نووي وحيد الشريط الذي ينطوي ليكون بنية ثلاثية الأبعاد معينة. وهو أليف جداً مع هدفه الجزيئي وشديد التحديدية له ويكبت جميع وظائفه الحيوية.
- إبيتوب (حامة) (Epitope): موقع ارتباط الجسم المضاد على المستضد.
- اختلال توازن الاقتران الترابط (Linkage Disequilibrium): الاقتران الترابط اللاعشوائي بين أليلتين أو أكثر بحيث تحصل تراكيب معينة على الكروموزوم أكثر من تراكيب أخرى.
- إدارة المرض (Disease Management): منظومة تهدف إلى إدارة شؤون مصابين بمرض مزمن خطر عالي التكليف، بصفتهم مجموعة واحدة.
- إرواء دموي (Perfusion): إيصال الدم إلى الشعيرات الدموية في النسيج الحيوي.
- استرخاء (Relaxation): استعادة الاستقرار والتوازن بعد اضطراب.
- استرخائية (Relaxivity): المدى الذي يحصل الاسترخاء به.
- استعداد جيني للمرض (Genetic Predisposition): نمط جيني موروث يجعل الفرد عرضة للإصابة بمرض معين.
- استماتة (Apoptosis): تدمير ذاتي طبيعي يحصل في خلايا معينة ويتحدّد بالجينات ويمكن أن يبدأ بمسحّ أو بإزالة مادة كابت. يسمى أيضاً بموت الخلية المبرمج.
- استنظام القدة (Quantile Normalization): تقنية لجعل توزّعين إحصائين متماثلين بخواصهما الإحصائية.

استيفاء (Interpolation): تقدير لقيمة من قيمتين من سلسلة من القيم المعروفة، ومن أمثلة ذلك إعطائها متوسط تينك القيمتين.

إسقاط خلفي مرشَّح (Filtered Back Projection): تقنية رياضية مستعملة في التصوير بالرنين المغناطيسي لتكوين صور من مجموعة من المساقط.

إسقاط الشدة العظمى (Maximum Intensity Projection): طريقة لإظهار سلسلة من صور الرنين المغناطيسي، وذلك بإظهار أكثر البكسلات سطوعاً وكبت الخلفية في جميع الشرائح وفي جميع المواضع.

إكليلي (Coronal): مقطع طولاني يمر في مستوي الخط الواصل بين الكتفين. انظر (سهمي agittal).

أليفور (Amphipathic): نحت من «أليف للماء» و«نفور من الماء». أي مكون من أجزاء أليفة للماء وأخرى نفورة منه.

أليل (Allele): شكل من عدة أشكال للجينة تنشأ من خلال طفرة وتوجد في نفس المكان من الكروموزوم.

إنتغرين (Integrin): مستقبلات عبر الغشاء تمثل جسوراً للتأثيرات المتبادلة فيما بين الخلايا، وفيما بين الخلايا والحاضنة التي في خارجها.

انتشار مناعي (Immunodiffusion): تقنية لكشف أو قياس الأضداد (الأجسام المضادة) بترسيبها حين تغلغلها عبر هلام أو وسط آخر.

انزياح ترددي كيميائي (Chemical Shift): في التصوير بالرنين المغناطيسي النووي، هو تردد رنين نواة بالنسبة إلى تردد معياري.

بادئ النسخ (Promoter Sequences): سلسلة دنا تحدّد مكان بدء نسخ جينة بواسطة بوليمرازنا.

بايوتين (Biotin): عضو من مركّب فيتامين، وهو مادة مرافقة لكثير من الإنزيمات، وله دور في استقلاب الحموض الدهنية والأمينية.

برفلوروكربون (Perfluorocarbon): أيّ من المشتقات الهيدروكربونية التي تحل فيها ذرات فلور محل جميع ذرات الهيدروجين، وتشتمل على بدائل الدم المستعملة بصيغة مستحلبة.

برمجة ديناميكية (Dynamic Programming): طريقة استمثال تحوّل المسألة المعقدة إلى سلسلة من المسائل التي هي أبسط. وخاصيتها الأساسية هي إجرائية الاستمثال المتعدد المراحل.

بروتيوم (Proteome): مجموعة البروتينات الكاملة التي تُنتجها جينات الكائن الحي.

بورين (Purine): مركب متبلور عديم اللون يتكوّن البول منه حين تأكسده.  
بَيْتِنَة (Biotinylation): عملية ربط بروتين أو حمض نووي أو أي جزيء آخر مع البايوتين تكافؤياً.

تابع انتشار النقطة (Point Spread Function): تابع انتشار النقطة المثالي هو نمط الانتشار الثلاثي الأبعاد للضوء المنبعث من منبع نقطي لامتناه في الصغر في العينة والمرسل إلى مستوي الصورة عبر فتحة شبيئية رقمية.

تابع شريحي (Spline Function): تابع معرّف على فواصل ويُستعمل لتقريب أي تابع، ويتألف من أجزاء من توابع بسيطة معرّفة على مسافات جزئية وموصولة معاً عند نهاياتها مع درجة ملائمة من النعومة.

تجزئة الصورة (Image Segmentation): تجزئة الصورة إلى مجموعات من البكسلات، بحيث تحتوي المجموعة الواحدة على بكسلات ذات خواص متماثلة من قبيل اللون أو الكثافة، في حين أن المجموعات تكون مختلفة فيما بينها. والهدف من التجزئة تبسيط عرض وتحليل الصورة.

تجلي (تعبير) جيني (Gene Expression): مشهد الشكل الظاهري لخاصة أو مفعول منسوب لجينة معينة.

تجميعة دم (Blood Pool): تراكم أو تجمّع للدم في مكان من الجسم نتيجة لتأخير في الدورة الوريدية.

تحديدية (Specificity): مقدرة الاختبار على استبعاد حالة معينة على نحو صحيح، وتساوي رياضياً عدد النتائج السلبية الحقيقية ÷ مجموع عدد النتائج السلبية الحقيقية مع عدد النتائج الإيجابية الزائفة. بعبارة أخرى، التحديدية هي احتمال ظهور نتيجة سلبية للاختبار عندما يكون الشخص معافى وغير مريض. وكلما كانت التحديدية أكبر، كان الاختبار أعلى وثوقية.

تحصيل مُزَامَن (Gated Acquisition): تحصيل الصور بالتزامن مع إشارة معينة من مثل إشارة نبض القلب.

تحليل الاقتران الترابط الجيني (Linkage Analysis): دراسة تهدف إلى تحديد الترابط بين الجينات. والترابط الجيني هو ميل الجينات إلى والواسات الجينية الأخرى إلى التوريث معاً بسبب توضعها بالقرب من بعضها على الكروموزوم.

تحويل محافظ (على التسامت) (Affine Transformation): أي تحويل يحافظ على التسامت (أي إن جميع النقاط الموجودة على خط في الأصل تبقى على خط بعد التحويل) وعلى نسب المسافات.

تخطيط زفن (تراقص) القلب (Ballistocardiography): زفن القلب هو معيار لقوة القذف القلبية. وتخطيط زفن القلب هو تقنية لإنتاج تمثيل بياني لحركة للحركات التكرارية لجسم الإنسان الناجمة عاة القذف الفجائي للدم إلى الأوعية الكبيرة مع كل نبضة قلب.

**تخطيط عكسي (Inverse Planning):** تقنية تُستعمل لتخطيط المعالجة الشعاعية. يُحدّد طبيب الأشعة الورم والأعضاء الهامة، ويُحدّد مختص الجرعات مقادير الجرعات وأهمياتها النسبية. ثم يُشغّل برنامج استمثال لتحديد خطة المعالجة الفضلى التي تتوافق مع معيار المعالجة المعطى. وهذا المصطلح غير دقيق، وقد استُعمل في مقابل مصطلح التخطيط المباشر (Forward Planning) الذي يعبر عن تحديد الجرعات بطريقة التجربة والخطأ، وكان من الأفضل أن يُسمى بالتخطيط المؤتمت.

**تخطيط القلب بالصدى (Echocardiography):** تخطيط القلب بالموجات فوق الصوتية.

**ترابط جيني (Genetic Linkage):** ميل أليلات متوضعة بعيداً عن بعضها على الكروموزوم لتورث معاً أثناء انقسام الخلايا.

**تشخيص تفاضلي (Differential Diagnosis):** عملية التفريق بين مرضين أو أكثر لها علامات وأعراض متشابهة.

**تصميم مفتوح (Open Design):** تطوير المنتجات والمنظومات وممت شامها باستعمال معلومات تصميم مفتوحة للعموم.

**تلسكوب تسديد (Collimator):** جهاز لتوليد أشعة متوازية بهدف ضبط خط نظر التلسكوب.

**توصيف التجلي (التعبير) الجيني (Gene Expression Profiling):** قياس أنشطة (تعبير) الألوّف من الجينات في نفس الوقت لتكوين صورة شاملة للوظيفة الخلوية.

**تيار العتمة (Dark Current):** التيار المتولد في خلية ضوئية حين تطبيق جهد كهربائي عليها دون وجود ضوء ساقط عليها.

**جينوم (Genome):** كامل مجموعة الجينات أو المادة الجينية في خلية الكائن الحي.

**حركة استباقية (Precessional Movement):** الحركة البطيئة لمحور الجسم الدوار حول محور آخر نتيجة لعزم (من قبيل قوة الجاذبية) يعمل على تغيير اتجاه المحور الأول.

**حساسية (Sensitivity):** نسبة نتائج الاختبار الإيجابية الصحيحة (أي التي تنص على أن الشخص مريض فعلاً وهو مريض). انظر تحديدية.

**خلية سدوية (Stromal):** خلايا نسيج واصل في أي عضو من قبيل البروستات ونقي العظم والمبيض وبطانة الرحم.

**ستنت (Stent):** شبكة أنبوبية توضع ضمن الوعاء الدموي، أو أي مجرى آخر لتدعيمه. وأتى الاسم Stent من اسم طبيب الأسنان الإنجليزي (Charles T. Stent) (1807-1885) الذي اخترعها.

**سدوي (Stromal):** خلايا نسيج واصل في أي عضو من قبيل البروستات ونقي العظم والمبيض وبطانة الرحم. انظر خلية سدوية.

**سلسلة فورييه ذات نصف الحيز (Half Range Fourier Series):** إذا كان التابع الزمني

متناظراً تناظراً مباشراً، أي  $f(-x)=f(x)$ ، أو عكسياً، أي  $f(-x)=-f(x)$ ، أمكن حساب سلسلة فورية الخاصة به بحساب سلسلة فورييه لأحد نصفَي التابع.

سهمي (Sagittal): مقطع طولاني يمر في المستوي المتعامد مع الخط الواصل بين الكتفين في منتصفه. انظر (إكليلي Coronal).

شبكة سنتنت: انظر سنتنت

ضغط دم مرتفع أولي (Prehypertension): ضغط الدم الواقع بين 120/80 ميليمتر زئبقي و139/89 ميليمتر زئبقي.

طب مشخصن (Personalized Medicine): نوع جديد من الطب يعتمد على جينات الشخص في اتخاذ قرارات حمايته وتشخيص مرضه ومعالجته.

عد خلوي (Cytometry): تقنية لكشف الخلايا والواسمات والبروتينات وعدها وهندستها من خلال تعليقها في تيار من سائل وتمريرها عبر جهاز كشف إلكتروني.

عرض كامل عند نصف القيمة العظمى (Full Width at Half Maximum (FWHM)): الفرق بين قيمتين طرفيتين لمتغير مستقل يكون عندها تابع هذا المتغير مساوياً لنصف القيمة العظمى للتابع بين تينك القيمتين. تسمى نقطة نصف القيمة العظمى في معالجة الإشارة بنقطة ال-3 ديسيبيل. علم البروتيوم (Proteomics): دراسة البروتيوم ووظائفه. انظر بروتيوم.

علم الجينوم (Genomics): دراسة الجينوم ووظائفه.

عوامل الجسم البشري (Human Factors): العوامل ذات الصلة بسلوك وخصائص الجسم البشري من حيث البيئة والمنتجات والخدمات. من أمثلة ذلك مقاس ووضعية مقعد سائق آلية معينة في بيئة معينة، من قبل السيارة أو الطائرة أو الجرار.

فأر أثيمي (Athymic Mouse): فأر مختبري عديم الشعر والغدة التوتية، وتُجرى عليه بحوث طبية خاصة في حيّز السرطان.

لاجيني (Epigenetic): صفة تنجم عن مفعول غير جيني في التعبير الجيني.

مادة بيضاء (White Matter): المادة البيضاء في الدماغ والجهاز العصبي، وتتألف من ألياف عصبية وأغمادها عموماً.

مجموعة QRS في مخطط كهرباء القلب.

مُحسّس (Sensitizer): مادة تسبب تهيج للجلد والجهاز التنفسي.

مدة التحليق (Time of Flight): المدة التي يستغرقها جسم لعبور مسافة معينة. وتُستعمل مدة التحليق في عملية فصل جسيمات عن بعضها تبعاً لمدد تحليقها.

مضاعف ضوئي (Photomultiplier): نوع من الصمامات الإلكترونية المخلاة الشديدة



الحساسية للضوء فوق البنفسجي والمرئي وتحت الأحمر .

مطابقة إحداثيات الصور (Image Registration): عملية تحويل منظومة إحداثيات إلى أخرى بغية مطابقة إحداثيات صور من مصادر مختلفة.

معدل البقاء على قيد الحياة (Survival Rate): نسبة الناس الذين يعيشون مدة معينة بعد المعالجة، وتُحدّد تلك المدة غالباً بخمسة سنوات.

مكثف الصورة (Image Intensifier): جهاز إلكتروني يُنتج صورة تألقية من أشعة سينية ضعيفة، حيث تُحوّل حزمة الأشعة المارة عبر جسم المريض إلى تيار إلكترونات في صمام إلكتروني مُخلّي يجري تسريعها وتركيزها في شاشة تألقية صغيرة لتكوين صورة تُظهر على شاشة فيديو.

مكروسكوب تألقي (Fluorescence Microscope): مكروسكوب تستعمل فيه التآلق الفوسفوري بدلاً من، أو عوضاً عن، الانعكاس والامتصاص لدراسة خواص المواد العضوية واللاعضوية.

موت الخلايا (Necrosis): موت معظم أو كل الخلايا في العضو نتيجة مرض أو جرح أو انقطاع تغذيتها بالدم.

ميز الطاقة (Energy Resolution): نسبة العرض الكامل بين نقطتي قيمة نصف قيمة الطاقة العظمى إلى القيمة العظمى.

نقيلة (Metastases): عقدة سرطانية نامية بعيداً عن موقع الورم الأصلي.

نوييدة (Nuclide): جنس ذري تتميز ذراته بمكونات محددة من مثل عدد البروتونات والنترونات وحالة الطاقة النووية.

هاونسفيلد (Hounsfield Unit (HU)): سلم هاونسفيلد هو سلم كمي لوصف كثافة الإشعاع، ومن ثم تمثيل لمقدار المعلومات الرقمية الموجودة في بكسل من صورة تصوير مقطعي محوسب، وتدل على تركيب وطبيعة النسيج المصور وتُستعمل لتمثيل كثافة النسيج. وسلم هاونسفيلد هو تحويل خطي لمادة التخميد الخطي الأصلي إلى سلم تساوي فيه كثافة إشعاع الماء المقطر عند درجة الحرارة والضغط النظاميين 0 HU، وتساوي كثافة الإشعاع في الهواء 1000 HU-.

واسمة حيوية (Biomarker): مادة قابلة للقياس في الكائن الحي يدل وجودها على ظاهرة معينة من مثل المرض .

## شبت المصطلحات

Aptamer	أبتامر
Epitope	إبيتوب (حاتمة)
Intrafraction	أثناء الجلسة الشعاعية
Linkage Disequilibrium	اختلال توازن الارتباط
Disease Management	إدارة المرض
Perfusion	إرواء دموي
Relaxation	استرخاء
Relaxivity	استرخائية
Genetic Predisposition	استعداد جيني للمرض
Apoptosis	استماتة الخلية
Quantile Normalization	استنظام القدة
Interpolation	استيفاء
Maximum Intensity Projection	إسقاط الشدة العظمى
Focal Lesion	إصابة بؤرية (موضعية)
Coronal	إكليلي
Amphipathic	أليفور (نحت من «أليف للماء» و«نفور من الماء»)
Allele	أليل
Integrin	إنتغرين
Abdominal Aortic Aneurysm	انتفاخ الأهر البطني
Aneurysms	انتفاخ شرياني (أم الدم)
Chemical Shift	انزياح كيميائي
Heart Infarction	انسداد العضلة القلبية
Cardiopulmonary Resuscitation	إنعاش قلبي رئوي
Promoter Sequences	بادئ النسخ

Biotin	بايوتين
Perfluorocarbon	برفلوروكربون
Dynamic Programming	برمجة ديناميكية
Proteome	بروتيوم
Purine	بورين
Biotinylation	بَيْتِنَة
Spline Function	تابع شريحي
Image Segmentation	تجزئة الصورة
Gene Expression	تجلي (تعبير) جيني
Blood Pool	تجميع دم
Specificity	تحديدية
Gated Acquisition	تحصيل مُرَامَن
EKG Triggering	تحكم بواسطة إشارة كهرباء القلب
Linkage Analysis	تحليل الترابط (الجيني)
Affine Transformation	تحويل محافظ على التسامت
Ballistocardiography	تخطيط زفن (تراقص) القلب
Echocardiography	تخطيط القلب بالصدى
Pulsatile Flow	تدفق نبضي
Genetic Linkage	ترابط جيني
Differential Diagnosis	تشخيص تفاضلي (تمييزي)
Arteriovenous Malformation	تشوه شرياني وريدي
Atherosclerosis	تصلب شرايين عصيدي
Angiography	تصوير الأوعية الدموية
Magnetic Resonance Imaging	تصوير بالرنين المغناطيسي (المرنان)
((MRI	
Interventional Imaging	تصوير تدخلي
Radiography	تصوير شعاعي
Interventional Radiology	تصوير شعاعي تدخلي
Tractography	تصوير المسالك العصبية
Positron Emission Tomography	تصوير مقطعي بالإصدار البوزيتروني
((PET	
(Computed Tomography (CT	تصوير مقطعي محوسب
Single-Photon Emission Computed	تصوير مقطعي محوسب بإشعاع الفوتون
(Tomography (SPECT	المفرد
Collimator	تلسكوب تسديد
Fluoroscopy	تصوير تألقي (فلوريستي)
Gene Expression Profiling	توصيف التجلي (التعبير) الجيني

Cardiac Arrest	توقف القلب
Angiogenesis	توليد الأوعية الدموية
Dark Current	تيار العتمة
Laparoscopic	جراحة تنظيرية/ جراحة بالمنظار
Stereotactic	جراحة موجهة بالصورة
Genome	جينوم
Precessional Movement	حركة استباقية
Affine Motion	حركة ترايبوية
Sensitivity	حساسية
Phagocyte	خلية بلعمية (بالعة)
Stromal Cell	خلية سدوية
Stent	ستنت
Stromal	سدوي
Half Range Fourier Series	سلسلة فورييه ذات نصف الحيز
Sagittal	سهمي
Stent	شبكة ستنت
Prehypertension	ضغط دم مرتفع أولي
Personalized Medicine	طب مشخصن
Nodule	عُقيدة
Histology	علم الأنسجة
Radiology	علم الأشعة
Proteomics	علم البروتيوم
Genomics	علم الجينوم
Human Factors	عوامل الجسم البشري
Arachnoid	غشاء الدماغ
Invasive	غير متعد (غير جراحي)
Athymic Mouse	فأر أثيمي (عديم الغدة التوتية)
Congestive Heart Failure	فشل القلب الاحتقاني
Voxel	فوكسل/ عنصر حجم
Tracer	قائفة/ مادة تعقب
Quantile	قِدّة
Electrode	قطب كهربائي
Standard Uptake Value	قيمة الامتصاص المعيارية
Epigenetic	لاجيني
White Matter	مادة بيضاء
QRS Complex	مجموعة QRS في مخطط كهرباء القلب
Sensitizer	مُحسّس
Transducer	محوال

Time of Flight	مدة التحليق
Defibrillator	مزيل رجفان
Prostate Specific Antigen	مستضد بروتينات نوعي
Photomultiplier	مضاعف ضوئي
Image Registration	مطابقة إحداثيات الصور
Bioinformatics	معلوماتية حيوية
Image Intensifier	مكثف الصورة
Necrosis	موت الخلايا
Apoptosis	موت الخلايا الطبيعي / استماتة / موت الخلايا المبرمج
Resolution	ميز
Epicardium	نخاب / جلدة الفؤاد
Subarachnoid Hemorrhage	نزف تحت غشاء الدماغ
Metastases	نقيلة
Vascularisation	نمو الأوعية
Affine Model	نموذج ترابطي
Calibration Phantom	نموذج معايرة
Nuclide	نويذة
Hounsfield Unit (HU)	هاونسفيلد (وحدة)
Marker	واسمة
Biomarker	واسمة حيوية
Survival Rate	وتيرة البقاء على قيد الحياة
Scintillator	ومّاض / مادة وميضية

## الفهرس

405، 406، 413، 430، 435، 437	-أ-
457، 459، 469، 474، 515، 534، 537، 554	أقطاب كهربائية افتراضية: 221، 228
الأوعية الدموية: 27، 53، 72، 122، 134، 219، 220، 239، 430، 528، 532، 534، 552، 581، 605، 644، 690	الاستماتة: 53، 449، 450، 452، 457 الاقتران الجيني: 376
-ب-	ألزهايمر: 33، 48، 337، 378، 386، 387، 388، 389، 390، 473
باركنسون: 48، 337	الإنترين: 415، 430
البرفلوروكربون: 362، 411، 413، 414، 415، 424، 426، 427، 433، 435	الأنكسين: 341، 447، 448، 451، 453، 454، 455، 457، 459
بروجستيرون: 406	الأورام: 18، 19، 61، 72، 73، 74، 76، 177، 187، 189، 197، 207، 208، 220، 221، 222، 223، 224، 226، 243، 245، 269، 270، 291، 299، 306، 312، 313، 314، 315، 316، 322، 323، 326، 343، 351، 353، 354، 376، 379، 381، 383، 384
بروميد: 68، 413، 426	
البصمات الجينية: 339	
البلورة الوميضية: 198، 352، 353، 357	

427، 426، 425، 424، 423، 416  
455، 453، 448، 447، 438، 430  
582، 458

التصوير الشعاعي: 28، 62، 65،  
122، 134، 186، 202، 207، 225،  
237، 243، 244، 246، 292، 515

تصوير مقطعي ضوئي: 75، 76  
تصوير مقطعي محوسب: 34، 38،  
112، 113، 196، 225، 226، 239،  
241، 245، 499

التصوير المكروسكوبي التآلقي:  
452

تقنية الهلام الثنائية الأبعاد: 467  
التكنولوجيا الحيوية: 338، 343،  
568، 576

-ث-

الشميدين: 35، 311، 316، 320،  
321، 322، 323، 405

-ج-

الجينوم: 47، 52، 222، 333، 334،  
335، 376، 465، 467، 489، 573،  
574، 576، 582

-خ-

خوارزميات: 11، 49، 72، 85، 87،  
90، 92، 95، 98، 127، 145، 147،

البيرميدين: 320

-ت-

تأيين: 382، 468، 579

التجلي الجيني: 339، 376، 572،  
573، 574

الترددات الراديوية: 166، 178،  
221، 223، 226، 228، 229، 230،  
233، 234، 235، 238، 239، 245،  
270، 275، 362، 646

التشخيص التفريقي: 529، 530،  
531، 540، 559، 560

التصوير بالرنين المغناطيسي: 21،  
25، 27، 60، 62، 68، 70، 142،  
143، 145، 150، 152، 154، 156،  
177، 242، 262، 269، 270، 271،  
274، 348، 349، 351، 360، 408،  
412، 413، 424، 425، 436، 437،

453، 520

التصوير التآلقي: 63، 219، 223،  
232، 239، 243، 252، 255، 258،  
264، 358

التصوير الجزيئي: 15، 16، 19، 27،  
29، 48، 52، 62، 204، 220، 221،

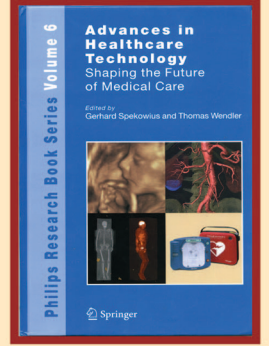
238، 245، 246، 307، 312، 313،  
314، 317، 327، 333، 334، 337،  
338، 340، 342، 343، 347، 348،  
349، 351، 367، 399، 400، 410،

سرطان الثدي: 272، 278، 285، 343، 378، 412، 656	154، 172، 194، 195، 197، 199، 218، 271، 276، 298، 302، 306، 385، 386، 470، 471، 475، 489، 490، 522، 528، 534، 535، 536، 539، 543، 557، 558، 559، 567، 568، 569، 570، 571، 577، 631، 632، 633، 638، 650، 651، 660
سرطان المبيض: 378، 473	-د-
السكتة الدماغية: 71، 340، 378، 411، 429، 455، 619	داء السكري الحَملي: 689
سوائل الجسم: 335، 379	الدنا: 47، 187، 292، 316، 320، 321، 322، 335، 339، 379، 405، 449، 456، 568، 569، 571، 573، 574، 578
السوماتوستاتين: 353، 406	-ر-
السيروتونين: 385	رجفان أُذيني: 178، 556
-ش-	رجفان بطيني: 556، 640، 642، 655، 656، 659
الشريان التاجي: 73، 74، 122، 141، 142، 143، 148، 153، 155، 177، 256، 258، 259، 263، 264، 454، 455، 456	الرجفان الخارجي: 18، 55، 555، 556، 640، 656، 657، 664، 665
الشريان السباتي: 178، 455، 456، 641	الرجفان المنزلي: 555، 618، 667، 668
الشريان الفخذي: 428	الرنا: 335، 339، 379، 400، 569، 572، 574، 583
-ط-	-س-
طب الأورام التدخلي: 221، 226	الستربتافيدين: 412
-ع-	
العُقَيْدات الرئوية: 527، 528، 529، 530، 531، 534، 535، 537، 538، 540، 542	
-ف-	
الفلوروميزونيدازول: 296، 299، 300، 311، 315	



- فوسفوريلاز: 320
- الموت المبرمج: 188، 189، 449،  
453، 455، 456
- الموجات فوق الصوتية: 27، 28،  
48، 50، 60، 72، 74، 75، 76، 163،  
164، 165، 166، 167، 168، 169،  
170، 171، 172، 173، 174، 175،  
176، 177، 178، 179، 180، 181،  
216، 218، 219، 220، 221، 222،  
229، 238، 239، 240، 241، 242،  
254، 259، 260، 262، 269، 270،  
271، 272، 273، 274، 276، 277،  
278، 279، 280، 282، 284، 285،  
348، 349، 351، 364، 367، 400،  
413، 414، 415، 416، 427، 453،  
459، 516، 517، 518، 519، 523،  
640، 641، 643، 645، 650
- الموجات المكروية: 226، 646
- ن-
- النانوية المؤقتة المغناطيسية: 426،  
430، 434، 436
- نوبة قلبية: 429، 619، 656، 690
- النيوكليوزيد: 316، 320، 405
- ه-
- هوموتريمرات: 452
- الفيرين: 53، 362، 411، 413،  
415، 427، 428، 429
- ق-
- القسطرة: 28، 71، 142، 166، 178،  
207، 215، 219، 222، 239، 251،  
253، 259، 262، 264، 516، 560
- ك-
- كهرضغطية: 633، 645
- الكوليسترول: 600، 601، 690
- م-
- المعالجة القائمة على التصوير: 28،  
292
- المعلوماتية الحيوية: 29، 336،  
470، 471، 482، 488، 489، 490،  
567، 568، 574، 576، 577، 578،  
579، 580، 582، 583
- مقطع طولاني تاجي: 239، 240
- مقطع عرضاني محوري: 239، 240
- منظومة التصوير: 79، 101، 103،  
198، 200، 232، 233، 243، 261
- منظومة الملاحظة الكهرومغناطيسية:  
234، 235

## التطورات في تكنولوجيا الرعاية الصحية تشكيل مستقبل الرعاية الطبية (\*)



(\*) الكتاب الثالث من الطب والصحة

1. المياه

2. البترول والغاز

3. البتروكيماويات

4. النانو

5. التقنية الحيوية

6. تقنية المعلومات

7. الإلكترونيات والاتصالات

والضوئيات

8. الفضاء والطيران

9. الطاقة

10. المواد المتقدمة

11. البيئة

12. الرياضيات والفيزياء

13. الطب والصحة

14. الزراعة

15. البناء والتشييد

سلسلة كتب التقنيات الاستراتيجية والمتقدمة

السلسلة:

تضم هذه السلسلة ترجمة لأحدث الكتب في التقنيات التي يحتاج إليها الوطن العربي في البحث والتطوير ونقل المعرفة إلى القارئ العربي.

الكتاب:

يُعدُّ تحسين الرعاية الصحية والحفاظ على الصحة أكثر المواضيع مناقشة وأهمية في مجتمعنا. وقد أدت التكنولوجيا دوراً هاماً في كثير من جوانب منظومة الرعاية الصحية، وتُوفِّر طرائق جديدة فُضِّلَ لحل مشكلات الصحة الأساسية في القرن الجديد.

أظهر الكتاب بجدية ومهنية بعض البرامج الناجحة في الرعاية الصحية التي أسهمت إسهاماً كبيراً في الاختراقات التكنولوجية ذات الصلة بالصحة في الماضي، ويهتم بابتكارات لافتة لتشكيل مستقبل الرعاية الصحية.

يصف هذا الكتاب إسهامات قيِّمة للتكنولوجيا في تحسين الرعاية الصحية في المستشفى والمنزل، ويقدم نظرة إجمالية ومناقشة للتوجهات ومجالات البحث الهامة في آخر ما توصل إليه العلم، ويسلط الضوء على النتائج الباهرة الأخيرة في حقول منتقاة، مع نظرة إلى التطورات التي تغير أعراف الرعاية الصحية في العقود القادمة.

المؤلفان:

غرهارد سبيكويوس: دكتوراه فلسفة، مدير تطوير الأعمال، شركة بحوث فيليبس أوروبا، آخن، ألمانيا  
توماس فندلر: دكتوراه فلسفة، زميل بحث، شركة بحوث فيليبس أوروبا، هامبورغ، ألمانيا

الترجم:

د. حاتم النجدي: أستاذ في الجامعات السورية متخصص بالإلكترونيات والاتصالات، ويهتم بالترجمة العلمية من الإنجليزية إلى العربية.

التطورات في تكنولوجيا الرعاية الصحية  
تشكيل مستقبل الرعاية الطبية

غرهارد سبيكويوس  
وتوماس فندلر

(3-13)

ISBN 978-614-434-065-3



9 786144 340653

الثمان: 78 دولاراً  
أو ما يعادلها

المنظمة العربية للترجمة

مدينة الملك عبدالعزيز  
للعلوم والتقنية KACST