

KLIN predmet, Elektrotehnički fakultet Univerziteta u Beogradu

Medicinska instrumentacija

Dr Nadica Miljković, vanredni profesor

Medicinska instrumentacija – definicija

- Medicinski uređaj je uređaj koji služi u medicinske svrhe i koji se ne zasniva na hemijskim reakcijama da bi postigao željeni efekat
(https://en.wikipedia.org/wiki/Medical_Device_Regulation_Act, Medical Device Amendments, USA, pristupljeno 26.02.2019.)
- Medicinski uređaj se razlikuje od drugih električnih uređaja po tome što:
 - izvor signala je živo tkivo i/ili
 - energija se primenjuje na živo tkivo
- Medicinski uređaj je električni ili mehanički uređaj koji se koristi u medicinskim primenama
 - pod električnim uređajem podrazumevaju se i uređaji čiji se rad zasniva na elektrohemijskim i elektromehaničkim pojavama

Definicija Evropske Komisije

- *““**medical device**” means any instrument, apparatus, appliance, software, material or other article, whether used alone or in combination, together with any accessories, including the software intended by its manufacturer to be used specifically for diagnostic and/or therapeutic purposes and necessary for its proper application, intended by the manufacturer to be used for human beings for the purpose of:*
 - *diagnosis, prevention, monitoring, treatment or alleviation of disease,*
 - *diagnosis, monitoring, treatment, alleviation of or compensation for an injury or handicap,*
 - *investigation, replacement or modification of the anatomy or of a physiological process,*
 - *control of conception,*
- *and which does not achieve its principal intended action in or on the human body by pharmacological, immunological or metabolic means, but which may be assisted in its function by such means;”*

Izvor: Izmena člana 1. tačke 2) direktive 90/385/EEC sa <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32007L0047>

Postoji posebna definicija za *in vitro* medicinske uređaje.

Definicija Evropske Komisije

- *“‘in vitro diagnostic medical device’ means any medical device which is a reagent, reagent product, calibrator, control material, kit, instrument, apparatus, equipment, or system, whether used alone or in combination, intended by the manufacturer to be used in vitro for the examination of specimens, including blood and tissue donations, derived from the human body, solely or principally for the purpose of providing information:*
 - *concerning a physiological or pathological state, or*
 - *concerning a congenital abnormality, or*
 - *to determine the safety and compatibility with potential recipients, or*
 - *to monitor therapeutic measures.”*

Izvor: Član 1. tačka 2b) direktive 98/79/EC, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:01998L0079-20120111>

Gde naći više informacija?

- Na sajtu Evropske Komisije,
https://ec.europa.eu/health/md_sector/overview_en
- Na prethodnom sajtu je navedeno da trenutno u Evropskoj Uniji ima pola miliona medicinskih uređaja i *in vitro* medicinskih uređaja na tržištu.
- Primeri medicinskih uređaja
 - Flasteri,
 - Kontaktna sočiva,
 - Rentgeni,
 - Pejsmejkeri,
 - Implanti,
 - Veštački kuk,
 - Softverska aplikacija i dr.
- Primeri *in vitro* medicinskih uređaja
 - HIV testovi
 - Testovi za dokazivanje trudnoće
 - Testovi za određivanje koncentracije glukoze u krvi i dr.

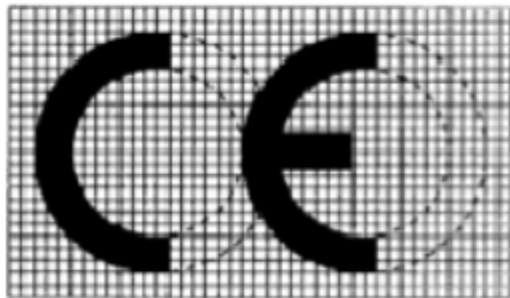
Koliko je pravni okvir spor ili brz?

- Najavljena je promena tri postojeće direktive sa dva nova pravilnika do 2022 (period tranzicije je počeo 2017. godine).
- Tri direktive:
 - [Council Directive 90/385/EEC](#) on Active Implantable Medical Devices (AIMDD) (1990)
 - [Council Directive 93/42/EEC](#) on Medical Devices (MDD) (1993)
 - [Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council](#) on in vitro Diagnostic Medical Devices (IVDMD)
- Dva nova pravilnika:
 - [Regulation \(EU\) 2017/745](#) of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC
 - [Regulation \(EU\) 2017/746](#) of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on in vitro diagnostic medical devices and repealing Directive 98/79/EC and Commission Decision 2010/227/EU
- NAJNOVIJE: izmene članova direktiva usled pandemije u 2020 - https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2020.130.01.0018.01.ENG&toc=OJ:L:2020:130:TOC
- Više na https://ec.europa.eu/health/md_sector/overview_en

CE oznaka

Affix CE marking

Once the necessary steps have been successfully completed, the CE marking must be affixed to the medical device. The CE marking has to be placed visibly and legibly on the product or, if not possible due to the nature of the product, be affixed to the packaging and the accompanying document. The CE marking shall consist of the initials 'CE' taking the following form:



The various components of the CE marking must have the same vertical dimension and may not be smaller than 5 mm. If the CE marking is reduced or enlarged, the proportions given in the graduated drawing above must be respected.

PrtSc sa sajta https://ec.europa.eu/growth/single-market/ce-marking/manufacturers_en, *Fair Use*.

A regulativa u USA?



Modifikovana slika: By The U.S. Food and Drug Administration - FDA Bldg 51 - Main Entrance, Public Domain,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=33627850>

- FDA (eng. *Food and Drug Administration*) regulativa
- Odgovarajuća regulativa se primenjuje u zavisnosti od klasifikacije uređaja
- Više na <https://www.fda.gov/medical-devices/device-advice-comprehensive-regulatory-assistance/overview-device-regulation>
- Takođe, su bile neophodne izmene u prošloj godini uzrokovane COVID-19 pandemijom, <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/coronavirus-covid-19-and-medical-devices>
- Poseban deo regulative čini *Emergency Use Authorization* (EUA) koji predstavlja mehanizam da se primene odgovarajuće mere u korist javnog zdravlja kako bi se omogućila pravovremena dostupnost medicinskih sredstava (npr. vakcine) u slučajevima vanrednih okolnosti.

Regulatorni postupak

- Medicinski uređaji se, prema regulativama koje moraju ispuniti, dele na klasu I, klasu II i klasu III. Implanitibilni uređaji (npr. *pacemaker*) najčešće pripadaju klasi III uređaja.
- Ova regulativa se, u najvećoj meri, odnosi na bezbednost uređaja.
- Iz ovog procesa, najčešće se izuzimaju uređaji koji se koriste u svrhu istraživanja.
- Klasa I (generalno)
 - Proizvođač mora da obavi registraciju i ispuni druge uslove koji su definisani regulativom.
 - Konac za zube,
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRsearch.cfm?FR=872.6390>
- Klasa II (eng. *performance standard*)
 - Postoji 800 standarda koji moraju biti zadovoljeni.
 - Apple ECG App je II klasa, https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf18/den180044.pdf
 - Kondomi su II klasa,
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPCD/classification.cfm?ID=HIS>
- Klasa III (eng. *premarketing approval*)
 - Proizvođač mora da dokaže bezbednost uređaja pre izlaska uređaja na tržište.

Više na: FDA (U. S. Food and Drug Administration): Classify your medical device,
<https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/overview/classifyyourdevice/default.htm>, pristupljeno 26.02.2019.

Više na: http://www.egr.msu.edu/classes/ece445/mason/Files/2-Basics_ch1.pdf, Michigan State University, Biomedical Instrumentation ECE 445 course, pristupljeno 26.02.2019.

“FDA approved” vs. “FDA cleared”

- Postoji razlika
- *““FDA approved” means that the agency has determined that the “benefits of the product outweigh the known risks for the intended use.” Manufacturers must submit a premarket approval (PMA) application and the results of **clinical testing** in order to get approval.”*
- *“Class II and Class I medical devices are usually “cleared” by the FDA, which means the manufacturer can demonstrate that their product is “substantially equivalent” to another (similar) legally marketed device” that already has FDA clearance or approval. Those already-cleared products are called a predicate.”*
- Više na <https://www.cnet.com/health/fda-approved-vs-fda-cleared-whats-the-difference/>
- Koji od ova dva uređaja je pouzdaniji?
- Da li je neophodna obuka korisnika?
- Koliko su klinička ispitivanja važna za savremenu medicinu?

Regulatorni postupak

- FDA 510(k) process (<https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/PremarketSubmissions/PremarketNotification510k/ucm070201.htm>, pristupljeno 26.02.2019.) – prediktivni regulatorni postupak, u kome se uređaj, za koji se sprovodi regulatorni postupak, poredi sa postojećim uređajem na tržištu
- CE marketing – 25. maja 2017. godine na snagu su stupile nove regulacione procedure European Medical Device Regulations koje će biti usvojene do 2022, <http://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/regulatory-framework/>, pristupljeno 26.02.2019. Nova pravila donose strožije procedure, ali veće poverenje pacijenata.
- CE – evropska usaglašenost (fr. *Conformité Européenne*) je oznaka na uređajima u Evropi (može se naći i u drugim delovima sveta), a označava da uređaj zadovoljava postojeće standarde.
- Regulative su podložne promenama u praksi! -> potrebno je vršiti periodičnu reviziju postojećih regulativa.

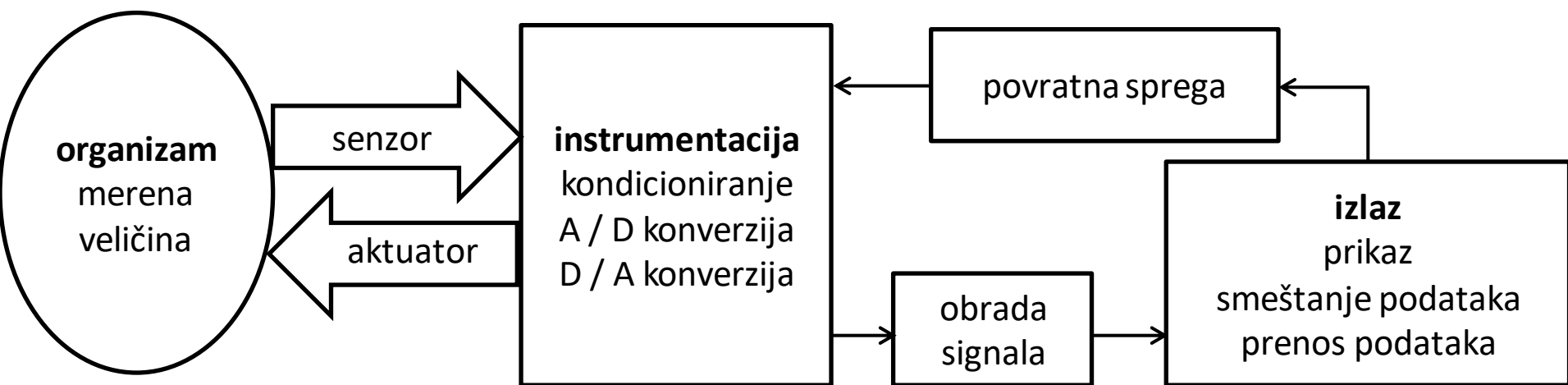


CE marking, Wikipedia, https://en.wikipedia.org/wiki/CE_marking, pristupljeno 26.02.2019.
CE marking, European Commission, <http://ec.europa.eu/growth/single-market/ce-marking/>, pristupljeno 26.02.2019.

Projektovanje medicinskih uređaja

- Prilikom projektovanja uređaja, potrebno je prilagoditi karakteristike uređaja prema:
 - potrebama merenja
 - spoljni uslovi u kojima se uređaj koristi okruženje, bezbednost, pouzdanost i sl.
 - tehničkim karakteristikama
 - brzina, snaga, rezolucija, opseg i dr.

Blok dijagram medicinskog uređaja



Blok dijagram medicinskog uređaja koji može da služi i za dijagnostiku i za terapiju.

Prikazani su samo osnovni elementi jednog uređaja.

Šema uključuje uređaje koji su zasnovani na primeni računara.

Direktna i indirektna merenja u medicini

- Direktno merenje
 - meri se željena fizička veličina direktno
 - primer?
- Indirektno merenje
 - meri se veličina koja je povezana sa željenom fizičkom veličinom
 - direktno i indirektno merene fizičke veličine su u zavisnosti koja je poznata (električni model, u opštem slučaju matematički model zavisnosti)
 - primer?
- Kalibracija (tzv. *Null* merenje)

Klasifikacija medicinskih uređaja

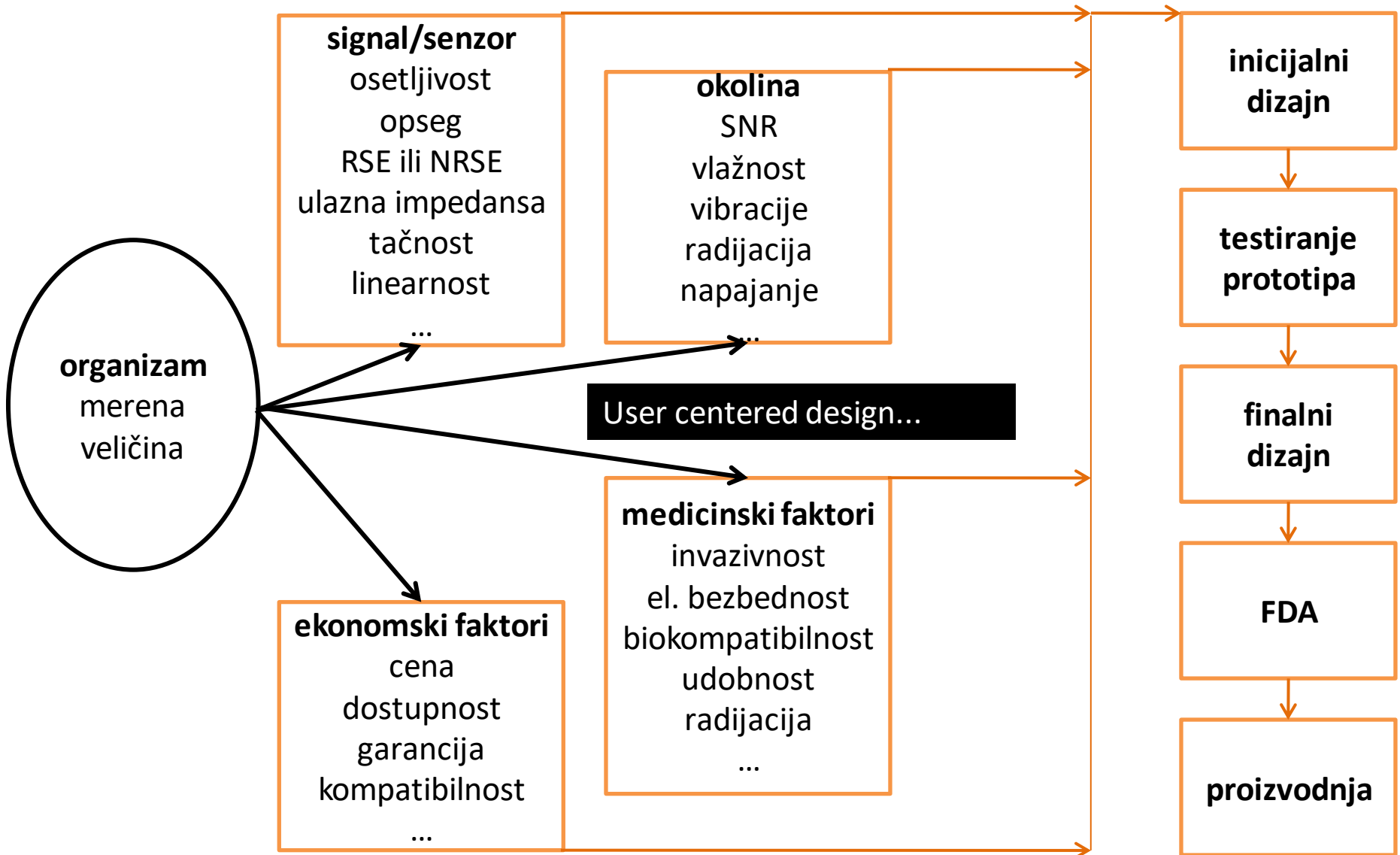
- Prema veličini koja se meri
 - pritisak, protok, temperatura, ...
- Prema principu rada
 - rezistivni,
 - induktivni,
 - kapacitivni,
 - ultrazvučni,
 - elektrohemijski i drugi.
- Prema organskom sistemu čiji se rad ocenjuje merenjem signala
 - kardiovaskularni,
 - pulmonarni i drugi.
- Prema kliničkom okruženju
 - pedijatrijski,
 - kardiološki i drugi.

Ograničenja prilikom realizacije

- Ograničenja zavise od same fizičke veličine koja se meri ili od tkiva/organa kome se prenosi energija.
- Merna varijabilnost
 - postoji na svim nivoima organizma,
 - oslikava interakciju između različitih fizioloških sistema,
 - zavisi od velikog broja povratnih sprega koje nisu poznate,
 - uvode se statistički proračuni i metode (primer?).
- Bezbednost
 - predstavlja primarni cilj prilikom projektovanja,
 - odnosi se na bezbednost pacijenata, medicinskog osoblja, ali i uređaja u kliničkom okruženju.
- Zahtevi korisnika
 - pouzdanost uređaja,
 - jednostavnost prilikom upotrebe i dr.

Prenos podataka...

Proces projektovanja (eng. *life cycle*)



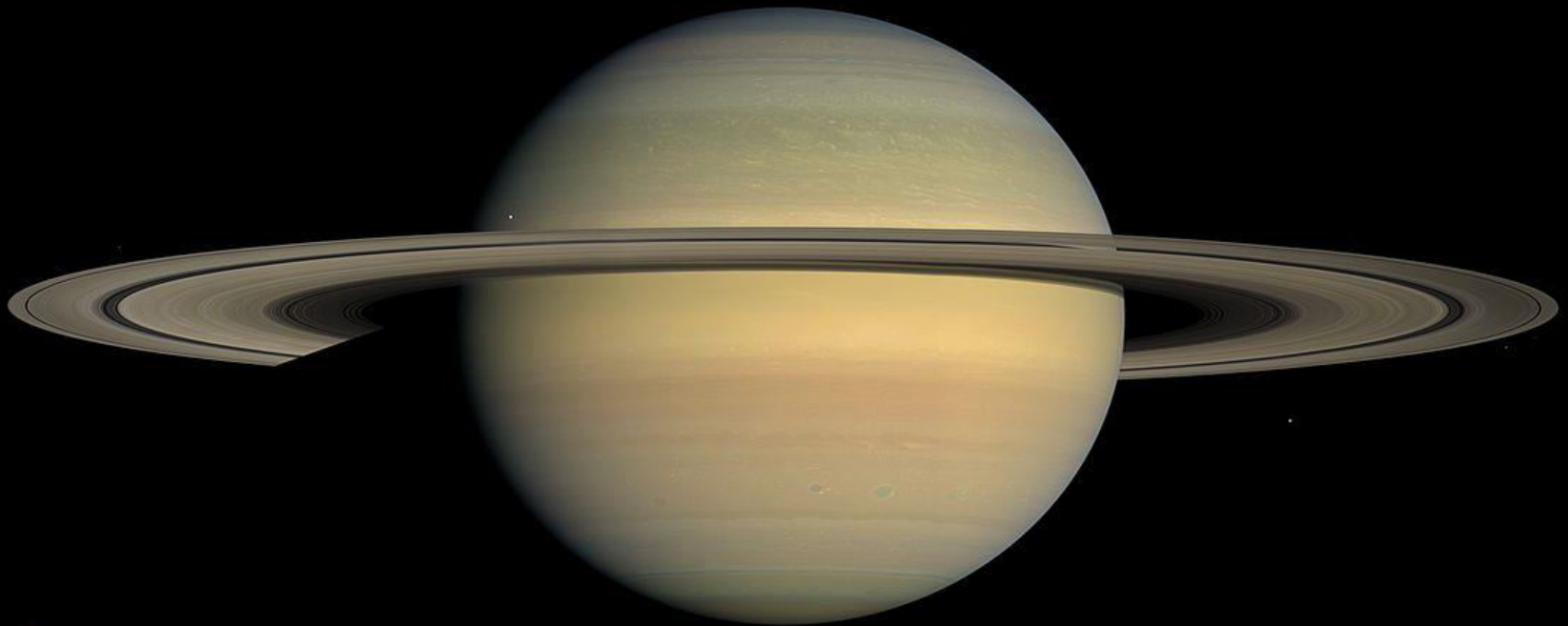
Ulazni signali medicinskih uređaja

- Svaki instrument ima ulaze koji su željeni i koji nisu željeni.
- Neželjeni ulazi instrumenta se dele na:
 - *Interfering* - najčešće nisu korelisani sa merenom veličinom, pa ih je jednostavno otkloniti (npr. šum na 50/60 Hz)
 - *Modifying* – najčešće jesu korelisani sa merenom veličinom, pa ih nije jednostavno ukloniti (npr. šum disanja na EKG signalu)
- Željeni ulaz je merena fizička veličina koja se najčešće naziva *Measurand* – najčešće je relativno male amplitude u odnosu na ostale ulaze (Kako se izdvaja? Koje se tehnike koriste)

KARAKTERISTIKE MEDICINSKE INSTRUMENTACIJE

Statičke i dinamičke karakteristike medicinskog uređaja

- Karakterizacija instrumenata omogućava njihovo međusobno poređenje i omogućava uvid u potrebe za dizajnom novih uređaja.
- Karakteristike instrumenta mogu biti: statičke karakteristike i dinamičke karakteristike.



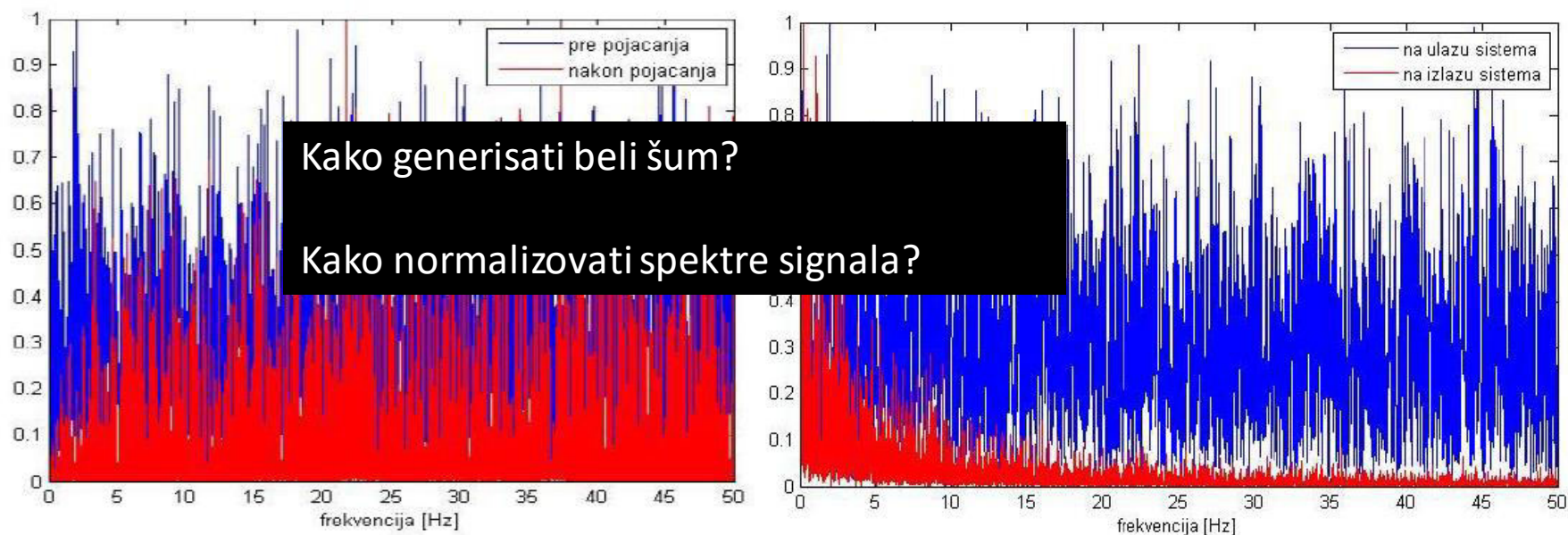
Statičke karakteristike medicinskih uređaja

- Tačnost
 - Definiše se kao razlika između tačne vrednosti i merene vrednosti.
 - Može se računati apsolutna i relativna tačnost.
 - U slučaju da tačna vrednost nije poznata koristi se nominalna vrednost fizičke veličine (koja je nekom konvencijom usvojena kao tačna, npr. etalon).
- Preciznost
 - Visoka preciznost \neq visoka tačnost.
- Rezolucija
 - Najmanji inkrement koji može biti izmeren sa određenom sigurnošću.
- Osetljivost
 - Za linearnu zavisnost, računa se kao odnos promene na ulazu i na izlazu.
 - Za nelinearnu zavisnost, računa se kao koeficijent pravca tangente za neku tačku karakteristike.
- Ponovljivost
 - Sposobnost instrumenta da na svom izlazu daje istu vrednost za ponovljeni ulaz u toku nekog vremena.

Dinamičke karakteristike medicinskih uređaja

- Dinamičke karakteristike definišu se kao relacija izlaza medicinskog uređaja u odnosu na ulaz koji je promenljiv u vremenu.
- Većina medicinskih uređaja može da se opiše korišćenjem jednostavnih linearnih diferencijalnih jednačina.
- Većina sistema ima karakteristiku koja je I ili II reda.
- Praktična evaluacija dinamičkih karakteristika:
 - Na ulaz uređaja se dovodi neki karakteristični signal (step funkcija, sinusoida ili beli šum)
 - Definiše funkcija prenosa uređaja, kad god je to moguće (kada?)

Primer računanja dinamičke karakteristike



- Merenje propusnog opsega elektrofiziološkog pojačavača – propuštanje belog šuma relativno niske amplitude kroz elektrofiziološki pojačavač i poređenje ulaza i izlaza u frekvencijskom domenu.
- Diplomski rad Nenad Popović “Projektovanje uređaja za merenje i frekvencijsku analizu elektrogastrografskih signala”, Univerzitet u Beogradu – Elektrotehnički fakultet, 2015. (rad je nagrađen II nagradom ETF BAFA U.S.A., <http://alumni.etf.bg.ac.rs/>, pristupljeno 26.02.2019.)

MEDICINSKA INSTRUMENTACIJA
ZASNOVANA NA PRIMENI RAČUNARA

Primena računara u biomedicinskoj instrumentaciji

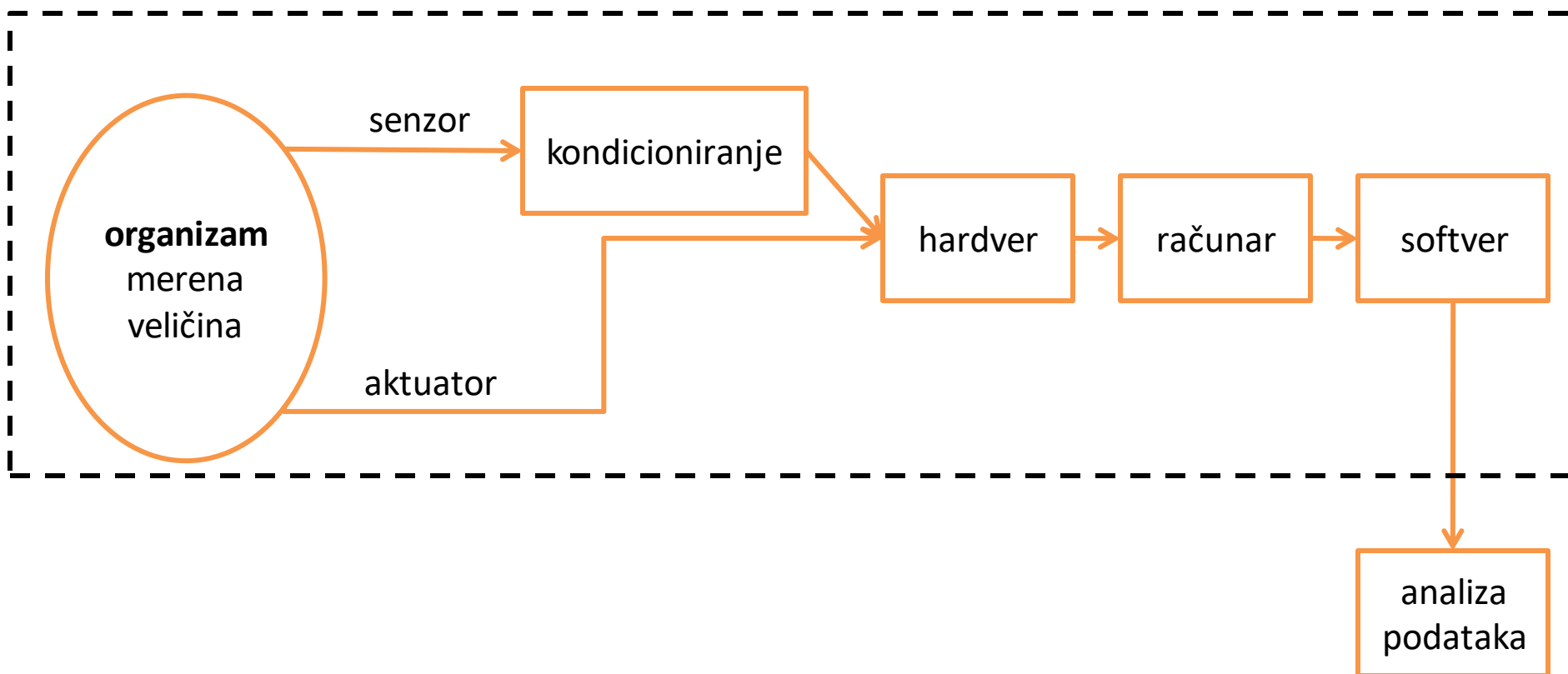
- Generalna rasprostranjenost i primena personalnih računara, omogućila je da hardver i softver koji su komercijalno dostupni nađu svoju primenu i u medicinskoj instrumenaciji.
- Računari se koriste za prikupljanje podataka, manipulaciju i procesiranje podataka, a mogu poslužiti i kao radne stanice.
- Računar može da omogući istovremeni rad više medicinskih uređaja/modula koji su povezani.

Software-based development?

1. modularnost
2. cena

Primena računara u biomedicinskoj instrumentaciji

sistem za akviziciju podataka



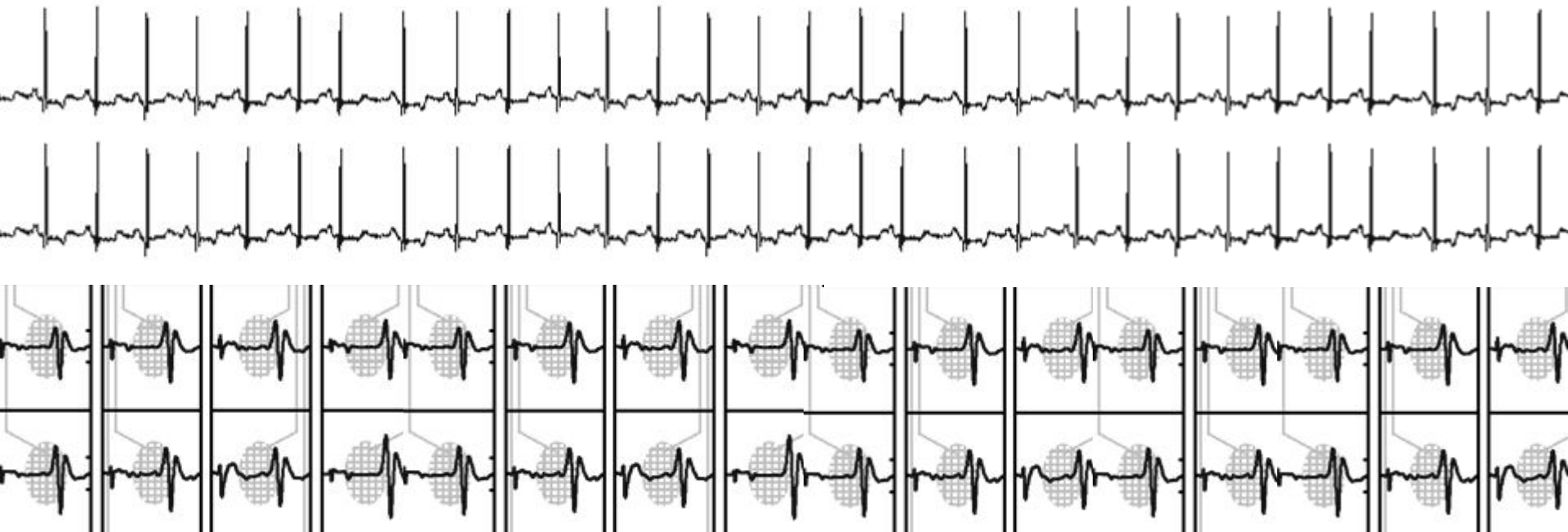
Jedna tipična konfiguracija biomedicinskog mernog uređaja zasnovana na primeni računara je data na slici.

Dodatni korisni linkovi i literatura

- Medical Instrumentation: Application and Design, 2nd Edition, Ed. Webster JG, Houghton Mifflin Company, Boston, Toronto, 1992.
- https://en.wikipedia.org/wiki/Medical_device, pristupljeno 26.02.2019.
- http://www.grasupport.com/FDA_MED_DEVICE.html, pristupljeno 26.02.2019.
- <https://www.greenlight.guru/blog/bringing-medical-device-to-market>
- Kramer, D. B., Xu, S., & Kesselheim, A. S. (2012). How does medical device regulation perform in the United States and the European union? A systematic review. *PLoS Med*, 9(7), e1001276. doi: [0.1371/journal.pmed.1001276](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001276).
- Pesapane, F., Volonté, C., Codari, M., & Sardanelli, F. (2018). Artificial intelligence as a medical device in radiology: ethical and regulatory issues in Europe and the United States. *Insights into imaging*, 9(5), 745-753. doi: [10.1007/s13244-018-0645-y](https://doi.org/10.1007/s13244-018-0645-y)
- Emmanouilidou, M. (2016). The status of mHealth in Europe and a review of regulative challenges. In *Multi conference on computer science and information systems: eHealth* (pp. 203-206). [ResearchGate link](#).

Zadaci za rad

- Elektrofiziološki instrumenti – podsetnik
- Osnovne karakteristike instrumenata (statičke i dinamičke)
- Tehnička dokumentacija instrumenta
- Regulativa koju ispunjavaju uređaji?
- Koliko je podataka dostupno na internetu?



Primer

Specifikacije ulaznog signala instrumenta i senzora

- fizička veličina koja se meri (njene karakteristike),
- ulazni signal – diferencijalni, RSE (eng. *referenced single-ended*),
- CMRR (eng. *common mode rejection ratio*),
- radni opsezi (frekvencijski, naponski, promenljivi / fiksni),
- eng. *overload ranges* – ulaz koji neće dovesti do oštećenja na instrumentu,
- osetljivost,
- ulazna impedansa,
- princip rada senzora,
- kašnjenje,
- frekvencijska karakteristika,
- izolacija,
- dimenzije,
- rukovanje senzorima,
- i druge.

Primer

Specifikacije ugrađenih metoda za obradu signala

- metode za obradu signala,
- kompenzacija (npr. linearizacija),
- filtriranje.

Sadrži detaljan opis metoda i tehnika za obradu signala.

Primer

Specifikacija izlaznog signala instrumenta

- vrsta izlaznog signala (napon, struja, slika,),
- opseg izlaznog signala,
- snaga izlaznog signala,
- impedansa,
- brzina prikaza izlaznog signala (*frames per second*),
- vremensko kašenjenje,
- i drugi.

Specifikacija instrumenta dodatno sadrži i:

- greške i pouzdanost mernog instrumenta (merna nesigurnost tipa B) i
- fizičke i ostale karakteristike (npr. materijali, napajanje).

