

Raport final

Analiza obiectivelor

Proiect nr. 238PED/2017:

Detecția Precisă Extralumenală a Tumorilor Colorectale folosind Tag-uri Acoperite cu Aur-Platină și Senzori de Proximitate Avansați(LAPSENS)

Cod depunere: PN-III-P2-2.1-PED-2016-0783

Perioada: 01.01.2018 - 31.12.2018

Cuprins

1. Obiective prevăzute

2. Gradul de atingere al rezultatelor și impactul rezultatelor: etapa 1

2.1. Analiza de piață a componentelor electrice necesare pentru dezvoltarea senzorului inductiv de proximitate. Concepție senzor inductiv de proximitate.

Achiziționare componente.

2.2. Studiu de piață și achiziționare echipamente necesare testării *ex-vivo* și *in-vivo* a senzorilor inductivi de proximitate.

2.3. Participare vizite de informare și schimb de idei și publicare rezultate inițiale.

2.4. Studii de piață pentru achiziționarea materialelor necesare pentru încapsularea senzorului de proximitate. Proiectarea echipamentului, cu îndeplinirea condițiilor de perfectă etanșeitate și fiabilitate la sterilizări multiple.

3. Gradul de atingere al rezultatelor și impactul rezultatelor: etapa 2

3.1. Fabricarea echipamentului de încapsulare a senzorului. Optimizare/testare. Completarea listei de echipamente și materiale necesare evaluării produsului de cercetare.

3.2. Testare biocompatibilitate a senzorului.

3.3. Acoperirea clipurilor cu metale nobile. Optimizare/testare. Testare biocompatibilitate clipuri.

3.4. Testare *ex-vivo* pe organe de animal și specimene chirurgicale multiple și *in-vivo* prin experimente pe animale.

3.5. Design și optimizare a semnalului senzorului de proximitate și funcționarea lui în interiorul echipamentului fabricat. Optimizare clipuri endoscopice.

3.6. Diseminare rezultate prin participarea la conferințe naționale/internaționale și publicarea rezultatelor în reviste internaționale.

4. Indicatori cantitativi

4.1. Articole ISI publicate cu menționarea proiectului

4.2. Articole ISI trimise spre publicare

4.3. Cereri brevete

4.4. Conferințe naționale și internaționale

4.5. Produse

4.6. Studii

5. Rezultate importante

5.1. Dezvoltare model experimental pentru încapsularea senzorilor de proximitate

5.2. Dezvoltare instrument chirurgical autoclavabil ce conține senzori și este adaptat chirurgiei laparoscopice

5.3. Dezvoltare clipuri endoscopice biocompatibile ce pot fi detectate de senzorii de proximitate

5.3. Dezvoltare model experimental pentru determinarea parametrilor de detecție în aer și soluții

5.4. Demonstrarea fezabilității sistemului de detecție a clipurilor pe țesuturi *ex-vivo*

5.5. Demonstrarea fezabilității sistemului de detecție a clipurilor printr-un abord laparoscopic, pe subiecți *in-vivo*

5.6. Demonstrarea fezabilității sistemului de detecție pe specimene chirurgicale umane.

6. Anexa: Acordul de colaborare între parteneri

1 Obiectiveprevăzute

- *Obiectiv etapa 1:* obiectivul etapei a fost acela de face o analiză amănunțită de piață a componentelor electronice și a echipamentelor de chirurgie laparoscopică, necesare pentru dezvoltarea senzorului inductiv de proximitate. S-a urmărit achiziționarea unor materiale cu proprietăți perfect etanșe și rezistență la cicluri multiple de sterilizare care să încapsuleze senzorul, și care să fie compatibile cu chirurgia laparoscopică și robotică. Un alt obiectiv al acestei etape, a constat în concepția și designul instrumentelor de detecție cu diferiți senzori inductivi de proximitate.
- *Obiectiv etapa 2:* obiectivul principal al etapei a urmărit fabricarea echipamentelor de încapsulare compatibile cu chirurgia laparoscopică, a blocului electronic funcțional și conexiunea cu senzorii inductivi de proximitate, precum și îmbunătățirea semnalului clipurilor hemostatice prin acoperiri metalice distincte. În vederea testării/optimizării echipamentelor de detecție/clipurilor hemostatice acoperite metalic, s-au avut în vedere mai multe tipuri de măsurători: în aer, în mediu lichid, *ex-vivo* și *in-vivo* pe animal (porc).

2 Gradul de atingere al rezultatelor si impactul rezultatelor:

Etapa 1

2.1 Analiza de piață a componentelor electrice necesare pentru dezvoltarea senzorului inductiv de proximitate. Concepție senzor inductiv de proximitate. Achiziționare componente.

S-a făcut o analiză de piață comparativă a componentelor în funcție de performanță/calitate/preț și s-au ales materialele ce vor fi folosite la construcția blocului electronic conector cu senzorii inductivi de proximitate. Au fost achiziționate componentele electronice și materialele (detectors de câmp, senzori inductivi, baterii, cabluri, mufe, sistem monitorizare energie, etc.) necesare construcției și testării instrumentului de detecție.

Concepția echipamentului de detecție pe bază de senzori inductivi de proximitate

O schiță a echipamentului de încapsulare împreună cu electronica conectoare cu senzorii de proximitate este prezentată mai jos în *fig.1*.

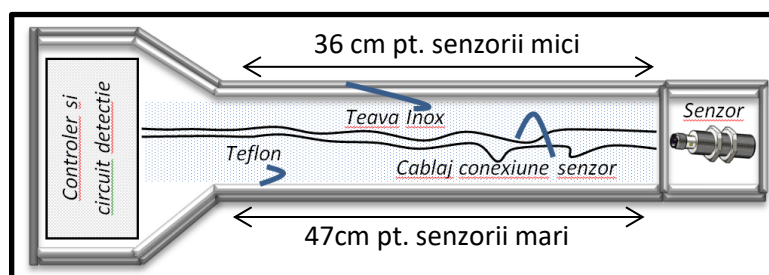


Fig.1. Schiță construcție echipament încapsulare senzor

Dimensiunile tijei de încapsulare senzor, cât și a părții superioare a echipamentului ce încorporează blocul electronic funcțional au fost astfel dimensionate pentru a satisface condițiile de compatibilitate cu diametrele troacelor uzuale, cât și pentru o utilizare mai facilă a echipamentului de detecție de către echipa chirurgicală.

Descriere și operare. Senzorii de proximitate inductivi detectează prezența obiectelor metalice care intră în câmpul lor oscilant și oferă detectarea țintă la "viteza zero". Circuitul conține un oscilator care creează un câmp electromagnetic de înaltă frecvență (RF) care este radiat din bobină în zona din fața a senzorului. Când un obiect metalic intră în acest câmp în obiect sunt induși curenți

turbionari. Pe măsură ce metalul se apropie mai mult de senzor, acești curenți turbionari cresc și duc la o absorbție a energiei din bobină, care amortizează amplitudinea oscilatorului până când se oprește în cele din urmă.

2.2. Studiu de piață și achiziționare componente necesare testării *ex-vivo* și *in-vivo* a senzorului inductiv de proximitate.

În ceea ce privește studiul de piață în funcție de calitate/fiabilitate preț a kit-urilor laparoscopice și achiziționare echipamente chirurgie laparoscopică, ne-am raportat la dimensiunea financiară a grantului care nu a permis achiziționarea unui nou sistem optic sau o nouă sursă de lumină, pentru scopul grantului urmând a fi folosite cele deja prezente în cadrul Centrului de Medicină Experimentală al UMF. Am urmărit însă să achiziționăm instrumentele ce pot fi definite drept periferice, însemnând cele care sunt prezente efectiv în mâna chirurghului și cu care acesta din urmă interacționează cu organul țintă. Aceste pense sunt de un înalt rafinament, fiind concepute într-un sistem modular format din mâner, teacă și insert, ceea ce le oferă o deosebită versatilitate și posibilitatea unor utilizări multiple.

2.3. Participare vizite de informare și schimb de idei și publicare rezultate inițiale.

Spre finalul anului 2017, mai precis în perioada 14-17 Noiembrie 2017, directorul de proiect, dr. V. Bințișan, a participat la Congresul Mondial al Chirurgilor, Gastroenterologilor și Oncologilor, IASGO, desfășurat în Lyon, Franța. Congresul a reprezentat o platformă ideală de interacțiune și schimburi de idei în echipe multidisciplinare, aducând împreună profesioniști din toate colțurile lumii, Europa, Japonia, USA, Africa. Evident, focus-ul a fost pus pe diagnosticul și tratamentul tumorilor maligne iar, din acest punct de vedere, interesant prin prisma proiectului nostru de cercetare LAPSENS, au fost prezentările legate de rolul indocyanin green (ICG) în detectarea tumorilor și a obiectivării vascularizației la nivelul anastomozelor, de pattern-ul de metastazare limfatică a tumorilor colorectale și gastrice, precum și de sistemele de navigație intraoperatorie folosite în chirurgia hepatică care suprapun în câmpul vizual al chirurghului prin metode de realitate virtuală imaginile CT obținute preoperator care precizează locul tumorii și relațiile de vecinătate cu structurile anatomice.

De asemenea, în aceste prime 3 luni de activitate am demarat lucrările de concepere și scriere a unei lucrări științifice care să reflecte activitatea noastră inițială legată de folosirea senzorilor inductivi de proximitate pentru detecția de tag-uri metalice atașate de mucoasa tubului digestiv, experiență dobândită anterior în urma colaborării cu echipa de la UTCN Cluj Napoca condusă de Conf. Dr. Bogdan Mocan și care a stat la baza motivației prezentului grant de cercetare.

2.4. Studii de piață pentru achiziționarea materialelor necesare pentru încapsularea senzorului de proximitate. Proiectarea echipamentului, cu îndeplinirea condițiilor de perfectă etanșeitate și fiabilitate la sterilizări multiple.

Pentru execuția sondei de investigare s-au achiziționat materialele necesare, acestea îndeplinind condițiile de biocompatibilitate cât și condițiile de etanșeitate ale senzorului în sondă. Astfel, s-a achiziționat țevă inox –undă fără sudură cu $D \text{ (mm)} = 10$ și $s \text{ (mm)} = 2$, model 304L pentru partea superioară încapsulare senzor, și țevă inox – undă fără sudură cu $D \text{ (mm)} = 40$ și $s \text{ (mm)} = 2$, model 304L pentru partea inferioară a echipamentului de încapsulare. Pentru etanșeitate echipament am achiziționat o bară teflon cu $D \text{ (mm)} = 39$.

(vezi Fig.2 –stânga și dreapta).

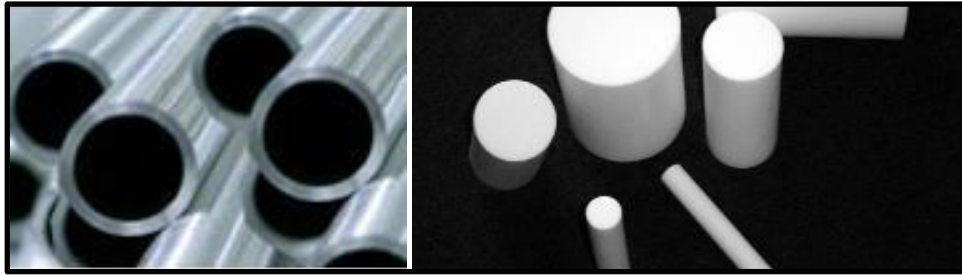


Fig.2. Țeavă inox diferite grosimi (stânga) și țeavă teflon (dreapta)

Selectarea sensorului adecvat de proximitate depinde de dimensiunea, materialul și distanța dintre țintă și de distanța de detectare care poate fi menținută. Distanța maximă de detectare este definită ca distanța în care sensorul este suficient de aproape pentru a detecta o țintă feroasă a cărei diametru este egal sau mai mare decât diametrul sensorului. În aplicația actuală, distanța de detectare trebuie să fie cuprinsă între 50 și 80% din intervalul maxim de detectare pentru a asigura o detecție fiabilă. În mod ideal, spațiul dintre țintele adiacente ar trebui să aibă cel puțin un diametru al sensorului, astfel încât prima țintă să părăsească complet câmpul senzorilor înainte ca să apară următoarea țintă. Țintele individuale pot fi rezolvate ca obiecte separate dacă această distanță este redusă la 70 sau 75% din diametrul sensorului, însă aceasta poate introduce o limită minimă a distanței de detectare care face ajustarea mai critică. Toți senzorii de proximitate sunt protejați intern, ceea ce permite ca fața sensorului să fie montat încastrat în aplicații metalice fără a reduce distanța de detectare.

În ceea ce privește testarea preliminară a clipurilor de hemostază, am efectuat măsurători de microscopie electronică pentru determinările morfologice și de structură ale acestora cât și determinări de compoziție prin tehnica (EDX), analiză cu raze X de dispersie energetică. În urma acestor analize s-a concluzionat că acoperirile metalice propuse (cu aur și platina inițial, după care în etapa 2 am utilizat o paletă largă de compuși metalici) sunt viabile.

3 Gradul de atingere al rezultatelor și impactul rezultatelor:

Etapa 2

3.1 Fabricarea echipamentului de încapsulare a sensorului. Optimizare/testare.

Completarea listei de echipamente și materiale necesare evaluării produsului de cercetare.

În etapa a doua am urmărit **fabricarea propriu-zisă a echipamentelor de încapsulare a senzorilor inductivi de proximitate și dezvoltarea blocului electronic de funcționare conectat la senzorii de proximitate încapsulați. O provocare majoră a fost de a scala blocul electronic conector la dimensiunea instrumentului de încapsulare.**

În prima fază s-au secționat mecanic tije de inox (partea inferioară) cu dimensiuni de 10 mm și 12 mm pentru compatibilitate cu senzorii de detecție, și în particular cu dimensiunea trocadelor folosite în timpul intervențiilor laparoscopice. Pentru etanșeitate completă și fiabilitate la ciclurile de sterilizare s-a inserat un strat de teflon (pentru fiecare diametru de tijă) care fixează senzorii în interiorul tije de inox. După cum se poate vedea în *fig 5.a*, sau mai clar în *fig.5.c*, am încorporat cinci senzori de proximitate inductivi diferiți după cum urmează: i) sensor inductiv de proximitate model IE5346 (diametru 8mm, distanță de comutare 5mm, frecvență lucru 700 Hz); ii) sensor inductiv de proximitate model IM08-06NPS-ZT1 (diametru 8mm, distanță de comutare 6mm, frecvență lucru 500 Hz); iii) sensor inductiv de proximitate model IFS290 (diametru 10mm, distanță de comutare 10mm, frecvență lucru 1500Hz); iv) sensor inductiv de proximitate model E59M12C110C02-D1 (diametru 12mm,

distanță de comutare 10mm, frecvență lucru 580Hz); v) senzor inductiv de proximitate model DW-AD-509-M8 (diametru 8mm, distanță de comutare 4mm, frecvență lucru 1600Hz). Lungimea tijelor interconectoare a fost de 36 cm pentru senzorii mici (albastru, verde, portocaliu) și de 47 cm pentru senzorii mari (alb și negru). Aceste dimensiuni au fost considerate optime de către echipa chirurgicală (36 cm este lungimea instrumentelor laparoscopice standard iar 45 cm este lungimea instrumentelor folosite în chirurgia obezității), și au fost testate inclusiv pentru a optimiza facilitatea utilizării în timpul operațiilor laparoscopice.

La celălalt capăt al tijei, (fig. 5.a – sus) s-a realizat conectarea senzorilor la circuitele de comandă și control utilizând un manșon customizat, fabricat din teflon. (fig.5.b). Partea superioară a echipamentului a fost construită din oțel inox fără sudură de tipul 304L. Conexiunea dintre senzorii de proximitate și blocul electronic se face prin conectori electrici acoperiți cu aur (fig.5.d). Astfel, tot blocul electronic al echipamentului poate fi mufat/deconectat în oricare dintre instrumente, și utilizat cu rapiditate în oricare din conformațiile dorite (fig.5.e). În plus, materialele folosite și tehnologia de fabricare / conexiune din interiorului echipamentului de încapsulare permit sterilizarea în condiții optime a întregului instrument, blocul electronic fiind scos afară la fiecare operațiune. Această construcție modulară a probei de detecție are rolul de a o face sterilizabilă și astfel folosibilă în condiții *in-vivo*. Îmbinările au fost realizate fără sudură pentru a nu permite apariția de arii de retenție pentru microbi pe fața externă a instrumentului. Tija împreună cu vârful său reprezintă un tot unitar etanș iar senzorul și sistemul de etanșeizare rezistă la temperaturi de până la 125 grade, ceea ce le face compatibile cu metodele de sterilizare la autoclavare – sterilizare cu costuri reduse(fig.5.f). Am ales o soluție simplă, standardizată pentru mufarea blocului electronic astfel încât acesta să poată fi deconectat înainte de trimiterea instrumentului la sterilizare și apoi reconecta ușor, fără a compromite sterilitatea instrumentului steril. După mufare, blocul electronic este acoperit cu un capac steril, care are un sistem de închidere de siguranță, astfel încât instrumentul își păstrează sterilitatea de-a lungul întregului procedeu de detecție intraoperator. Soluția tehnică folosită în acest sistem modular este de fapt inspirată din alte sisteme chirurgicale aflate în practica clinică și care de asemenea presupun o combinație între un instrument steril și un corp de comanda nesteril (ex. fierăstrău electric folosit în chirurgia ortopedică).

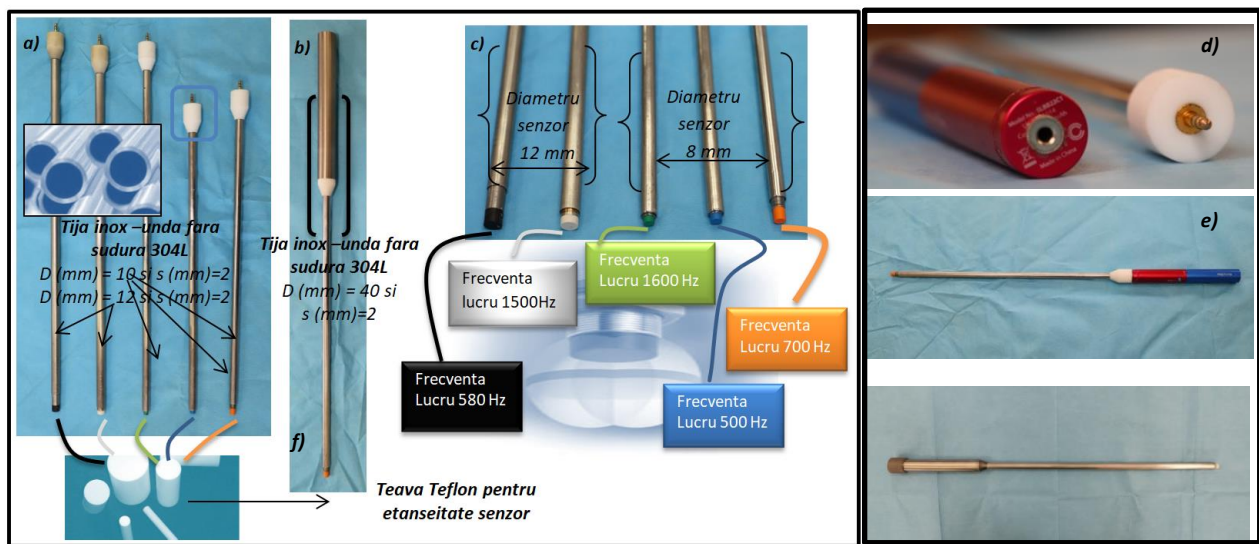


Fig.5. a) Echipament de detecție – partea inferioară; b) Parte superioară încorporată + bloc electronic conectat ; c) Caracteristici ale senzorilor, diametre; d) mufe pentru conectare rapida bloc comanda la senzor; e) detector cu blocul de comanda atasat; f) aspectul final, blocul de comanda protejat de o carcasă sterilizabilă.

Pentru partea superioară a echipamentului de încapsulare, tijele de inox folosite sunt complet identice, având un diametru de 22.5 mm și o grosime a tijei de 0.5 mm, fiind tăiate mecanic la o dimensiune de

18.5 cm. Închiderea la celălalt capăt este realizată etanș cu un capac mobil ce facilitează accesul la blocul electronic intermovibil (vezi fig.6).

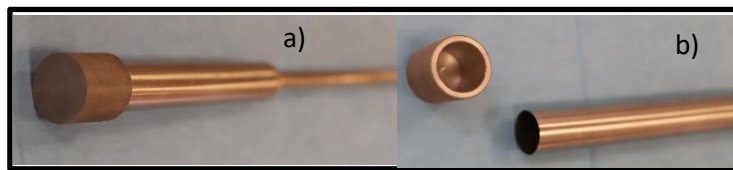


Fig.6. a) Capac etanș –închidere echipament; b) Poziția deschis

În fig.7 este descrisă schema de funcționare a blocului electronic

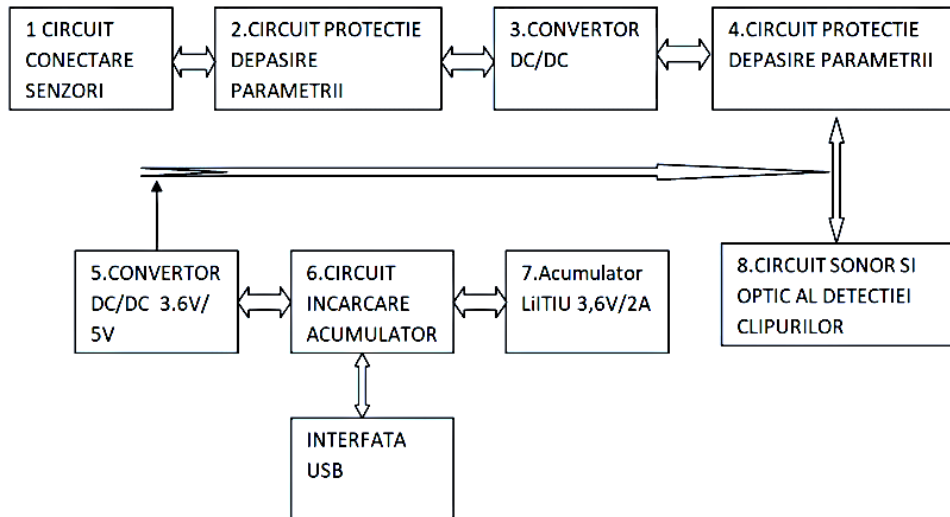


Fig.7. Schema bloc de funcționare a blocului electronic

Descrierea blocurilor funcționale

- 1.CIRCUIT CONECTARE SENZORI cu rolul de a transmite semnalele de la senzor către circuitele de sesizare a prezenței clipurilor în zona de detecție cât și a tensiunii necesare funcționării senzorului.
- 2.CIRCUIT protecție depășire parametrii cu rolul de a proteja atât senzorul cât și pacientul în cazul unei defecțiuni.
- 3.CONVERTOR DC/DC cu rolul de a asigura parametrii optimi de tensiune-curent ai diferiților senzori utilizați și posibilitatea de a modifica acești parametri.
- 4.CIRCUIT PROTECȚIE DEPĂȘIRE PARAMETRII cu rolul de a controla și măsura sursa de alimentare (acumulator litiu-ion).
- 5.CONVERTOR DC/DC cu rolul de a asigura parametrii necesari etajelor din componența detectorului.
- 6.CIRCUIT ÎNCĂRCARE ACUMULATOR care asigură parametrii optimi de încărcare ai sursei de alimentare (Acumulator LiTIU 3,6V/2A).
- 7.Acumulator LIITIU 3,6V/2A sursa de alimentare.
- 8.CIRCUIT SONOR ȘI OPTIC AL DETECȚIEI CLIPURILOR cu rolul de a livra semnalele acustice și optice operatorului de detecție a clipurilor.

3.2. Testare sterilizare și biocompatibilitate a senzorului.

STERILIZARE

Aceste teste au fost efectuate în cadrul UMF Cluj Napoca. Instrumentul de detecție a fost sterilizat prin autoclavare folosind autoclavul din cadrul Cl. Chirurgie I, modulul de sterilizare GRAVITY, ceea ce presupune un ciclu de 45 min la o temperatură de 121 °C și o presiune de 1.2 bari. Instrumentul de detecție a fost introdus în folia de sterilizare după ce în prealabil a fost curățat,

dezinfectat și degresat mecanic prin curățare cu substanțe – bactericide, virulicide și detergenți speciali. Prima parte din procesul de sterilizare s-a realizat manual, însă poate fi efectuată și cu ajutorul unui aparat automat ce asigură spălarea instrumentarului chirurgical la o temperatură de aproximativ 90 °C. Odată ce procesul de spălare și curățare a luat sfârșit, urmează inspectia vizuală a instrumentarului, pentru a confirma starea perfectă de funcționare.

Folia, care este prevăzută cu indicatori chimici care își modifică culoarea la sfârșitul ciclului de sterilizare și care certifică atingerea acestei temperaturi pentru perioada stabilită de timp, este sigilată cu ajutorul unui aparat special ce lipește ambele capete la o temperatură de 188°C. După înfoliere, instrumentul a fost introdus în autoclav, unde se desfășoară procesul de sterilizare propriu zis. În prima fază a procesului de sterilizare, cu ajutorul unei pompe pe baza de apă, se realizează vid în camera de sterilizare și se injectează abur saturat sub presiune de 1.8 bari (la temperaturi de aproximativ 90 – 120 °C). Astfel sunt îndepărtate bacteriile și microorganismele de la nivelul instrumentarului chirurgical. Foliile în care sunt ambalate instrumentele, având o față permeabilă, permit pasajul microorganismelor captate de aburul sub presiune. Urmează sterilizarea propriu zisă, cu abur saturat, ce durează aproximativ 3,5 minute la temperaturile menționate. Instrumentele se usucă la sfârșitul procesului de sterilizare cu ajutorul pompei de apă, ce creează vid în cuva aparatului, timp de aproximativ 10 minute. Odată uscat, instrumentul a fost scos din aparat și depozitat în vederea utilizării. Avantajele sterilizării la autoclav sunt costurile mici de exploatare, accesibilitate crescută în spitale, și lipsa de toxicitate.

Dezavantajele metodei sunt legate de utilizarea la temperaturi înalte ce pot distruge instrumentul, dacă este fabricat din materiale ce nu suportă temperaturi mari. În cazul nostru, instrumentul nu a fost deteriorat la inspectie la finalul procesului de sterilizare. La testele repetitive făcute după sterilizare, nu am observat modificări ai parametrilor de funcționare a aparatului.

Alte opțiuni sunt cele de sterilizare la rece și anume folosind oxidul de etilena și plasma. În cazul oxidului de etilena, gazul (oxid de etilena) este dispersat în mod egal în cuva aparatului, la temperaturi joase de aproximativ 25 °C- 50 °C și cu o concentrație exactă, ce trebuie menținută pe întreaga perioadă a procesului de sterilizare. După sterilizare, este necesară aerisirea instrumentarului chirurgical care durează între 24-48 h și se realizează fie în cuva aparatului, fie într-o cameră de aerisire separată. Datorită proprietăților oxidului de etilenă (gaz foarte iritativ și inflamabil) sunt necesare măsuri suplimentare de precauție. Sterilizarea cu oxid de etilenă se efectuează la temperaturi joase, astfel se pot steriliza și instrumente chirurgicale sensibile la temperaturi înalte, nefiind corozivă. Dezavantajele sunt legate de ciclul foarte lung de sterilizare, de toxicitatea gazului care necesită încăperi cu facilități de ventilație suplimentare și astfel generează costuri mari de exploatare.

Tehnica de sterilizare prin plasmă se bazează pe distrugerea micro-organismelor la nivel molecular. Cartusul cu peroxid de hidrogen în formă lichidă este încălzit până devine gaz, fiind apoi pulverizat în cuva aparatului. Odata introdus în cuva, gazul este încălzit încă o dată până trece într-o nouă stare de plasma. Plasma oxidează micro-organsimele, realizând astfel procesul de sterilizare într-un ciclu de 35-45 minute. Metoda este non-toxică, rapidă și fără reziduuri chimice, dar are costuri mai mari de exploatare.

Având în vedere toate considerentele expuse mai sus, am construit aceste echipamente pentru a fi sterilizate prin autoclavare și am obținut rezultate favorabile, acestea rezistând la ciclul de sterilizare Gravity fără să își piardă parametrii de funcționare.

BIOCOMPATIBILITATE

Clipurile de hemostază endoscopică, inclusiv clipul OLYMPUS No HX-610-090L sunt confecționate din fier și acoperite cu titan. Titanul este un material cunoscut pentru rezistența sa crescută la forțe de deformare și la coroziune, iar biocompatibilitatea sa este dovedită rezistând probei timpului. Aceste clipuri sunt de mult timp folosite în practica clinică pentru hemostaza endoscopică, clipurile fiind programate să rămână în lumenul digestiv cel puțin 14 zile. Titanul reprezintă de asemenea un material utilizat în implanturile dentare, osoase, care sunt programate să rămână în corp perioade mult mai lungi de timp, uneori indefinite.

Pentru a crește detectabilitatea clipurilor de hemostază endoscopică, le-am acoperit cu straturi foarte subțiri de ordinul nanometrilor de metale diferite: Cu, Zn. *Cuprul* poate fi considerat un material toxic. Cantități de ordinul gramelor de săruri de Cu pot fi utilizate în încercările de suicid, mecanismul de acțiune fiind probabil cel al generării de radicali activi de oxigen. Nivele sanguine crescute de Cu au fost de asemenea considerate nocive în ceea ce privește înrăutățirea simptomelor în boala Alzheimer (9). În SUA este considerată acceptabilă o concentrație a Cu în aer de până la 1 mg/m³, valoarea de 100 mg/m³ fiind considerată drept periculoasă pentru viață (10).

Valorile de Cu folosite în experimentele noastre pentru acoperirea clipurilor cu 200 – 1000 nm Cu sunt ne semnificative și sunt foarte departe de nivelele de 30 mg/kg considerate periculoase pentru om (2400 mg Cu pentru un pacient cu greutatea de 80 kg).

Aurul este cunoscut a fi biocompatibil și folosit de mult timp în special în implanturile dentare. Astfel, un sistem format din Au-Ag-Cu este folosit în aliajele dentare, uneori asociat cu Zn și Sn. Combinații de Au-Pt-Pd sunt de asemenea folosite pentru sistemele combinate de porțelan – metal din protezele dentare (4), (5). Aurul este de asemenea folosit în administrare sistemică la pacienții cu poliartrită reumatoidă. În experimentul nostru, am utilizat acoperirea clipurilor de titan cu straturi subțiri nanomilimetrice de Cu și Zn (180 – 1000 nm) și, deși cantitățile de Cu folosite sunt minimale față de limitele care declanșează reacții toxice, le-am acoperit suplimentar cu straturi subțiri de Au (5 – 15 nm) pentru a îndepărta orice risc de incompatibilitate

3.3. Acoperirea clipurilor cu metale nobile. Optimizare/testare. Testare bio-compatibilitate clipuri.

3.3.1. Clipurile endoscopice au fost acoperite cu Au/Pt pentru obținerea biocompatibilității și pentru îmbunătățirea detectabilității. (P1 – INCDTIM Cluj-Napoca)

În prima fază, au fost utilizate clipuri comerciale standard ale firmei Olympus, model HX-610-9090L (vezi fig.6).



Fig.6. Clip hemostatic endoscopic Olympus HX-610-9090L/mod închidere clip

Depunerea de straturi subțiri cu grosimi de ordinul sutelor de nanometri s-a făcut prin metoda Physical Vapor Deposition (PVD) (vezi schema 1), folosind în prealabil o mască pe zona inferioară a clipului ce conține plastic. Prin această tehnică, materialul trece de la o fază condensată la o fază de vapori, și apoi înapoi la o fază condensată sub formă de film subțire. Țintele utilizate au fost alese cu puritatea de 99,998 %, depunând diferite grosimi.

Echipament utilizat la depuneri în rădăcină: TIP Q150T S/E/ES

Schema bloc de realizare a depunerilor + exemplificare clip acoperit (Fig 7 și 8)

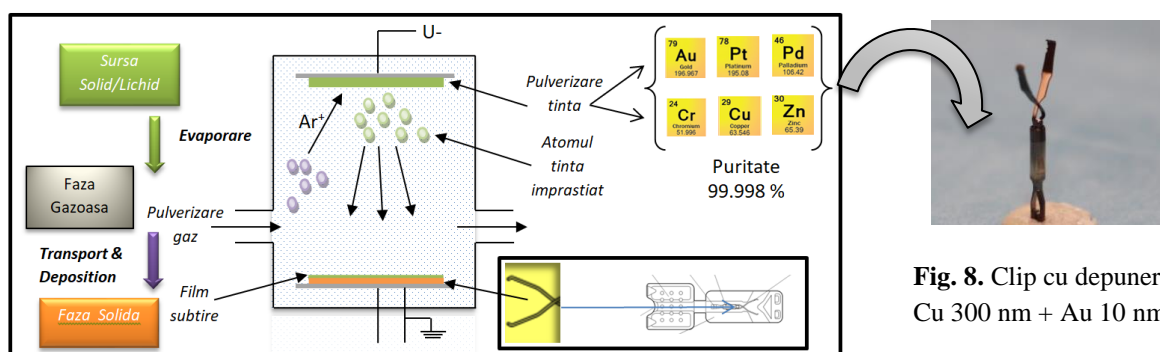
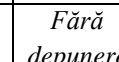



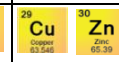
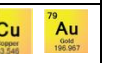



Fig. 7. Schema bloc de realizare a depunerilor

Fig. 8. Clip cu depuneri Cu 300 nm + Au 10 nm

În tabelul de mai jos sunt expuse materialele folosite și grosimile de strat utilizate în testele prealabile în aer și în mediu lichid.

Clip	1	2	3	4	5	6	7	8
Material	Fără depunere							
Grosime(nm)	-	48/24	300/48/24	100	50	24/24	24/24	100/20

Aparat de detecție distanța la interfața senzor-clip

Aparatul de măsură al distanței de detecție (atât în aer cât și în soluție) a fost de asemenea construit în cadrul partenerului INCDTIM. Am folosit ca element de măsură un șubler de tipul xn2, având precizia de măsură 0.002 mm, fixat pe o placă de plexiglas transparent cu o grosime de 5 mm. Considerentul utilizării plexiglasului a fost faptul că compoziția acestuia nu interferă în nici un mod cu senzorii inductivi de proximitate (Fig.9).

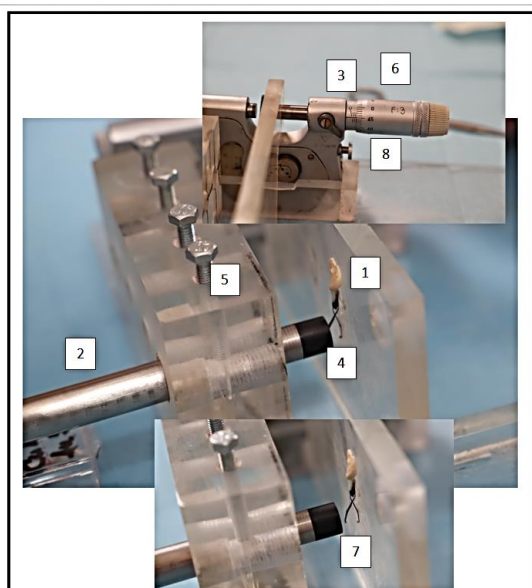


Fig.9 Aparat de măsură distanță detecție în aer și soluții lichide

Protocolul de acționare al mecanismului constă în:

- 1) Lipirea clipului de placă cu o ceară care să permită schimbarea facilă a poziției.
- 2) Introducerea senzorului prin placa de plexiglas.
- 3) Alinierea aparatului de măsură la valoarea 0, de la care se pornește măsurătoarea.
- 4) Apropierea senzorului de clip până la atingere.
- 5) Fixarea senzorului prin strângerea șurubului non-magnetic care fixează poziția tijei.
- 6) Rotirea care distanțează placa de care este lipit senzorul cu o precizie de 0.05 mm.
- 7) Semnalul sonor se oprește când clipul iese în afara sferei de detecție.
- 8) Calcularea distanței dintre senzor și clip.

Rezultatele obținute sunt sumarizate după cum urmează:

1. Măsurători în aer (vezi Fig.9 - pct.7 – modul de lipire al clipului)

Cinci măsurători repetabile au fost făcute pentru fiecare clip acoperit metalic, folosind protocolul de lucru descris mai sus. Două poziții de testare a clipului au fost alese: 1) *pa* – când clipul este în poziția paralelă cu suprafața senzorului și 2) *pe* - când clipul este în poziția perpendiculară cu suprafața senzorului. Trebuie menționat faptul că testele făcute pe clipurile hemostatice standard, fără nici o acoperire metalică, nu sunt detectate de către nici unul din cei cinci senzori decât în momentul când intră în contact cu aceștia.

O statistică a sensibilității clipurilor în funcție de senzor, de clip, și poziționare(*pa* sau *pe*), s-a efectuat prin medierea măsurătorilor repetabile, dupăcum urmează:

- i) Medierea măsurătorilor repetabile pentru clipurile 1-8 *pa* în funcție de cei cinci senzori este descrisă în fig.10

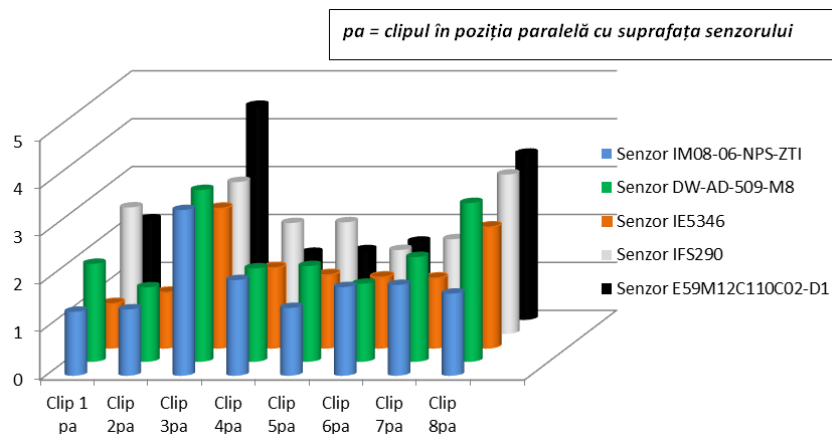


Fig.10. Mediere clipuri 1-8 poziționare pa pentru cei 5 senzori (culorile corespund senzorilor de proximitate)

Începând cu caracterizarea primului echipament de detecție ce încorporează senzorul IM08-06-NPS-ZTI (albastru), observăm o sensibilitate mărită cu aprox. 1 mm pentru *Clipul 3* în comparație cu celelalte clipuri hemostatice. Distanțe relativ comparabile, cu valori de aprox. 2 mm au fost obținute pentru *Clipurile 4,6,7*. Valori inferioare au fost obținute pentru *Clipurile 1,5* cu o sensibilitate de detecție de aprox. 1.2 mm. Pentru senzorul DW-AD-509-M8 (verde), o sensibilitate de detecție mărită a fost obținută pentru *Clipurile 3 și 8*, cu valori foarte apropiate. O eficiență redusă cu aproximativ 1 mm a fost obținută pentru *Clipurile 1,4,5,7*, care prezintă un randament de detecție comparabil. *Clipurile 2 și 6* sunt cel mai slab sesizabile pentru acest senzor. Trecând la senzorul IE5346 (portocaliu), aceeași eficiență mărită apare în cazul *Clipului 3*, comparabilă cu cea a *Clipului 8*. Pentru celelalte clipuri, valori medii comparabile au fost obținute pentru *Clipurile 2,4,5,6,7*. *Clipul 1 și 2* prezintă un randament scăzut. În ceea ce privește senzorul IFS290 (alb), se observă o îmbunătățire a detecției pentru toate tipurile de clipuri, în special pentru *Clipurile 3 și 8*. Senzorul E59M12C110C02-D1 (negru) ofera cele mai bune rezultate pentru *Clipurile 3 și 8*, și valori comparabile mai mici pentru celelalte clipuri în raport cu rezultatele obținute pe senzori.

Rezumând aceste rezultate, putem afirma că ultimii doi senzori sunt cei mai performanți, având o sensibilitate de detecție superioară celorlalți senzori de proximitate, cu un randament net superior pentru detecția *Clipurilor 3 și 8*. Acoperirea acestora cu grosimi diferite de Cu, îmbunătățește semnificativ gradul de detecție. Pentru celelalte clipuri, grade diferite de detecție au rezultat în funcție de acoperirile metalice efectuate. În toate cazurile, *Clipurile 3 și 8* sunt clar diferențiate în ceea ce privește sensibilitatea de detecție

ii) Medierea măsurătorilor repetabile pentru clipurile 1-8 *pe* în funcție de cei cinci senzori este descrisă în *Fig.11*.

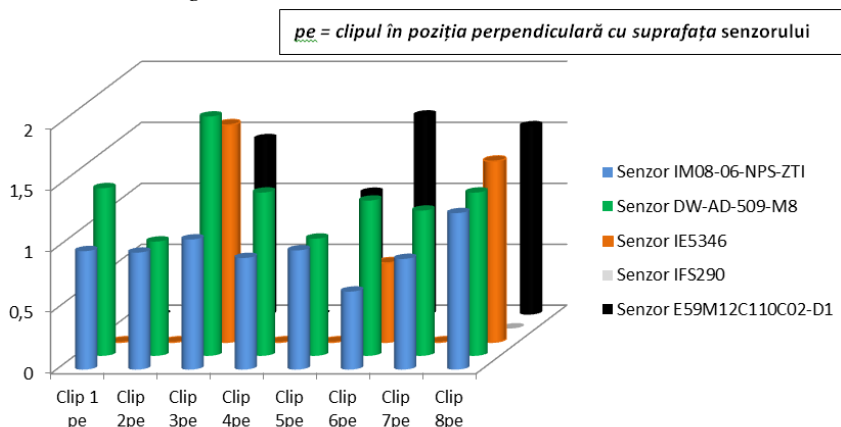


Fig.11. Mediere clip 1-8 poziționare pe pentru cei 5 senzori (culorile corespund senzorilor de proximitate)

În toate cazurile, distanța de detecție este mult mai mică decât în poziția *pa*, în multe cazuri senzorul detectând clipul doar la atingere. Pornind de la acest argument, în măsurătorile efectuate în

soluții, și în toate testele *ex-vivo* și *in-vivo*, vom folosi poziționarea paralelă cu senzorul, mărind astfel suprafața de detecție.

2. Măsurători în soluții

Pentru testarea echipamentelor de detecție în mediu lichid, am folosit următoarele soluții: Ringer, Glucoza 5%, NaCl 0.9% și Manitol 20%. Toate valorile medii obținute indică performanțe net superioare pentru Clipul 3 și Clipul 8. Pornind de la aceasta concluzie am ilustrat în Fig.12 comportamentul Clipului 3 în funcție de valorile medii obținute în toate cele patru soluții folosite. În toate cazurile, senzorul E59M12C110C02-D1 (negru), este cel mai eficient din punct de vedere al randamentului de detecție. Valoarea medie cea mai mare a fost obținută în soluția Ringer (3.926 mm), urmată de Manitol (3.84 mm), NaCl (3.72 mm) și Glucoza (3.7 mm). În ceea ce privește senzorul IFS290 (alb), cea mai mare valoare medie obținută a fost în NaCl, de 3,67 mm, urmată de Manitol, cu o valoare de 3.454 mm, de Ringer, cu o valoare de 3.32 mm și în final de Glucoza cu o valoare de 2.92 mm.

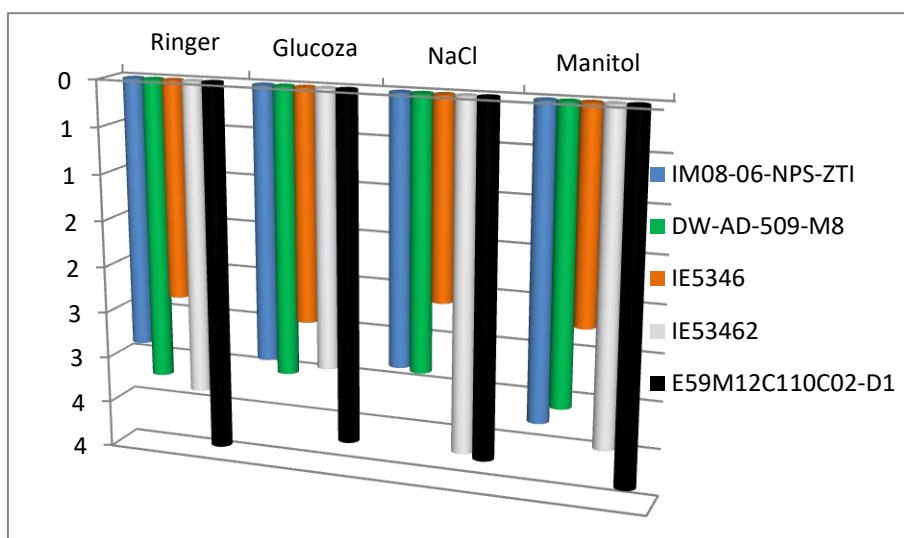


Fig.12. Mediere Clip3 (culorile corespund senzorilor de proximitate) în toate soluțiile

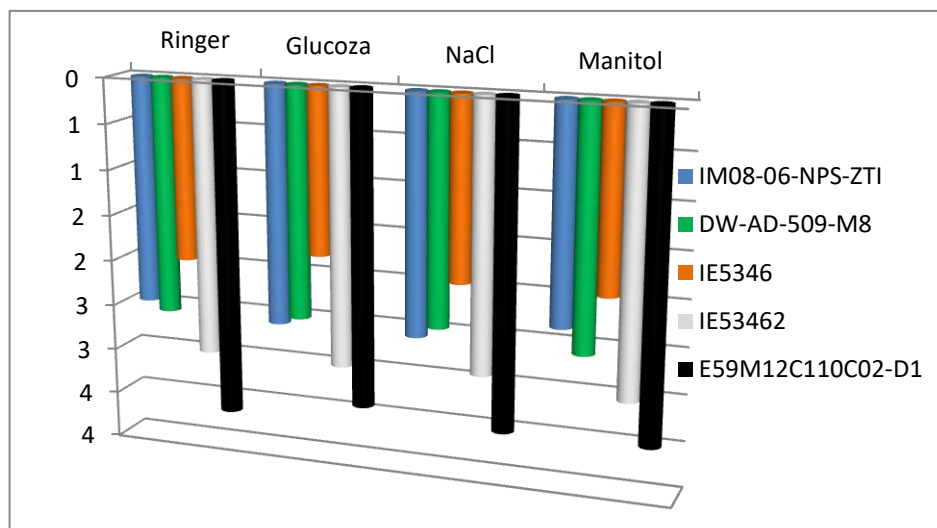


Fig.13. Mediere clip 8 (culorile corespund senzorilor de proximitate) în toate soluțiile

Urmând același procedeu, am ilustrat în Fig.13, comportamentul Clipului 8, în funcție de valorile medii obținute, în soluții folosite. Și pentru acest clip, senzorul E59M12C110C02-D1 (negru), este cel mai prolific din punct de vedere al sensibilității de detecție. Valoarea medie cea mai mare a fost obținută ca și în cazul Clipului 3 în soluția Ringer (3.636 mm), urmată de NaCl (3.512 mm), Manitol (3.488 mm), și în final de Glucoza (3.41 mm). În ceea ce privește

senzorul IFS290 (alb), urmatorul ca si performante de detectie, cea mai mare valoare medie obtinuta a fost in Manitol, de 3,03 mm, urmată de Ringer, cu o valoare de 2.984 mm, de NaCl, cu o valoare de 2.92 mm, și de Glucoza cu o valoare de 2.868 mm.

3.4. Testare ex-vivo pe organe de animal si specimene chirurgicale multiple si in – vivo prin experimente pe animale.

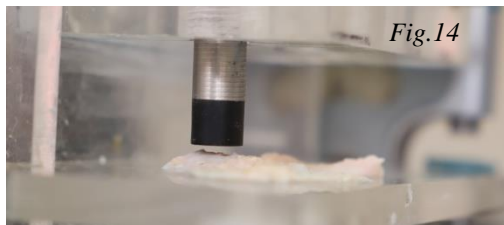
3.4.1. Elaborarea de tehnici optime pentru atasarea clipurilor in jurul tumorilor detectate. Testarea sensibilitatii si specificitatii detectiei prin experimente pe organe de animale si specimene chirurgicale. (UMF Cluj-Napoca)

Testarea sensibilitatii si specificitatii detectiei s-a realizat printr-o serie intreaga de experimente efectuate pe tesuturi de animale cu proprietati diferite de textura, grosime, hidarate, *in-vitro* dar si *in-vivo* și, în final, pe tesuturi umane si anume specimene chirurgicale obtinute in urma unor interventii chirurgicale standard. Toate aceste experimente s-au realizat cu respectarea standardelor internationale si au fost aprobate de catre Comisia de Etica a UMF, avizul No. 157 din 02.04.2018.

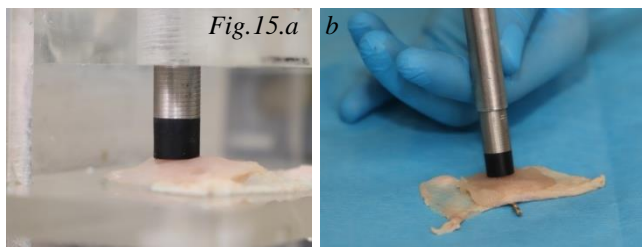
3.4.1.1. Testare pe țesuturi animale ex-vivo

A. Testare pe diferite tipuri de țesuturi animale.

În acest scop am folosit combinația de clip-detector care au oferit rezultatele cele mai bune în testele din laborator. Țesuturile folosite au fost proaspete, refrigerate, ne-înghetate, provenite din măcelării (carne de porc, tegument și carne de pui, intestine de vită).



i) Am folosit Clipul 3 (300 Cu/48 Zn/24 Au). Între clip și detector am interpus tegument de pui cu o grosime de 1 mm iar detecția clipului s-a realizat rapid, fără ca detectorul să fie în contact cu tegumentul de pui, de la o distanță de 2-2.5 mm de aceasta (vezi Fig. 14).



ii) Între clipul 3 (300 Cu/48 Zn/24 Au) și detector am interpus tegument de pui cu o grosime de 1 mm și muschi pui cu grosime de 2.6 mm. Am obținut detectie doar daca daca senzorul era deasupra clipului si exercita o usoara presiune asupra complexului de tesut (Fig 15a). Cand intre

clipul 3 si detector am interpus tegument de pui cu o grosime de 1 mm si muschi de pui cu grosime de 4.5 mm nu am mai obtinut detectie chiar daca am exercitat usoara crescuta asupra complexului de tesut (Fig 15 b).

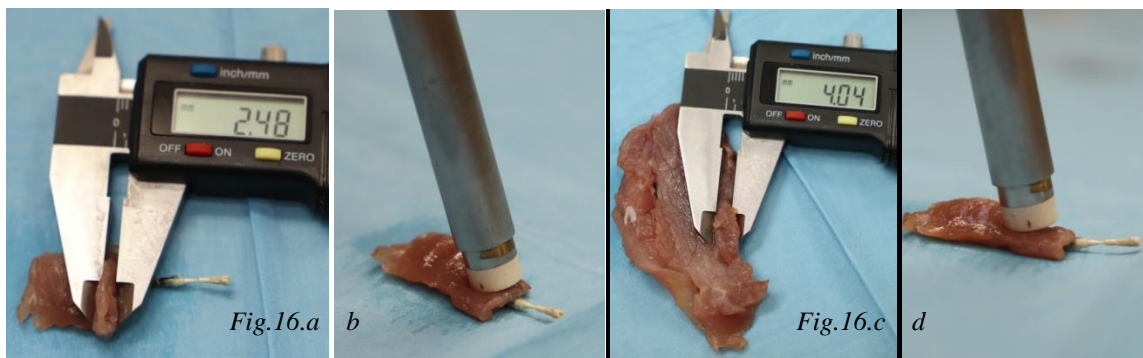


Fig 16.a. si **b.** Detectie clip prin muschi porc cu grosimea de 2.48 mm. **C** si **D** Lipsa detectie clip prin muschi cu grosimea de 4.04 mm

- iii) Cand intre Clipul 8 (Cu 1000 nm + Au 5 nm) si detector am interpus tesut de muschi de porc cu grosimea de 2 mm am obtinut semnal de detectie la presiune minimă pe tesut (Fig 16 a si b). Cand grosimea tesutului a fost de 4 mm detectia a fost posibila doar daca s-a exercitat presiune semnificativ crescuta (Fig 16 c si d).

B. *Testare pe pastile de pereti intestin/stomac animal in-vitro.* Am folosit un clip acoperit cu 500 nm Cu atasat de mucoasa organului iar detectia a fost realizata prin scanarea fetei seroase cu senzorul alb de 12 mm (Fig 17 a, b si c).

- intestin subtire de vita necongelat, cu grosimea de 0.84 mm - am obtinut semnal de detectie cand detectorul se afla deasupra clipului, fara a atinge seroasa (Fig 17 a).
- stomac de vita, regiunea fundica, cu grosime de 3.43 mm – am obtinut semnal de detectie doar cand am aplicat presiune ridicata pe seroasa (Fig 17 b si c).

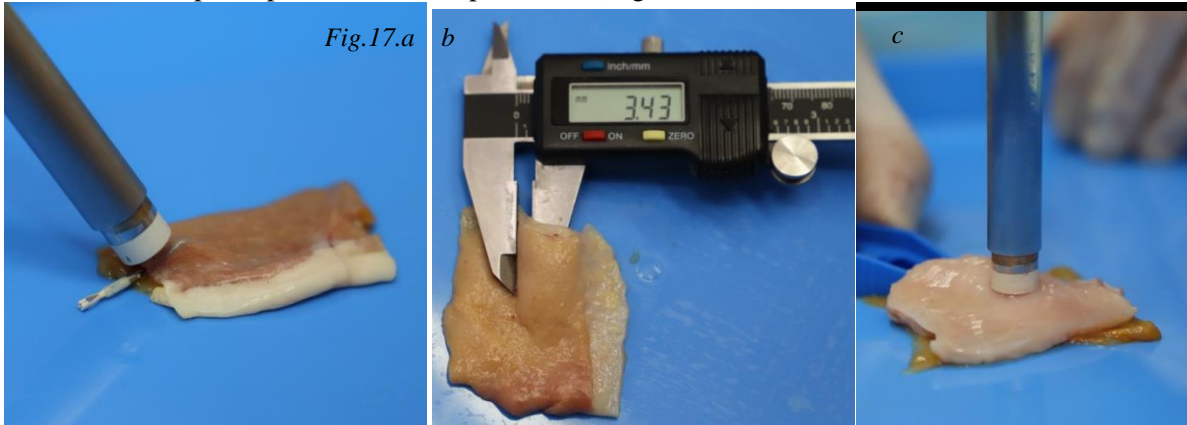
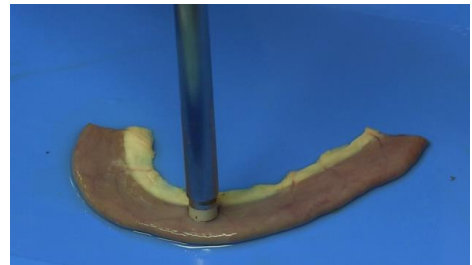


Fig 17. a. Detectie clip prin perete intestin vita, b. grosime intestine, c. detectie clip prin peret stomac vita daca se aplica presiune pe seroasa

C. *Testare pe segment de intestin subtire animal in-vitro.* Am folosit segmente de 30 cm de intestin de vita si acelasi complex de clip Cu 500 nm + senzorul IFS290 (alb, 10 mm). Un examinator a introdus clipul printr-o extremitate a intestinului si l-a fixat de mucoasa. Un al doilea examinator, orb fata de pozitia clipului, a scanat seroasa intestinului pornind dinspre extremitatea dreapta, spre stanga, initial pe marginea antimezostenica revenind spre dreapta pe marginea



mezostenica, astfel incat a acoperit intreaga suprafata a intestinului (Fig 18). S-a determinat rata de detectie, definita drept procentul de cazuri de emitere a semnalului de detectie din numarul total de treceri peste clip.

Detectia a fost obtinuta cand detectorul a trecut peste clip, aplicand o presiune usoara asupra seroasei intestinului. Am remarcat ca aria de detectie este limitata la diametrul senzorului si am notat ca distanta de discriminare intre doua puncte ce sunt detectate separat este de 5.07 mm (Fig 19). Procentul de detecte a fost de 80 %, timpul de detectie a variat in functie de extremitatea de unde a inceput scanarea si localizarea clipului fata de mezu si a variat intre 15 si 90 secunde.

3.4.1.2. *Testare pe tesuturi animale in-vivo.*

In acest sens am efectuat experimente de 2 animale mari (porci cu greutatea de 60 respectiv 65 kg), anesteziate prin inductie urmata de intubatie oro-traheala si mentinute in anestezie profunda pe tot parcursul operatiei. Cu 24 ore inainte de operatie animalele au fost alimentate cu solutie



de polietilen glicol (Fortrans 2 plicuri diluate in 2 litri de apa) iar cu 4 ore preoperator li s-a efectuat o clisma

Fig. 19. Distanța minimă de discriminare între 2 puncte detectate separat

evacuatoriecu solutie de Clismalax, masuri luate pentru a pregati mecanic colonul si a face posibila endoscopia intraoperatorie. Accesul chirurgical in cavitatea peritoneala a fost obtinut printr-un abord laparoscopic (instrumentar Karl Storz™) cu 3 trocare de 10 mm (optic), 5 mm (pentru pensa aditionala) si 12 mm (pentru instrumentul de detectie de 12 mm, senzor IFS290, alb). Concomitent, intraoperator s-a efectuat o colonoscopie folosind endoscopul flexibil Karl Storz™ cu un canal de lucru de 2.8 mm prin care au fost introduse si fixate la mucoasa colonului clipul Olympus OLYMPUS No. HX-610-090L standard, nemodificat utilizat drept martor si o serie de clipuri endoscopice modificate prin depuneri de Cu si Au: i). Clip modificat Cu 200 nm + Au 10 nm; ii). Clip modificat Cu 300 nm + Au 10 nm; iii). Clip modificat Cu 500 nm + Au 10 nm. In primul animal au fost introduse, pe rand, 1 clip standard si 3 clipuri modificate, la distanta de cel putin 10 cm unul de celalalt. În al doilea animal au fost introduce 4 clipuri modificate, de asemenea la distanta unul de celalalt. Dupa fiecare introducere de clip a urmat o sesiune de cautare a sa folosind instrumentul de detectie laparoscopica special construit in cadrul acestui proiect de cercetare (senzor E59M12C110C02-D1, negru, de 10 mm diametru).

Experimentele animale au fost efectuate respectand conventiile europene de tratament al animalelor. In acest sens am solicitat si obtinut Autorizatia de proiect nr 143/15.11.2018, vizata de catre Comisia de Etica a UMF Cluj Napoca si eliberata de catre Autoritatea Nationala Sanitar Veterinara.

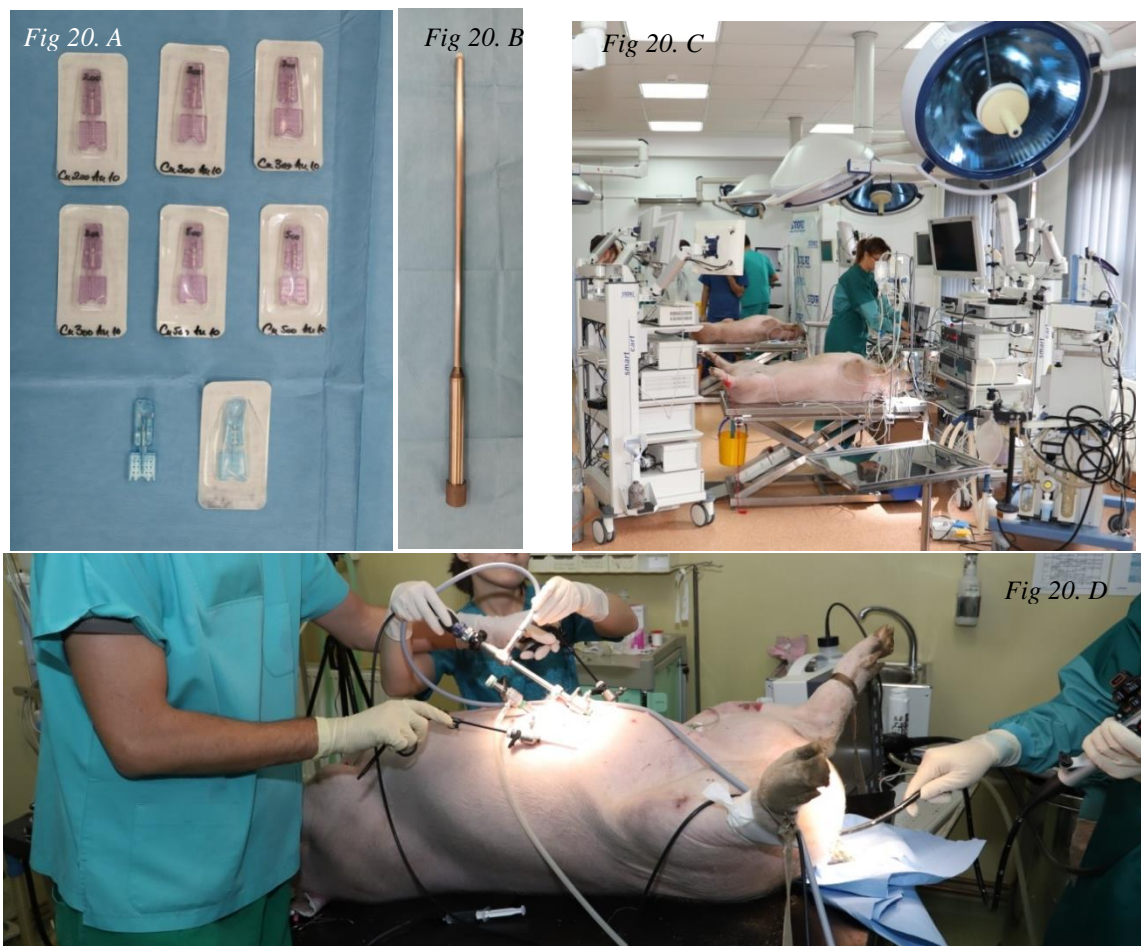


Fig 20. A. Diferite variante de clipuri endoscopice modificate folosite pentru experiment. B. Detectorul utilizat pentru detectia clipurilor. C. Set-up-ul folosit in sala de operatie pentru cele doua animale. D. Abord combinat laparoscopic si endoscopic transrectal pentru localizarea clipurilor.

Obiectivele urmarite au fost urmatoarele:

1. Daca clipul modificat poate sa fie retras si transportat prin sistemul de transport endoscopic pana la nivelul mucoasei – raspunsul este DA in proportie de 70%. In trei cazuri clipul modificat nu a putut fi retras in sistemul de transport.

2. Daca clipul modificat se ataseaza la mucoasa fara a fi impiedecat de depunerile efectuate – DA in proportie de 86% (1 clip nu s-a mai deschis pentru a fi atasat de mucoasa).

3. Daca clipul nemodificat este detectat de catre senzor – raspunsul este NU in proportie de 100%.

4. Daca clipurile modificate sunt detectate de catre senzor – vezi paragraful urmator;

5. Care este clipul care este cel mai usor de detectat – din experientele noastre combinatia de Cu 300 nm + 10 nm Au a fost cea mai usor de detectat.

Detaliere Obiectiv 4. Clipurile modificate au fost detectate de catre senzor. Detectia s-a facut de catre un membru al echipei chirurgicale care era orb la pozitia exacta clipului insa caruia i s-a indicat un segment cu lungimea de 15 cm in care se afla clipul atasat de mucoasa. Scanarea s-a efectuat pe partea seroasa a colonului, folosind detectorul introdus prin trocarul de 12 mm din dreapta, aplicandu-se o presiune redusa asupra colonului care sa permita baleerea acestuia fara a provoca leziuni iatrogene. Daca s-a obtinut un semnal de detectie, prin control endoscopic endolumenal s-a confirmat ca semnalul de detectie a fost dat de catre clipul cautat.

In total au fost efectuate 10 incercari de detectie pentru fiecare clip si, in cele 2 animale, au fost montate in total un numar de 7 clipuri modificate si 1 clip nemodificat. Clipul nemodificat nu a fost detectat in nici una din cele 10 scanari si nici dupa ce endoscopic proba a fost ghidata asupra pozitiei exacte a clipului. Rata de detectie globala a celor 7 clipuri modificate a fost de 65%, reprezentand numarul de treceri peste clip ce au produs semnal de detectie. Odata vizualizata si inregistrata de catre investigator pozitia exacta a clipului, rata de detectie la o noua trecere acompaniata cu o usoara presiune a produs semnal de detectie in 90% din cazuri. Dupa insuflarea colonului cu aer, pentru a confirma ca am detectat clipul cautat, capacitatea de detectie a clipului s-a redus insa a revenit odata cu exuflarea aerului din colon – explicatia noastra este ca prezenta aerului a impiedecat exercitarea unei presiuni adecvate asupra clipului si astfel a marit artificial distanta clip-senzor reducand senzitivitatea detectiei.



Fig 21 A



Fig 21 B



Fig 21 C

Fig 21. A. Introducerea clipului modificat Cu 300 + Au 10 in sistemul de transport endoscopic. **B.** Abord combinat laparoscopic si endoscopic pentru identificarea pozitiei clipului. **C.** Aplicare clip pe mucoasa – aspect exterior

In aceasta faza *in-vivo* a experimentelor in care abordul laparoscopic a fost dublat de o endoscopie intraoperatorie, am confirmat inca o data dificultatile de orientare si disectie in campul operator in conditiile in care cadrul colonic este destins de insuflarea de aer necesara endoscopiei– fapt ce confirma inca o data limitele endoscopiei in asociere cu explorarea laparoscopica a cavitatii peritoneale si subliniaza actualitatea sistemului de detectie propus in acest proiect de cercetare. Dintre toate clipurile testate, cel care a dat cea mai mare satisfactie a fost clipul Cu 300 nm + Au 10 nm desi si celelalte doua, Cu 200 nm + Au 10 nm si Cu 500 nm + Au 10 nm au oferit semnale de detectie de intensitate relativ apropiata.

Concluzia acestor experimente *in-vivo* este ca sistemul propus este fezabil si-a dovedit functionalitatea si poate detecta printr-un abord laparoscopic clipurile modificate coperite cu Cu si Au, plasate endoscopic la nivelul colonului si fixate de mucoasa. Pentru detectie colonul trebuie sa nu fie destins cu aer si este de obicei necesara o presiune usoara la nivelul seroasei pentru a obtine un semnal de detectie.

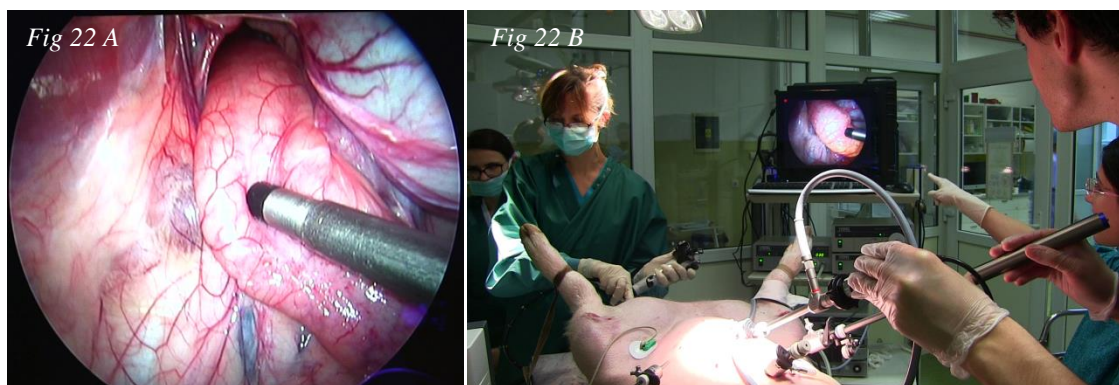


Fig. 22. A. Identificarea pozitiei clipului Cu 300 + Au 10 in colonul animalului prin abord laparoscopic. B. Verificarea endoscopica a pozitiei clipului detectat laparoscopic

3.4.1.3. Testare pe specimene chirurgicale *ex-vivo*.

Ultima faza a experimentelor a fost reprezentata de testarea sistemelor clip – detector pe specimene chirurgicale obtinute in urma unor procedee chirurgicale standard efectuate in blocul operator al Cl. Chirurgie I. Protocolul experimental a constat in introducerea clipului modificat prin extremitatea non-tumoral a pecimenului chirurgical si atasarea sa de mucoasa de catre unul dintre investigatori. A fost masurata grosimea peretelui organului respectiv (colon, stomac) la polul non-tumoral al specimenului, grosimea fiind aceeaasi cu cea din locatia de atasare a clipului. Al doilea investigator, orb fata de pozitia clipului, a scanat fata seroasa a specimenului chirurgical incercand sa obtina un semnal de detectie. Daca nu s-a reusit detectia intr-un interval de 5 minute, investigatorul No.2 a fost informat asupra unei arii de 5 x 15 cm la nivelul careia se proiecteaza pozitia clipului. Scanarea s-a efectuat apasand cu blandete partea seroasa.

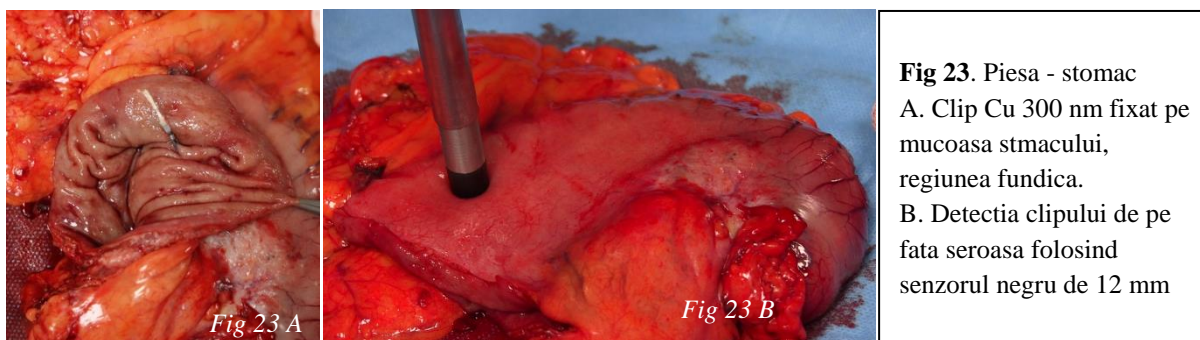


Fig 23. Piesa - stomac
A. Clip Cu 300 nm fixat pe mucoasa stmacului, regiunea fundica.
B. Detectia clipului de pe fata seroasa folosind senzorul negru de 12 mm

Intr-o prima etapa, am montat clipul in regiunea fundica a unei piese de gastrectomie totala, arie in care grosimea masurata a peretelui gastric a fost de 2.4 mm. In aceste conditii, detectia clipului

a reusit prin scanarea unei arii de 10 x 15 cm in care investigatorul a fost avertizat ca se afla clipul. Scanarea s-a efectuat cu aplicarea unei presiuni reduse asupra seroasei. Rata de detectie a clipului dupa un numar de 10 incercari (10 localizari diferite) a fost de 75% (Fig 23). Dupa emisia semnalului de detectie si odata identificata locatia clipului, rata ulterioara de detectie (dupa un numar de 10 incercari repetate) a fost de 90%.

Intr-o etapa ulterioara am folosit un organ cu pereti de grosime mai mare – colon sigmoidian cu antecedente de diverticulita, cu grosimea cumulata a peretelui colonic de 4.21 mm. Detectia clipului a fost mai dificila la aceasta valoare a grosimii peretelui si a necesitat aplicarea unei presiuni importante cu rolul de a reduce partial distanta dintre clip si detector (Fig 24). Cand clipul nu se afla intre senzor si planul posterior de sustinere (masa de experimente in acest caz) detectia devenea dificila. De asemenea, chiar identificata pozitia clipului, daca acesta nu se afla intre senzor si un plan posterior ferm, detectia era improbabila. Cumulat, dupa un numar de 10 incercari (10 localizari diferite), rata de detectie a clipului prin peretele sigmoidian cu o grosime de 4 mm a fost de 35%.

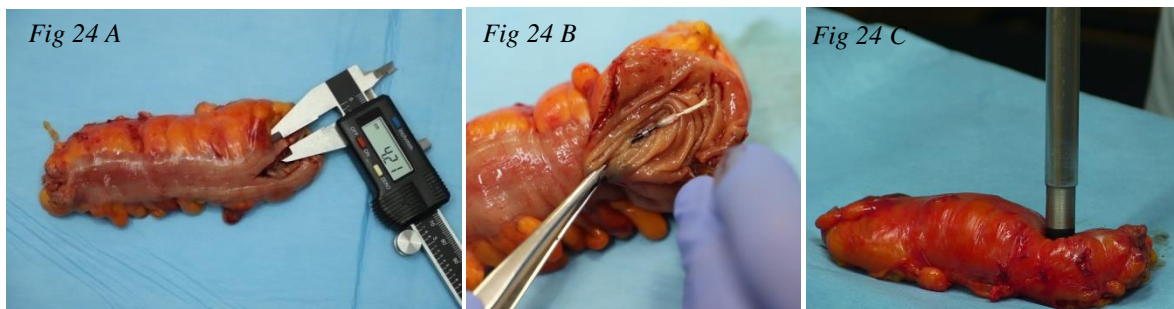


Fig 24. A. Grosimea peretelui colonului sigmoidian. B. Clip aplicat pe mucoasa sigmoidului. C. Detectia clipului dupa aplicarea de presiune asupra peretelui colonic

4.2. Optimizare sensibilitate senzor in ex-vivo si in-vivo. (P1 – INCDTIM Cluj-Napoca).

Toti senzorii inductivi de proximitate au fost atent selectionati, nu doar din prisma proprietatilor electromagnetice, cât și din perspectiva utilizarii acestora in medii lichide cu rezistenta la sterilizari multiple. Modul lor de functionare a fost presetat pentru un regim de lucru in medii lichide. Impreuna cu conectorii fabricati reprezinta o combinatie robusta datorita suprafetei metalice active fiind perfect functionabili sub actiunea socurilor sau vibratiilor. De asemenea, prezinta o gama larga de temperaturi de operare cu un grad ridicat de protectie.

Dupa cum s-a putut observa si din experimentele descrise mai sus, echipamentele fabricate (indiferent de senzorul incorporat) arata o detectare fiabila datorita toleranțelor mici ale senzorului. Optimizarea sensibilitatii senzorilor si-a atins limitele, cu o distanta maxima de detectie in jur de 2 mm. Astfel, pentru a mari performantele in *ex vivo* si *in vivo*, am incercat sa optimizam sensibilitatea prin utilizarea clipurilor acoperite metalic.

Clipurile hemostatice acoperite metalic (vezi Act. 3.5) imbunatatesc sensibilitatea de detectie a senzorilor de proximitate, in special in cazul clipurilor acoperite cu Cu in diferite grosimi de ordinul sutelor de nanometri. O posibila explicatie ar fi faptul ca clipul hemostatic neacoperit este in principiu feromagnetic (in prima etapa am vazut la EDX concentratia de fier din clip) iar Cu este un material diamagnetic. La interfata dintre cele doua materiale are loc o rearanjare a sarcinilor electrice, favorabila detectiei de catre senzor. Am observat o performanta superioara pentru Clipul 3, cu o grosime a stratului de Cu de 300 nm, care pare a fi grosimea optima de acoperire.

3.5. Design si optimizare a semnalului senzorului de proximitate si functionarea lui in interiorul echipamentului fabricat. Optimizare clipuri endoscopice.

3.5.1. Optimizare prototip instrument laparoscopic cu senzor de detectie si fabricare clipuri endoscopice detectabile. Testare functionalitate si optimizare parametrii electrici/termici. Inaintare dosar pentru oficiul national de inventii si patente. (P1 – INCDTIM Cluj-Napoca)

Cea mai noua varianta de prototip al echipamentului poate fi observata in Fig. 20. Daca in prima faza, am folosit un manson de teflon la interfata dintre bloc electric (vezi fig.5 b) si senzorii de proximitate (tijele de inox), in faza finala a dezvoltarii prototipului am folosit un manson din inox

(acoperit cu paladiu) pentru a reduce incalzirea sistemului electronic in bloc. De asemenea, acest prototip, fiind format dintr-o singura bucata, a necesitat schimbarea pozitiei de ON – OFF in blocul electronic, aceasta facandu-se pe deasupra (vezi fig.6). Dupa cum se poate observa in fig. 6, partea superioara a echipamentului se inchide ermetic cu un capac. Plecand de la rezultatele obtinute cu senzorii mari (alb si negru), prototipul a fost fabricat la dimensiunile diametrelor acestor senzori si in deplina compatibilitate cu trocarele uzuale. Scopul fabricarii prototipului in forma finala a fost de a optimiza capacitatea de detectie precum si eliminarea unor posibile scurt circuite la incalzirea sistemului. In plus, echipamentul prezentat in forma finala este inchis complet etans, eliminand astfel orice risc de contaminare.

Optimizare clipuri endoscopice - am urmarit sa testam doar clipurile cele mai performante, observate din experimentele facute in aer si in diferite medii lichide. S-a observat ca Clipurile 3 si 8 ofera cele mai bune performante. Ambele sunt acoperite cu un strat de Cu de 300 nm, respective 100 nm, si cu un strat subtire de Au deasupra pentru biocompatibilitate. In fig. 25 sunt exemplificate cateva din clipurile acoperite cu Cu in diferite grosimi.



Fig.25. Clipuri acoperite cu Cu

De fapt, am testat in aer si *ex-vivo* clipuri acoperite metalic cu Cu incepand de la 50 nm, 100 nm, 200 nm... pana la 1 micron, pentru a vedea care este grosimea optima care ofera sensibilitate marita de detectie. S-a observat ca pentru clipurile cu grosimea mai mica de 300 nm rezultatele sunt comparabile cu distante de detectie intre 2.9 si 3.4 mm. Odata cu cresterea grosimii stratului de Cu s-a observat o scadere exponentiala a detectiei, ajungandu-se in cazul grosimii de 1 micron, la aprox. 2.2 mm distanta de detectie.

Tot in cazul optimizarii clipurilor am incercat si o varianta tehnica diferita de acoperire a clipurilor in straturi de 2 micrometri cu o folie de Cu lipita cu o rasina speciala pe clipul hemostatic. Aceasta procedura obtureaza complet stratul de titan de dedesubt. Testele efectuate in *ex-vivo* si in vivo cu acest tip de clip a oferit cele mai bune rezultate, fiind un punct foarte bun de plecare pentru un viitor proiect de dezvoltare a sensibilitatii clipurilor.

3.6. Diseminare rezultate prin participarea la conferinte nationale/internationale

3.6.1. Participarea la conferinte nationale/internationale PI – INCDTIM Cluj-Napoca

1) IASTEM-328th International Conference on Recent Advances in Engineering and Technology (ICRAET) - Bruxelles, Belgia , 14-15 Februarie 2018

2) 12th International Conference on Physics of Advanced Materials-Heraklion, Grecia, 22-28 Septembrie 2018

3.6.2. Participarea la conferinte nationale/internationale - UMF Cluj-Napoca

Stagiu perfectionare National Cancer Center Seoul, Coreea de Sud, 15-30 Aprilie 2018 cu accente asupra chirurgiei laparoscopice precum si a identificarii intraoperatorii laparoscopice a tumorilor de mici dimensiuni si a ganglionilor santinela

Participare la Conferinte Internationale:

1. Congres KSELS Korea 2018 (Korean Society of Endoscopic and Laparoscopic Surgery) Jeju, Coreea de Sud, 20-21 Aprilie 2018 – am identificat poster in care era descrisa tehnica de marcare a tumorilor endoluminale folosind markeri RFID
2. KINGKA 2018 (Korean International Gastric Cancer Association Week), 26-28 Aprilie 2018 – am audiat preleger legate de identificarea intraoperatorie laparoscopica a tumorilor digestive prin endoscopie intraoperatorie, marcare cu tus sau clipuri marcare cu RFID-uri
3. European Association of Endoscopic Surgery (EAES) Congress, Londra 2018, 30 Mai – 20 Iunie 2018 – am audiat prezentari legate de abordul laparoscopic in chirurgia gastrica si colorectala

Participare la Conferinte Nationale:

1. Congresul Societatii Romane de Coloproctologie, Craiova, 15-17 Martie 2018
2. Congresul National de Chirurgie, Sinaia, 6-9 Iunie 2018

3.6.3. Prezentare rezultate preliminare la conferinte internationale (UMF Cluj-Napoca)

1. Poster acceptat Congresul EAES European Association of Endoscopic Surgery Londra 2018 cu titlul: "Precise Laparoscopic Extralumenal Detection of Colorectal Tumors using Golden-Platinum coated Tacks and Augmented Sensors of Proximity"
V. Bintintan, C. Calborean, S Macavei, B Mocan, M. Mocan, C. Ciuce, A. Cordos, S Brad, A. Bintintan, G Dindelegan

4. Indicatori cantitativi

4.1. Publicarea rezultatelor in reviste internationale.

4.2. Articole ISI trimise spre publicare

1. New inductive proximity sensor platform for precise localization of small colorectal tumors

Vasile V. Bințințan, Adrian Calborean, Mihaela Mocan, Sergiu Macavei, Adrian Cordoș, Catalin Ciuce, Adriana Bințințan, Romeo Chira, Georgiana Nagy, Valeriu Surlin, Dan Timofte, Felix Nickel, Beat Mueller, George Dindelegan, Constantin Ciuce, Stelian Brad, Mircea Murar, Bogdan Mocan

Articol trimis spre publicare catre revista Materials Science and Engineering C, IF 5.08. – UNDER REVISION

2. Un alt articol care sumarizeaza rezultatele finale obtinute in urma tuturor experimentelor este in prezent in faza de editare si fi trimis catre Revista Jama Oncology (I.F 22) pana pe data de 31 Decembrie 2018, data finalizarii proiectului.

Alte diseminari ale rezultatelor:

i) În cadrul UMF Cluj-Napoca

Organizare curs de chirurgie laparoscopică CPU Nr 242/21-23 Noiembrie 2018 din cadrul UMF intitulat: *Curs de dezvoltare a aptitudinilor practice in chirurgia laparoscopica* in care am prezentat tehnologiile dezvoltate în cadrul proiectului 238PED.

ii) În cadrul INCDTIM Cluj-Napoca

- Dezvoltare model experimental echipament încapsulare senzori de proximitate + bloc electronic funcțional.
- Dezvoltare model experimental instrument laparoscopic de detecție clipuri hemostatice.
- Dezvoltare model experimental pentru determinarea si optimizarea parametrilor de detectie in aer si solutii cu precizie de 0.001 mm.
- Studiu experimental pentru obtinerea de clipuri hemostatice acoperite metalic cu raspuns maxim de detectie pentru senzorii de proximitate inductivi.

4.3. Cereri brevete

In urma rezultatelor obtinute vom inainta la Oficiul National de Inventii si Marci (OSIM) cereri pentru patentarea a doua dintre echipamentele dezvoltate in cadrul acestei cercetari

1. *Optimizarea clipurilor endoscopice prin depunerea de Cu 300 nm + Au 10 nm în vederea cresterii sensibilitatii detectiei prin senzori inductivi de proximitate* – dosarul este in curs de finalizare si va fi inaintat spre OSIM pana în data de 10 Decembrie 2018
2. *Echiptament de detectie a clipurilor de hemostaza endoscopică prin abord laparoscopic folosind senzori de proximitate* – dosarul se bazeaza pe rezultatele obtinute de instrumentul format din senzorul E59M12C110C02-D1 + blocul de detectie + structura adaptata chirurgiei laparoscopice si va fi inaintat pana in data de 31.12.2018

5. Rezultate importante

5.1 Am dezvoltat un model experimental care permite incapsularea senzorilor de proximitate cu diametre si sensibilitati de detectie diferite.

5.2. Am dezvoltat un instrument chirurgical care permite încapsularea senzorilor de proximitate inductivi pentru detectia clipurilor endoscopice hemostatice modificate si care este adaptat chirurgiei laparoscopice. Acest instrument a fost construit pe un principiu modular care permite sterilizarea prin autoclavare. Am demonstrat ca instrumentul isi pastreaza proprietatile si dupa sterilizari repetate

5.3. Am dezvoltat un procedeu fezabil si repetabil de modificare a clipurilor endoscopice prin depuneri de metale in straturi nanometrice cu scopul de a le face mai usor detectabile de catre senzor. Am demonstrat ca intre clipul standard (nedetectabil prin tesut) si cele modificate diferentele sunt semnificative. Clipurile dezvoltate sunt biocompatibile prin acoperirea cu un strat nanometric de Aur.

5.3. Am dezvoltat un model experimental pentru determinarea si optimizarea parametrilor de detectie in aer si solutii cu precizie de 0.001 mm care ofera rezultate obiective si o inalta repetabilitate a masuratorilor. Acest instrument faciliteaza compararea pe baze obiective a clipurilor modificate (acoperite cu Cu, Zn) si sistemele de detectie (senzori de diametre si sensibilitati diferite).

5.4. Am demonstrat fezabilitatea sistemului de detectie a clipurilor modificate prin interpunerea a diferite tipuri de tesuturi ex-vivo.

5.5. Am demonstrat fezabilitatea sistemului de detectie a clipurilor modificate cu ajutorul instrumentului de detectie printr-un abord laparoscopic, pe subiecti in-vivo (animale) aflati in anestezie generala, obtinand o rata de detectie buna (65% - 90% functie de conditiile de examinare). Aceste experimente au demonstrat ca clipurile modificate pot fi atasate de mucoasa organului digestiv

5.6. Am demonstrat fezabilitatea sistemului propus pentru detectarea clipurilor modificate pe specimene chirurgicale umane ex-vivo. Detectia s-a realizat in conditii bune pentru tesuturi ce au o grosime a peretelui de pana la 3 mm. Dincolo de aceasta valoare, rata de detectie scade si indica necesitatea continuarii cercetarii pentru a asigura conditiile necesare unei utilizari clinice optime.