



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ
ΣΤΗ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗ

Βιολογική βάση δεδομένων για τις μυϊκές δυστροφίες
Duchenne/Becker

Γερασιμούλα Σταματάκη - Λουκάτου

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
Υπεύθυνος
Ιωάννης Αναγνωστόπουλος
Αναπληρωτής Καθηγητής
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Λαμία, Φεβρουάριος 2019



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ
ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗ**

**Βιολογική βάση δεδομένων για τις μυϊκές δυστροφίες
Duchenne/Becker**

Γερασιμούλα Σταματάκη-Λουκάτου

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Επιβλέπων
Ιωάννης Αναγνωστόπουλος
Αναπληρωτής Καθηγητής**

Λαμία, Φεβρουάριος 2019

Με ατομική μου ευθύνη και γνωρίζοντας τις κυρώσεις ⁽¹⁾, που προβλέπονται από της διατάξεις της παρ. 6 του άρθρου 22 του Ν. 1599/1986, δηλώνω ότι:

1. Δεν παραθέτω κομμάτια βιβλίων ή άρθρων ή εργασιών άλλων αυτολεξεί **χωρίς να τα περικλείω σε εισαγωγικά** και χωρίς να αναφέρω το συγγραφέα, τη χρονολογία, τη σελίδα. Η αυτολεξεί παράθεση χωρίς εισαγωγικά χωρίς αναφορά στην πηγή, είναι λογοκλοπή. Πέραν της αυτολεξεί παράθεσης, λογοκλοπή θεωρείται και η παράφραση εδαφίων από έργα άλλων, συμπεριλαμβανομένων και έργων συμφοιτητών μου, καθώς και η παράθεση στοιχείων που άλλοι συνέλεξαν ή επεξεργάστηκαν, χωρίς αναφορά στην πηγή. Αναφέρω πάντοτε με πληρότητα την πηγή κάτω από τον πίνακα ή σχέδιο, όπως στα παραθέματα.
2. Δέχομαι ότι η αυτολεξεί **παράθεση χωρίς εισαγωγικά**, ακόμα κι αν συνοδεύεται από αναφορά στην πηγή σε κάποιο άλλο σημείο του κειμένου ή στο τέλος του, είναι αντιγραφή. Η αναφορά στην πηγή στο τέλος π.χ. μιας παραγράφου ή μιας σελίδας, δεν δικαιολογεί συρραφή εδαφίων έργου άλλου συγγραφέα, έστω και παραφρασμένων, και παρουσίασή τους ως δική μου εργασία.
3. Δέχομαι ότι υπάρχει επίσης περιορισμός στο μέγεθος και στη συχνότητα των παραθεμάτων που μπορώ να εντάξω στην εργασία μου εντός εισαγωγικών. Κάθε μεγάλο παράθεμα (π.χ. σε πίνακα ή πλαίσιο, κλπ), προϋποθέτει ειδικές ρυθμίσεις, και όταν δημοσιεύεται προϋποθέτει την άδεια του συγγραφέα ή του εκδότη. Το ίδιο και οι πίνακες και τα σχέδια
4. Δέχομαι όλες τις συνέπειες σε περίπτωση λογοκλοπής ή αντιγραφής.

Ημερομηνία: 06/02/2019

Η Δηλούσα

Γερασιμούλα Σταματάκη-Λουκάτου

(1) «Όποιος εν γνώσει του δηλώνει ψευδή γεγονότα ή αρνείται ή αποκρύπτει τα αληθινά με έγγραφη υπεύθυνη δήλωση του άρθρου 8 παρ. 4 Ν. 1599/1986 τιμωρείται με φυλάκιση τουλάχιστον τριών μηνών. Εάν ο υπαίτιος αυτών των πράξεων σκόπευε να προσπορίσει στον εαυτόν του ή σε άλλον περιουσιακό όφελος βλάπτοντας τρίτον ή σκόπευε να βλάψει άλλον, τιμωρείται με κάθειρξη μέχρι 10 ετών.

**Βιολογική βάση δεδομένων για τις μυϊκές δυστροφίες
Duchenne/Becker**

Γερασιμούλα Σταματάκη-Λουκάτου

Τριμελής Επιτροπή:

Ιωάννης Αναγνωστόπουλος, Αναπληρωτής Καθηγητής (επιβλέπων)

Αθανάσιος Λουκόπουλος, Επίκουρος Καθηγητής

Γεώργιος Παλιούρας, Ε.Κ.Ε.Φ.Ε «Δημόκριτος»

Μέλη:

Δρακούλης Γιαννουκάκος, Ε.Κ.Ε.Φ.Ε «Δημόκριτος»

Αναστασία Κριθάρα, Ε.Κ.Ε.Φ.Ε «Δημόκριτος»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στόχος αυτής της πτυχιακής εργασίας είναι η υλοποίηση μιας ανοικτής βάσης δεδομένων με βιολογικά δεδομένα/εγγραφές, η οποία θα επιτρέπει στον ερευνητή την άντληση πληροφοριών που σχετίζονται με τις μυϊκές δυστροφίες τύπου Duchenne/Becker. Τα δεδομένα εισόδου θα είναι δεδομένα μητρώων καταγραφής (registries) και η ανάκτηση πληροφορίας μπορεί να γίνεται με “λέξεις κλειδιά”.

Οι μυϊκές δυστροφίες Duchenne/Becker οφείλονται σε μεταλλάξεις του γονιδίου της δυστροφίνης και οδηγούν σε μειωμένη έκφραση μέχρι παντελή έλλειψη της πρωτεΐνης της δυστροφίνης. Τα είδη των μεταλλάξεων που λαμβάνουν χώρα σε διαφορετικά εξόνια ποικίλουν και είναι μοναδικά σε κάθε ασθενή, καθιστώντας την εύρεση μόνιμης θεραπείας πολύ δύσκολη. Ο μηχανισμός με τον οποίο λειτουργούν οι μυϊκές δυστροφίες μέχρι και σήμερα δεν είναι πλήρως κατανοητός στους επιστήμονες.

Η τεχνολογική ανάπτυξη σε συνδυασμό με τις ερευνητικές ανάγκες κατέστησε απαραίτητη την δημιουργία κλινικών βάσεων δεδομένων. Επιπροσθέτως, ο μεγάλος αριθμός των σπάνιων ασθενειών και τα ελάχιστα δεδομένα που κατείχαν οι ερευνητές οδήγησε παγκοσμίως στην σύσταση εθνικών μητρώων καταγραφής (registries), με όλες τις απαραίτητες πληροφορίες τόσο για τους ασθενείς όσο και για τους ερευνητές. Αυτή η συλλογή πληροφοριών για έναν πληθυσμό ασθενών, που μοιράζονται είτε την ίδια ασθένεια είτε κάποια κοινά χαρακτηριστικά, εξυπηρέτησε την σύγκριση διαφορετικών πληθυσμών και βοήθησε στην εξαγωγή συμπερασμάτων για την καλύτερευση της αντιμετώπισης της νόσου και σταδιακά για την εύρεση θεραπείας.

Για την υλοποίηση της βάσης μελετήθηκαν ήδη υπάρχουσες βάσεις δεδομένων, καθώς και μητρώα καταγραφής σπάνιων ασθενειών. Επιπλέον, διεξήχθη συγκριτική μελέτη εργαλείων ανοικτού κώδικα που αφορούν τον ηλεκτρονικό φάκελο ασθενών, βάσει συγκεκριμένων χαρακτηριστικών τους. Η μελέτη αυτών οδήγησε στην πιλοτική υλοποίηση μιας βάσης δεδομένων με απώτερο στόχο την δημιουργία ενός ηλεκτρονικού φακέλου ασθενών με Duchenne/Becker, που όμως μπορεί να βρει εφαρμογή και σε άλλα είδη δυστροφιοπαθειών.

Λέξεις κλειδιά: Μυϊκές δυστροφίες, Duchenne/Becker, Σπάνιες Ασθένειες, Μητρώα Καταγραφής, Βάσεις Δεδομένων, Ηλεκτρονικός Φάκελος Ασθενούς

ABSTRACT

The aim of this hereunto thesis is the implementation of a database, consisting of biological data/records, which will allow scientists to draw data in regard to muscular dystrophies Duchenne and Becker for research purposes. The data entries will be registries data and the data draw can be held with key words.

Muscular dystrophies, such as DMD/BMD are due to mutations on the dystrophin gene, which can lead to reduced expression as to utter absence of the dystrophin protein. The mutational events that take place in different exons are various and unique to every patient. Thus, a cure for this disease is very difficult to be found. Also, due to this variety of mutations, the disease mechanism is still quiet incoprehensible to the scientific community.

The technological progress in conjunction with the research needs, has rendered necessary the creation of clinical databases. In addition, the large number of rare diseases and the minimun knowledge about them, pushed furtthemore the composition of national registries globally, that conclude all the essential information for both the patients and the researchers. This collection of data for a particular population of patients, sharing either the same condition or common characteristics, served the comparison of different populations and also helped drawing conclusions to improve the treatment of the disease, in order to gradually find a cure.

For the implementation of the database we have investigated existing databases, as well as rare disease registries. Furthermore, we have conducted a comparative study on open source software tools regarding the electronic health record, based on specific features. From all the above research, we conclude to the trial implementation of a database, aiming to the creation of an electronic patient record for DMD/BMD patients, which however can be used to many different dystrophinopathies.

Keywords: Muscular Dystrophies, Duchenne/Becker, Rare Diseases, Registries, Databases, Electronic Patient Record

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα πτυχιακή εργασία είναι αποτέλεσμα μιας σειράς αλληλεπιδράσεων και συνεργασίας ατόμων, καθένα από τα οποία διαδραμάτισε καθοριστικό ρόλο και λειτούργησε ως αρωγός δίνοντάς μου αμέριστη βοήθεια κατά την εκπόνησή της. Στο σημείο αυτό θα ήθελα να ευχαριστήσω εκ βάθους καρδιάς καταρχάς τον κ. Αναγνωστόπουλο Ιωάννη, επιβλέποντα της προπτυχιακής διπλωματικής μου εργασίας, Αναπληρωτή Καθηγητή του Τμήματος Πληροφορικής με Εφαρμογές στη Βιοϊατρική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Οι συμβουλές και παροτρύνσεις του, καθώς και η υπομονή του, μου προσέφερε ένα πολύτιμο έρεισμα, αποφασιστικής σημασίας.

Θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες στον Δρ. Παλιούρα Γεώργιο, Διευθυντή Ερευνών του Τμήματος Ευφυών Πληροφοριακών Συστημάτων του Ινστιτούτου Πληροφορικής και Τηλεπικοινωνιών στο Εθνικό Κέντρο Έρευνας Φυσικών Επιστημών (ΕΚΕΦΕ) “Δημόκριτος”, ο οποίος μετά το πέρας της πρακτικής μου άσκησης μου εμπιστεύθηκε την ανάθεση αυτής της εργασίας και με στήριξε κατά την διαδικασία υλοποίησής της. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Αθανάσιο Λουκόπουλο, Επίκουρο Καθηγητή του Τμήματος Πληροφορικής με Εφαρμογές στη Βιοϊατρική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, ο οποίος με τιμά με τη συμμετοχή του στη τριμελή Εξεταστική Επιτροπή. Μέσα από τις παραδόσεις των μαθημάτων του, που είχα το προνόμιο να παρακολουθήσω, έλαβα τις κατάλληλες γνώσεις για τη συγγραφή της εργασίας μου.

Είμαι βαθύτατα ευγνώμων για τη συνεργασία στα πλαίσια της πρακτικής μου άσκησης αλλά και την υποστήριξη σε κάθε στάδιο της πτυχιακής εργασίας στον Δρ. Γιαννουκάκο Δρακούλη, Διευθυντή Ερευνών στο Εργαστήριο Μοριακής Διαγνωστικής του Ινστιτούτου ΠΡΕΤΕΑ του ΕΚΕΦΕ “Δημόκριτος”, αλλά και στην Δρ. Κριθαρά Α-ναστασία, Μεταδιδακτορική ερευνήτρια του ΕΚΕΦΕ “Δημόκριτος”, οι οποίοι ήταν πάντα πρόθυμοι να βοηθήσουν και να με συμβουλέψουν.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω το Σωματείο MDA Hellas για το χρόνο, τις συμβουλές και την καθοδήγηση που μου παρείχαν. Συνεργάστηκαν για την υλοποίηση της παρούσας εργασίας με θέρμη και μεγάλη προθυμία.

Τέλος, είμαι βαθιά ευγνώμων στη μητέρα μου και τον αδερφό μου. Τους ευχαριστώ από καρδιάς για την αμέριστη ηθική και οικονομική συμπαράσταση που μου προσέφεραν καθ’όλη την διάρκεια των σπουδών μου. Η υποστήριξή τους ήταν σπουδαία και καθοριστική, ειδικά κατά τις ατελέσφορες στιγμές μου.

Για τη γιαγιά - 05/11/2018.

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	i
ABSTRACT	ii
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	iii
1 Εισαγωγή	1
2 Μυϊκές δυστροφίες	2
2.1 Εισαγωγή	2
2.2 Η μυϊκή δυστροφία Duchenne	5
2.3 Η μυϊκή δυστροφία Becker	7
2.4 Μεταλλάξεις και στατιστική ανάλυση στην Ελλάδα	9
3 Επισκόπηση εργαλείων ανοιχτού κώδικα για χρήση ηλεκτρονικού φακέλου	15
3.1 Εισαγωγή	15
3.2 Μεθοδολογία	16
3.2.1 Γιατί εργαλεία ανοιχτού κώδικα; (OSS)	16
3.2.2 Επιθυμητά χαρακτηριστικά	17
3.3 Εξεταζόμενα λογισμικά	17
3.4 Σύγκριση	22
4 Μητρώα καταγραφής ασθενών με σπάνιες ασθένειες: Μελέτη περίπτωσης Duchenne/Becker	28
4.1 Εισαγωγή	28
4.2 Μητρώα καταγραφής ασθενών	28
4.3 Υπάρχοντα μητρώα καταγραφής σπάνιων ασθενειών για ασθενείς με μυϊκές δυστροφίες.	30
4.3.1 TREAT-NMD Duchenne	30
4.3.2 The Duchenne Registry	33
4.3.3 European Organisation for Rare Diseases (EURORDIS)	34
4.3.4 Rare Diseases Registry Program (πρώην Global Rare Diseases Registry Data Repository (GRDR))	35
5 Βάσεις δεδομένων βιολογικού ενδιαφέροντος στο πεδίο των σπάνιων ασθενειών.	36
5.1 Εισαγωγή	36
5.2 Τύποι βιολογικών βάσεων	36
5.3 Βάσεις και Σχήματα Βάσεων για σπάνιες ασθένειες: Μελέτη περίπτωσης για Duchenne/Becker	40
5.3.1 Η βάση δεδομένων UMD TREAT-NMD DMD	40
5.3.2 Η βάση δεδομένων Leiden Duchenne Muscular Dystrophy Mutation	44
6 Πρόταση/Υλοποίηση βάσης δεδομένων για χρήση ηλεκτρονικού φακέλου	46
6.1 Εισαγωγή	46
6.2 Πεδία ηλεκτρονικού φακέλου ασθενούς	46
6.3 Το σχήμα της βάσης δεδομένων	47
6.4 Υλοποίηση	60
7 Συμπεράσματα και μελλοντικοί στόχοι	62
References	66
A Παράρτημα πινάκων και σχημάτων	67

1 Εισαγωγή

Η επιστήμη της Πληροφορικής αποτελεί ένα αναπόσπαστο κομμάτι της σημερινής εποχής, καθώς η συνεχόμενη τεχνολογική ανάπτυξη έχει καταφέρει να διεισδύσει στην καθημερινότητά μας. Ο τομέας της Πληροφορικής πλέον, βρίσκει εφαρμογή σε όλους τους τομείς που σχετίζονται με τις καθημερινές δραστηριότητες του ατόμου, όπως στις τραπεζικές συναλλαγές, στην εκπαίδευση, στην επικοινωνία, στην βιομηχανία κ.α. Ο τομέας της υγείας δεν αποτελεί εξαίρεση και έχει επωφεληθεί από τις εφαρμογές της Πληροφορικής τόσο οικονομικά όσο και λειτουργικά. Τυπικά παραδείγματα εφαρμογής αποτελούν τα πληροφοριακά συστήματα υγείας που έχουν αναπτυχθεί, αλλά και τα ηλεκτρονικά μητρώα καταγραφής ασθενών και οι βιολογικές βάσεις δεδομένων, τα οποία εκτός των άλλων συμβάλλουν στη καλύτερη των παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας και την διεξαγωγή ερευνών. Στην παρούσα πτυχιακή εργασία διεξάγεται μελέτη των προαναφερθέντων εφαρμογών στο πεδίο των σπάνιων ασθνεϊών, ειδικά για τις μυϊκές δυστροφίες Duchenne/Becker.

Αρχικός μας στόχος ήταν η έρευνα και η καταγραφή των μεταλλάξεων του γονιδίου της δυστροφίνης που αφορούν τον ελληνικό πληθυσμό. Παρά τις δυσκολίες που συναντήσαμε καταφέραμε να καταγράψουμε μερικές εξ αυτών, αντλώντας πληροφορίες από βιβλιογραφικές πηγές. Το μεγαλύτερο εμπόδιο κατά την προσπάθεια αυτή ήταν ότι η πλειοψηφία των μεταλλάξεων που έχουν στα χέρια τους οι Έλληνες ερευνητές δεν έχουν δημοσιευτεί σε κάποια μελέτη, με αποτέλεσμα να υπάρχει κώλυμα στο να αποκτήσουμε πρόσβαση στα δεδομένα τους. Αυτό ήταν το έναυσμα για μια πιο ενδελεχή προσέγγιση με στόχο την περιγραφή του μηχανισμού της ασθένειας όσο και για την χρήση ενός πληροφοριακού συστήματος το οποίο θα εξυπηρετεί την καταγραφή ασθενών με νευρομυϊκά νοσήματα.

Το δεύτερο κεφάλαιο με τίτλο **Μυϊκές δυστροφίες** αφιερώνεται στη παροχή μιας πολύπλευρης ανάλυσης των μυϊκών δυστροφιών και συγκεκριμένα των δυστροφιοπαθειών Duchenne και Becker. Περιγράφονται οι αιτίες που οδηγούν σε Duchenne/Becker (DMD/BMD), τα συμπτώματα που προδιαθέτουν την ύπαρξη της νόσου και την ανάλυση των μεταλλάξεων τόσο παγκοσμίως όσο και για τον ελληνικό πληθυσμό.

Στο τρίτο κεφάλαιο με τίτλο **Επισκόπηση εργαλείων ανοιχτού κώδικα για χρήση ηλεκτρονικού φακέλου**, ύστερα από επαφή με το Σωματείο φροντίδας ατόμων με νευρομυϊκές παθήσεις **MDA Hellas**, το οποίο είναι υπεύθυνο για ασθενείς με νευρομυϊκά νοσήματα για την Ελλάδα σε συνεργασία με την πρώτη Ειδική Μονάδα Νευρομυϊκών Παθήσεων που ανήκει στο Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», πραγματοποιήσαμε μια συγκριτική μελέτη εργαλείων ανοιχτού κώδικα. Στόχος μας ήταν η επιλογή ενός εξ αυτών, το οποίο με την κατάλληλη τροποποίηση θα μπορούσε να τεθεί σε λειτουργία εξυπηρετώντας τις ανάγκες του σωματείου και της μονάδας, για την δημιουργία ενός ηλεκτρονικού φακέλου ασθενών με νευρομυϊκά νοσήματα. Δυστυχώς, η υλοποίηση αυτή δεν προχώρησε καθώς εν τέλει το σωματείο δεν μπορεί να στηρίξει το εγχείρημα αυτό βάσει των κανονισμών που το διέπουν, εν αναμονή της υπουργικής απόφασης. Ειδικότερα, σύμφωνα με τον Ν. 4486/2017 προβλέπεται η δημιουργία Ατομικού Ηλεκτρονικού Φακέλου Υγείας (Α.Η.Φ.Υ), ο οποίος θα είναι εννιαίος σε εθνικό επίπεδο και θα περιέχει το συνοπτικό ατομικό ιστορικό υγείας, καθώς και όλες τις πληροφορίες κάθε είδους σχετικά με την κατάσταση και την κλινική εξέλιξη του ασθενούς κατά τη διαδικασία περίθαλψης.

Συνεχίζοντας την έρευνά μας στο κεφάλαιο **Μητρώα καταγραφής ασθενών με σπάνιες ασθένειες: Μελέτη περίπτωσης Duchenne/Becker** στραφήκαμε στην έρευνα των μητρώων καταγραφής σπάνιων ασθνεϊών. Πρόκειται για χρήσιμα μέσα, τα οποία βοηθούν την επιστημονική κοινότητα μέσω της καταγραφής ενός συγκεκριμένου πληθυσμού ασθενών με τα ίδια χαρακτηριστικά, με σκοπό τη μελέτη και την διεξαγωγή κλινικών και μη συμπερασμάτων. Στο κεφάλαιο αυτό λοιπόν, εξετάζονται οι τύποι μητρώων καταγραφής, τα χαρακτηριστικά τους και τα πεδία που διαθέτουν. Τα περισσότερα εξ αυτών διαθέτουν ένα ελάχιστο σύνολο πεδίων, το οποίο προτείνεται με στόχο την πληρέστερη καταγραφή δεδομένων που αφορούν τόσο τον ασθενή όσο και τη νόσο. Ακόμη, μελετώνται υπάρχοντα μητρώα καταγραφής σπάνιων ασθνεϊών συγκεκριμένα για DMD/BMD.

Τα εξελιγμένα πληροφοριακά μέσα και η ανάγκη αποθήκευσης ενός μεγάλου συνόλου βιολογικών δεδομένων με δομημένη μορφή συνέβαλλαν στη δημιουργία ειδικών βάσεων δεδομένων. Μέσω αυτών καθίσταται εύκολη η περιήγηση και η αναζήτηση πληροφοριών βιολογικού ενδιαφέροντος παγκοσμίως. Οι πληροφορίες που περιέχουν ποικίλλουν, με αποτέλεσμα να χωρίζονται σε διάφορους τύπους ανάλογα με τα δεδομένα που αποθηκεύουν ή τον σκοπό που εξυπηρετούν. Στο πέμπτο κεφάλαιο με τίτλο **Βάσεις δεδομένων βιολογικού ενδιαφέροντος στο πεδίο των σπάνιων ασθνεϊών** περιγράφονται τα χαρακτηριστικά βιολογικών βάσεων δεδομένων για σπάνιες ασθένειες, οι οποίες πλέον αποτελούν ένα αναπόσπαστο εργαλείο στη διεξαγωγή ερευνών. Πιο συγκεκριμένα, μελετώνται οι τύποι των βιολογικών βάσεων δεδομένων που υπάρχουν, βάσεις δεδομένων σχετικές με σπάνιες ασθένειες και τα σχήματά τους, καθώς και τι υπάρχει όσον αφορά την νόσο που μας απασχολεί.

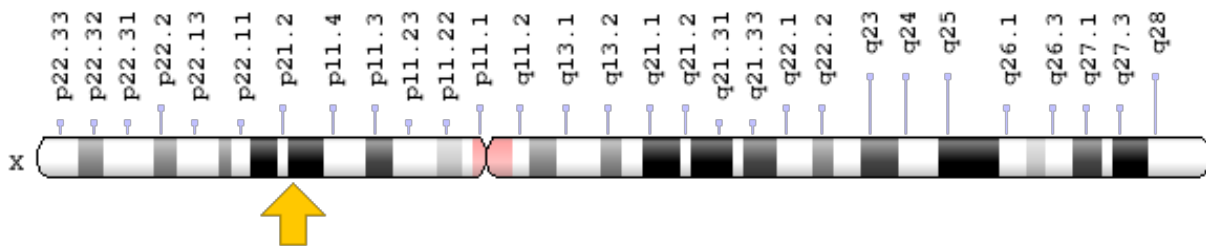
Ολοκληρώνοντας την ερευνητική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω, στο κεφάλαιο **Πρόταση/Υλοποίηση βάσης δεδομένων για χρήση ηλεκτρονικού φακέλου** προτείνουμε την υλοποίηση μιας βάσης δεδομένων για χρήση Ηλεκτρονικού Φακέλου Ασθενών (Η.Φ.Α) με DMD/BMD. Για την πιλοτική εφαρμογή της βάσης προτείνουμε τα πεδία που θεωρούμε ότι είναι αναγκαία για την δημιουργία ενός Η.Φ.Α, σχεδιάζουμε το διάγραμμα οντοτήτων-συσχετίσεων και εν τέλει, δημιουργούμε την βάση ως αποθηκευτικό μέσο των πληροφοριών που περιγράψαμε.

2 Μυϊκές δυστροφίες

2.1 Εισαγωγή

Ως μυϊκές δυστροφίες ορίζουμε μία ομάδα κληρονομούμενων μυοπαθειών οι οποίες αποδυναμώνουν τους μύς που κινούν το ανθρώπινο σώμα. Προκαλούνται από μεταλλάξεις του γονιδίου της δυστροφίνης (OMIM no.300377) και από βλάβες στην παραγωγή πρωτεϊνών που χρειάζονται για να σχηματιστεί ένας υγιής μύς. Εννέα τύποι κατηγοριοποιούνται (Duchenne, Becker, Οσφυοπυελική, Συγγενής, Προσωπομοπλατοβραχιόνιος, Μυστονική, Οφθαλμοφαρυγγική, Περιφερική και Emery-Dreifuss) ως μυϊκές δυστροφίες (ICD-10 G71.0 Muscular Dystrophy) [1]. Ωστόσο, υπάρχουν αρκετές παθήσεις με ομοιότητες στα συμπτώματα που δεν ανήκουν στην παραπάνω ταξινόμηση (ICD-10 Version:2010).

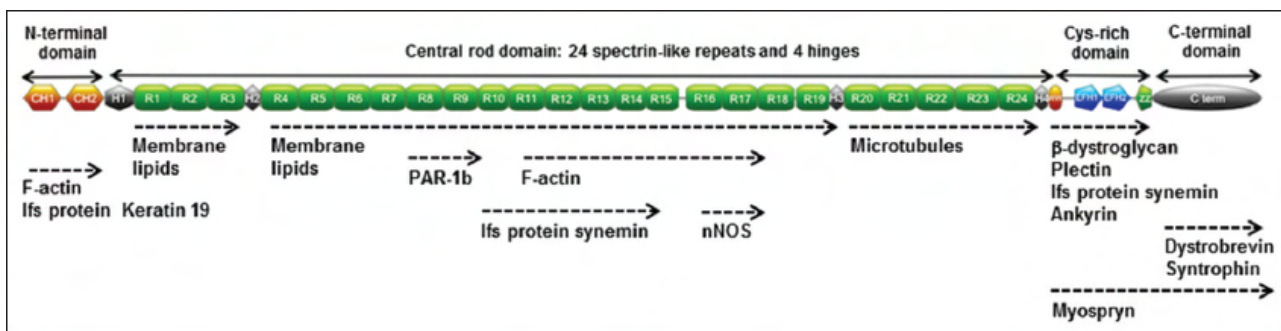
Οι δυστροφινοπάθειες είναι οικογενείς διαταραχές και κατατάσσονται στην οικογένεια των σπάνιων ασθενειών. Παρ'όλα αυτά σποραδική εμφάνιση επισυμβαίνει στο 1/3 των περιπτώσεων, οφειλόμενη σε de novo μεταλλάξεις, στα γενετικά κύτταρα της μητέρας ή των παππούδων. Ακόμη, μπορεί να προκύψουν από μετάλλαξη πριν σχηματιστεί ο ζυγώτης (pre-zygotic mutation), η οποία επηρεάζει κάποια κύτταρα του σώματος (σωματικός μωσαϊκισμός) ή από μετάλλαξη στα ωάρια της μητέρας (μωσαϊκισμός βλαστικής σειράς). Το γονίδιο της δυστροφίνης βρίσκεται στο X χρωμόσωμα (X.p 21.2) και αποτελεί ένα από τα μεγαλύτερα σε μέγεθος γονίδια του ανθρώπου που έχει αναγνωριστεί μέχρι και σήμερα (Σχήμα 1). Η δυστροφίνη «συγκρατεί» τους μύες, διατηρώντας την δομή των μυϊκών κυττάρων. Χωρίς αυτήν οι μύες δεν λειτουργούν σωστά και προοδευτικά καταστρέφονται. Αποτελείται από $2,6 \times 10^6$ ζεύγη βάσεων, 79 εξόνια και ιντρόνια με διάφορα μεγέθη (107 bp -200 bp) (Σχήμα 4). Από την μεταγραφή του γονιδίου προκύπτει mRNA 14kb και το 11kb cDNA κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη 3685 αμινοξέων μεγέθους 427kDa [2].



Σχήμα 1: Θέση του γονιδίου της δυστροφίνης.

Η πρωτεΐνη οργανώνεται σε τέσσερις ομάδες:

1. Ομάδα πρόσδεσης ακτίνης (N-Terminal), η οποία κωδικοποιείται από τα εξόνια 1 έως 8
2. Ομάδα τριπλής έλικας, η οποία κωδικοποιείται από τα εξόνια 9 έως 63
3. Ομάδα πλούσια σε κυστεΐνη, η οποία κωδικοποιείται από τα εξόνια 64 έως 69
4. Ομάδα τερματικού C, η οποία κωδικοποιείται από τα εξόνια 70 έως 79



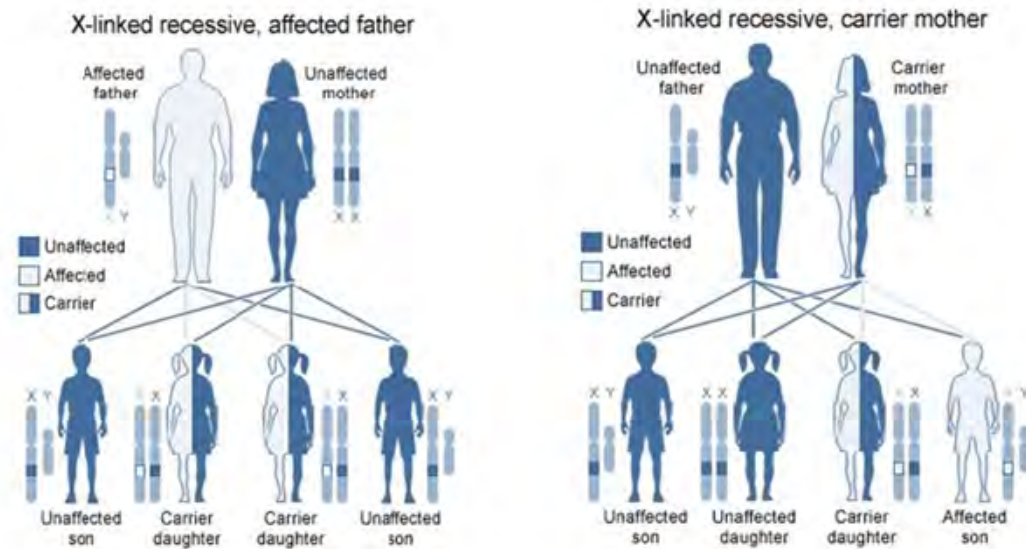
Σχήμα 2: Απεικόνιση των ομάδων του γονιδίου της δυστροφίνης.

Οι 7 διαφορετικοί υποκινητές που έχουν βρεθεί για το γονίδιο παράγουν ο καθένας μια διαφορετική ισομορφή της πρωτεΐνης με ποίκιλα μοριακά βάρη (B/Dp427, M/Dp427, P/Dp427, G/Dp71, R/Dp260, B-K/Dp140, S/Dp116). Η δυστροφίνη είναι μέρος ενός μεγάλου συμπλόκου γλυκοπρωτεΐνης, που περιέχει και άλλες πρωτεΐνες (DAP) [2]. Η δυστροφίνη λειτουργεί συνδετικά μεταξύ του μυϊκού κυτταροσκελετού και της εξωκυττάριας μήτρας και ίσως βοηθά στην κυτταρική σηματοδότηση, αλληλεπιδρώντας με πρωτεΐνες που στέλνουν και δέχονται χημικά σήματα. Στους σκελετικούς και καρδιακούς μύς η δυστροφίνη μαζί με άλλες πρωτεΐνες συνεργάζονται για την ενίσχυση των μυϊκών ινών και την αποφυγή τραυματισμών κατά την συστολή και την διαστολή τους. Λίγα είναι γνωστά για την επίδραση του γονιδίου στα νευρικά κύτταρα, με τους επιστήμονες να πιστεύουν ότι η πρωτεΐνη είναι σημαντική για την φυσιολογική δομή και λειτουργία των συνάψεων [3].

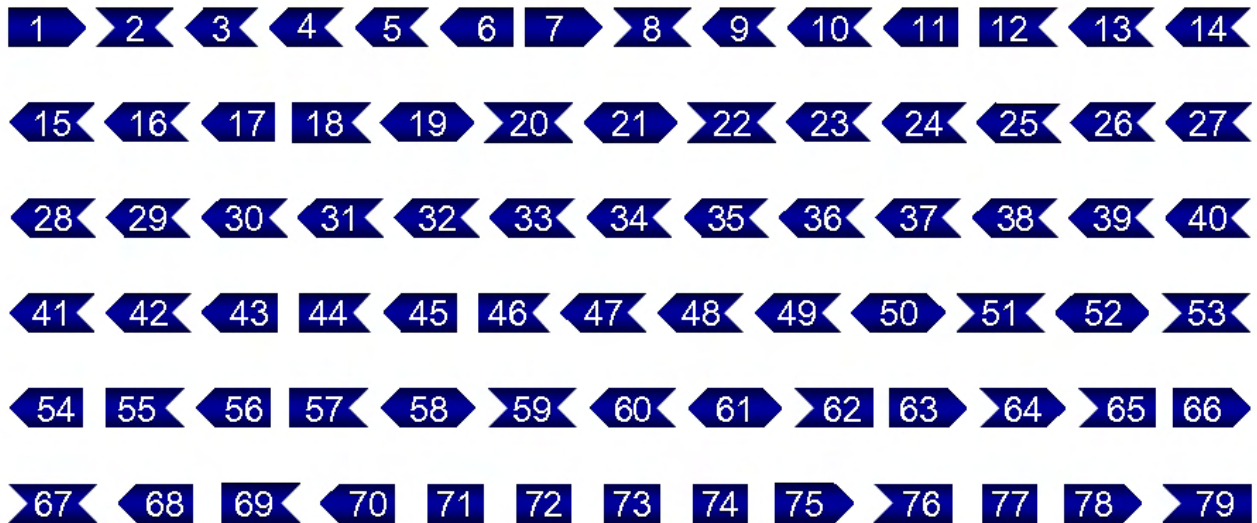
Τα συμπτώματα των μυϊκών δυστροφιών εξαρτώνται από τον εκάστοτε τύπο μετάλλαξης την οποία έχει ο ασθενής. Έτσι, στο φάσμα των μυϊκών δυστροφιών εμπεριέχονται παθήσεις με πολύ σοβαρά συμπτώματα και επιπλοκές, όπως severe Duchenne/Becker ή παθήσεις με πολύ πιο ήπια συμπτώματα, όπως mild Becker. Τα συμπτώματα δυσχεραίνουν με το πέρασμα των χρόνων οδηγώντας σταδιακά σε θάνατο. Εν γένει, οι μυϊκές δυστροφίες έχουν κάποια παρόμοια συμπτώματα με τα κυριότερα και τα πιο χαρακτηριστικά εξ αυτών η δυσκολία βάρδισης και όρθιας στάσης, περιορισμός εύρους κινήσεων, η καρδιακή και αναπνευστική ανεπάρκεια, παραμόρφωση γάμπας και το λίκνιο βάρδιση.

Οι μυϊκές δυστροφίες Duchenne και Becker κληρονομούνται με υπολειπόμενη φυλοσύνδετη κληρονομικότητα, όπου το μεταλλαγμένο γονίδιο αφορά το X χρωμόσωμα. Οι άντρες έχουν πιο πολλές πιθανότητες να νοσήσουν από ότι οι γυναίκες, που απλά φέρουν την μετάλλαξη (Duchenne/Becker). Στον ανθρώπινο οργανισμό υπάρχουν 22 αυτοσωμικά χρωμοσώματα και ένα ζεύγος φυλετικών χρωμοσωμάτων. Τα θηλυκά έχουν ένα ζεύγος όμοιων X χρωμοσωμάτων, κληρονομώντας το ένα από την μητέρα και το άλλο από τον πατέρα, ενώ τα αρσενικά έχουν ένα X και ένα Y χρωμόσωμα, όπου το X χρωμόσωμα κληρονομείται από την μητέρα και το Y από τον πατέρα. Εάν ένας άντρας ο οποίος πάσχει από μυϊκή δυστροφία Duchenne/Becker παντρευτεί μια γυναίκα που δεν φέρει μετάλλαξη στο γονίδιο της δυστροφίνης όλοι οι αρσενικοί απόγονοι θα είναι υγιείς, ενώ όλοι οι θηλυκοί θα είναι υποχρεωτικά φορείς. Από την άλλη, εάν ένας άντρας που δεν φέρει μετάλλαξη παντρευτεί μια γυναίκα που φέρει την ασθένεια, τότε η πιθανότητα να προκύψει αρσενικός απόγονος που νοσεί είναι 50%, όπως επίσης και θηλυκός απόγονος φορέας. Η περίπτωση να νοσεί ο πατέρας και η μητέρα να είναι φορέας είναι αρκετά σπάνια, αλλά η πιθανότητα αυξάνεται αν οι γονείς έχουν κάποιο κοινό πρόγονο.

Η ετερογένεια των μεταλλάξεων καθιστά πολύ δύσκολη την εύρεση θεραπείας έναντι των μυϊκών δυστροφιών. Το προσδόκιμο ζωής των ασθενών με Duchenne μέχρι και πρόσφατα δεν ξεπερνούσε κατά πολύ την εφηβική ηλικία, αλλά χάρη στην εξέλιξη της καρδιακής και αναπνευστικής υποστήριξης αυξάνεται σημαντικά [4]. Οι ασθενείς με Becker έχουν υψηλό προσδόκιμο ζωής, το οποίο ξεπερνά τα 30 έτη ζωής. Η πιο γνωστή θεραπεία είναι η αγωγή με κορτικοστεροειδή, η οποία ελέγχει την έναρξη συμπτωμάτων και την καλύτερη των συνθηκών διαβίωσης. Σημαντικά βήματα προς την εύρεση μόνιμης θεραπείας έχουν επιτευχθεί (θεραπεία βλαστοκυττάρων, αντικατάσταση γονιδίων με χρήση της τεχνολογίας CRISPR gene editing κ.α).



Σχήμα 3: Απεικόνιση τρόπου κληρονομικότητας υπολειπόμενων φυλοσύνδετων γονιδίων (X-linked disease).

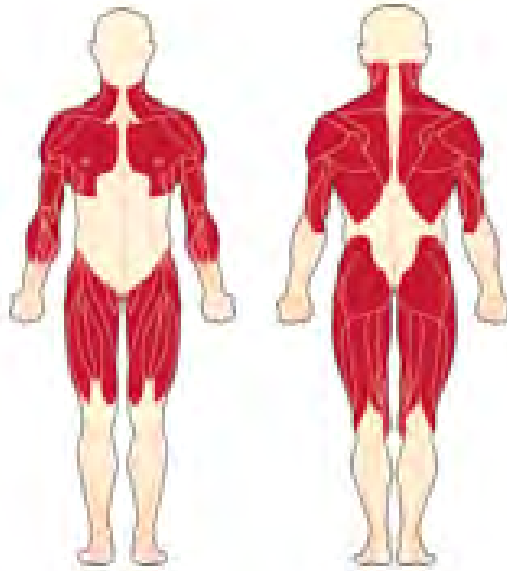


Σχήμα 4: Μέγεθος γονιδίου. Αποτελείται από 79 εξόνια, τα οποία κωδικοποιούν την πρωτεΐνη ενώ υπάρχουν και ενδιάμεσες αλληλουχίες που ονομάζονται ιντρόνια. Αυτές οι αλληλουχίες κόβονται από το snRNA, απομακρύνονται και τα εξόνια συρράπτονται μεταξύ τους.

2.2 Η μυϊκή δυστροφία Duchenne

Η μυϊκή δυστροφία Duchenne (OMIM no.300377) είναι η πιο γνωστή και η πιο σοβαρή μυϊκή δυστροφία της παιδικής ηλικίας και κληρονομείται με υπολειπόμενο φυλοσύνδετο τρόπο (Σχήμα 3). Συνήθως, οι νοσούντες είναι αγόρια με συχνότητα εμφάνισης DMD 1:3500 γεννήσεις αγοριών. Η πλειονότητα των γυναικών είναι ασυμπτωματικοί φορείς. Ωστόσο, σε ποσοστό περίπου 18% οι συμπτωματικές γυναίκες εμφανίζουν κλινικά ευρήματα, που ποικίλουν ανάμεσα σε ήπια μυϊκή αδυναμία έως DMD-like κλινική εικόνα (κράμπες, μυαλγίες, καρδιολογικές επιπλοκές). Αυτό συμβαίνει επειδή το δεύτερο X χρωμόσωμα μπορεί να έχει απενεργοποιηθεί.

Η διάγνωση γίνεται κατά την παιδική ηλικία (2-5 ετών), όπου εμφανίζονται και τα πρώτα συμπτώματα της νόσου, ενώ απουσιάζουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης [5]. Μπορεί να γίνει με διάφορα διαγνωστικά μέσα, όπως είναι η γενετική διάγνωση, η βιοψία μυός και οι βιοχημικές εξετάσεις αίματος. Ανάλογα με το στάδιο της ασθένειας στο οποίο βρίσκεται ο ασθενής τα συμπτώματα διαφέρουν. Η νόσος εξελίσσεται ραγδαία επηρεάζοντας πρώτα τους μύες του ώμου, του άνω βραχίονα και του λαιμού, καθώς επίσης των γοφών και των μηρών, οι οποίοι ελέγχουν και βοηθούν την κίνηση (Σχήμα 5). Συνήθως, η τυχαία εύρεση υψηλών επιπέδων της κρεατινίνης της κινάσης (CK) και τρανσαμινασών είναι αυτές που υποψιάζουν τους ειδικούς για την ύπαρξη της νόσου, σε συνδυασμό με κινητικές δυσκολίες που γίνονται αντιληπτές κατά τα πρώτα χρόνια ζωής των παιδιών. Λόγω της μυϊκής εκφύλισης παρατηρείται η δυσκολία στη βάρδιση, καθώς και σε δραστηριότητες στις ηλικίες 8-10 ετών και συνίσταται η χρήση βοηθημάτων βάρδισης. Από την ηλικία των 11-13 ετών ή και νωρίτερα οι ασθενείς χρησιμοποιούν αναπηρικά αμαξίδια για τις μετακινήσεις τους. Σταδιακά και λόγω της απώλειας βάρδισης επηρεάζονται και πολλοί άλλοι μύες, συμπεριλαμβανομένου και του καρδιακού μυός, επιφέροντας προβλήματα στην φυσιολογική λειτουργία της καρδιάς με αποτέλεσμα οι ασθενείς να πάσχουν από καρδιομυοπάθειες στο μέσο της εφηβείας, με το 90% των ασθενών να παρουσιάζει ανωμαλίες στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Επιπροσθέτως, οι μεσοπλευρικοί μύες και το διάφραγμα επηρεάζονται οδηγώντας σε αναπνευστικά προβλήματα. Ακόμη, σε μικρότερο ποσοστό έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις μαθησιακών και συμπεριφορικών δυσκολιών. Οι θηλυκοί φορείς έχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιομυοπαθειών. Οι περισσότεροι ασθενείς πεθαίνουν νωρίς στην ηλικία των 20 ετών περίπου, κυρίως από αναπνευστικά (75%) και σπανιότερα από καρδιακά προβλήματα (20%) [6]. Ωστόσο, έχουν καταγραφεί ασθενείς που με την βοήθεια αναπνευστικής υποστήριξης, αγωγής με στεροειδή και με χειρουργικές επεμβάσεις έχουν επιβιώσει μέχρι και την ηλικία των 30 ετών περίπου. Οι ασθενείς με Duchenne επιβλέπονται από πληθώρα ειδικοτήτων, ανάμεσα στις οποίες είναι παιδίατροι, νευρολόγοι, πνευμονολόγοι, καρδιολόγοι, φυσικοθεραπευτές κ.α. και υποβάλλονται σε εξειδικευμένες εξετάσεις.



Σχήμα 5: Μύες του ανθρώπινου σώματος που επηρεάζονται.

Η Katharine Bushby et al.,(2009) σε συνεργασία με το TREAT-NMD, δημιούργησαν έναν «οδηγό» για την ασθένεια, βοηθώντας τόσο τις οικογένειες των ασθενών όσο και τους ιατρούς, σύμφωνα με τον οποίο η μυϊκή δυστροφία Duchenne χωρίζεται σε 5 στάδια:

1. Στάδιο 1ο: Προσυμπτωματικό

- Δεν υπάρχει προειδοποιητικό σύμπτωμα.
- Στο στάδιο αυτό η νόσος μπορεί να διαγνωστεί μόνο εάν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό ή μέσω ανεβασμένης τιμής CK.

2. Στάδιο 2ο: Πρώιμο περιπατητικό

- Γίνονται εμφανή τα πρώτα σημάδια όταν οι νοσούντες ξεκινούν να περπατούν. Συνήθως παιδιά με DMD καθυστερούν στην έναρξη του περπατήματος.
- Νήσειο βάδισμα. Βήματα μετακινώντας ταυτόχρονα τον κορμό από τη μια πλευρά στην άλλη
- Περπάτημα στις μύτες των ποδιών
- Gower's sign. Έγερση από το έδαφος υποβοηθούμενη από την τοποθέτηση των χεριών στα πόδια
- Ανέβασμα σκάλας ένα-ένα σκαλοπάτι
- Συχνές πτώσεις
- Αδεξιότητα
- Αίσθημα κόπωσης εν συγκρίσει με παιδιά που δε νοσούν
- Δυσκολία στο τρέξιμο, στο σκαρφάλωμα και την αναπήδηση
- Οι μύς της γάμπας φαίνονται διογκωμένοι (ψευδοϋπερτροφία). Τα κατεστραμένα μυϊκά κύτταρα αντικαθίστανται από λίπος.
- Στο στάδιο ξεκινά συνήθως η λήψη στεροειδών φαρμάκων

3. Στάδιο 3ο: Ώριμο περιπατητικό

- Τα συμπτώμα χειροτερεύουν, η βάρδιση γίνεται όλο και πιο δύσκολη, η ικανότητα ανάβασης της σκάλας καθώς και της έγερσης από το έδαφος σταδιακά χάνεται. Σε μερικές περιπτώσεις οι ασθενείς κάνουν χρήση περιπατητικών βοηθημάτων
- Επηρεάζεται η ισοροπία οδηγώντας στην αλλαγή της στάσης του σώματος των παιδιών, επιφέροντας προβλήματα στην σπονδυλική στήλη όπως σκολίωση

4. Στάδιο 4ο: Πρώιμο μη περιπατητικό

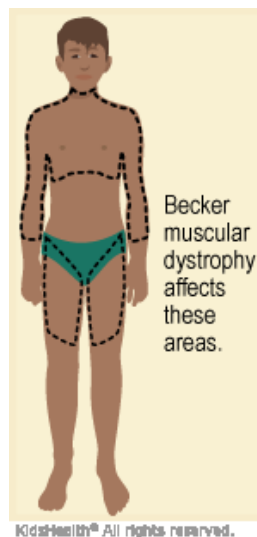
- Στο στάδιο αυτό είναι απαραίτητη η χρήση περιπατητικών βοηθημάτων και συγκεκριμένα αμαξιδίου. Οι ασθενείς είναι σε θέση να το κινούνται μόνοι τους
- Η αναπνευστική ικανότητα και οι καρδιακοί μύς επηρεάζονται
- Γίνεται χρήση αναπνευστικής υποστήριξης, καθώς επίσης είναι πιθανό να λαμβάνονται φάρμακα για τη φυσιολογική καρδιακή λειτουργία

5. Στάδιο 5ο: Ώριμο μη περιπατητικό

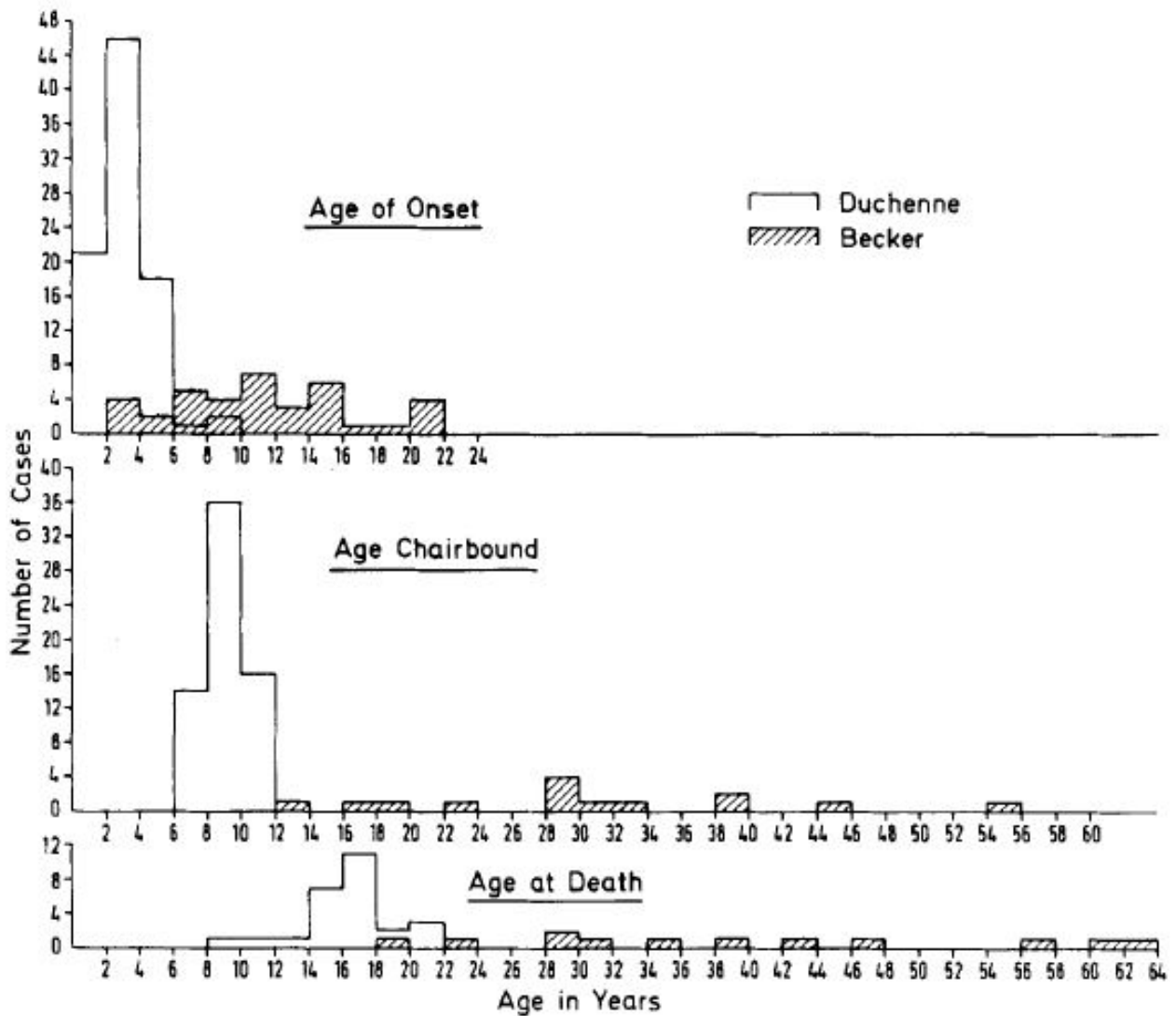
- Η λειτουργία των άνω άκρων και η διατήρηση καλής στάσης σώματος είναι αρκετά δύσκολη
- Στο στάδιο αυτό οι ενήλικοι πλέον ασθενείς είναι πιθανό να αναπτύξουν δυσφαγία
- Η παρακολούθηση της καρδιάς και της λειτουργίας των πνευμόνων γίνεται πιο εντατικά

2.3 Η μυϊκή δυστροφία Becker

Στην ίδια οικογένεια των X-linked διαταραχών ανήκει και η μυϊκή δυστροφία Becker (OMIM no.300376) με συχνότητα εμφάνισης 1:18.450 γεννήσεις αγοριών. Πρόκειται για μια πιο σπάνια και πιο ήπια νόσο από τη μυϊκή δυστροφία Duchenne με πολλά κοινά χαρακτηριστικά. Οι κλινικές ειδοποιήσεις διαφορές είναι η ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων, η ηλικία απώλειας της βάδισης καθώς και η ηλικία θανάτου (Σχήμα 6). Το ηλικιακό φάσμα της εμφάνισης των πρώτων συμπτωμάτων είναι από 5 έως τα 20 έτη ή και αργότερα, συνήθως όμως η έναρξη των συμπτωμάτων συμβαίνει στην ηλικία των 12 ετών περίπου. Ασθενείς με BMD που εκδηλώνουν συμπτώματα κατά την παιδική ηλικία (≤ 8 έτη) συνυφαινούνται με ασθενείς με DMD. Οι μύες που επηρεάζονται πρώτοι και πιο σοβαρά είναι αυτοί των ποδιών και της λεκάνης και έπειτα ακολουθούν και οι μύες του ώμου, του άνω βραχίονα, των χεριών και του λαιμού (Σχήμα 6). Αποτέλεσμα αυτών ανάμεσα σε άλλα είναι η δυσκολία στη βάδιση, η οποία χειροτερεύει με το πέρασμα του χρόνου, το περπάτημα στις μύτες των ποδιών, οι συχνές πτώσεις, καθώς και η δυσκολία σε διάφορες δραστηριότητες όπως στο τρέξιμο, στο ανέβασμα της σκάλας και την αναπήδηση. Άλλα συμπτώματα που μπορεί να εμφανιστούν είναι η κόπωση, η ψευδοϋπετροφία των κνημών, απώλεια ισορροπίας και συντονισμού, γνωστικά προβλήματα κ.α.[2]. Ακόμη, επηρεάζονται οι μύες της καρδιάς και των πνευμόνων προκαλώντας καρδιομυοπάθειες και αναπνευστικά προβλήματα αντίστοιχα. Από την ηλικία των 16 ετών και έπειτα οι ασθενείς χρειάζονται υποβοήθηση στην κίνηση, ενώ η ολική απώλεια της κίνησης συμβαίνει πολύ αργότερα στην ηλικία των 30 ετών και έπειτα. Οι νοσούντες επιβιώνουν μέχρι και την τέταρτη δεκαετία ζωής και οι κυριότερες αιτίες θανάτου είναι η καρδιακή και αναπνευστική ανεπάρκεια [7]. Η ηπιότερη έκφανση της μυϊκής δυστροφίας Becker περιλαμβάνει άντρες οι οποίοι μένουν ασυμπτωματικοί μέχρι την ηλικία των 40 ετών και περιπατητικοί ακόμα και στην ηλικία των 60 ετών. Οι θηλυκοί φορείς της ασθένειας εμφανίζουν συμπτώματα μυϊκής αδυναμίας, με επιβάρυνση κυρίως της μίας πλευράς του σώματος, σε ποσοστό 5-10% [8].



Σχήμα 6: Σημεία του ανθρώπινου σώματος που επηρεάζονται από τη μυϊκή δυστροφία Becker.

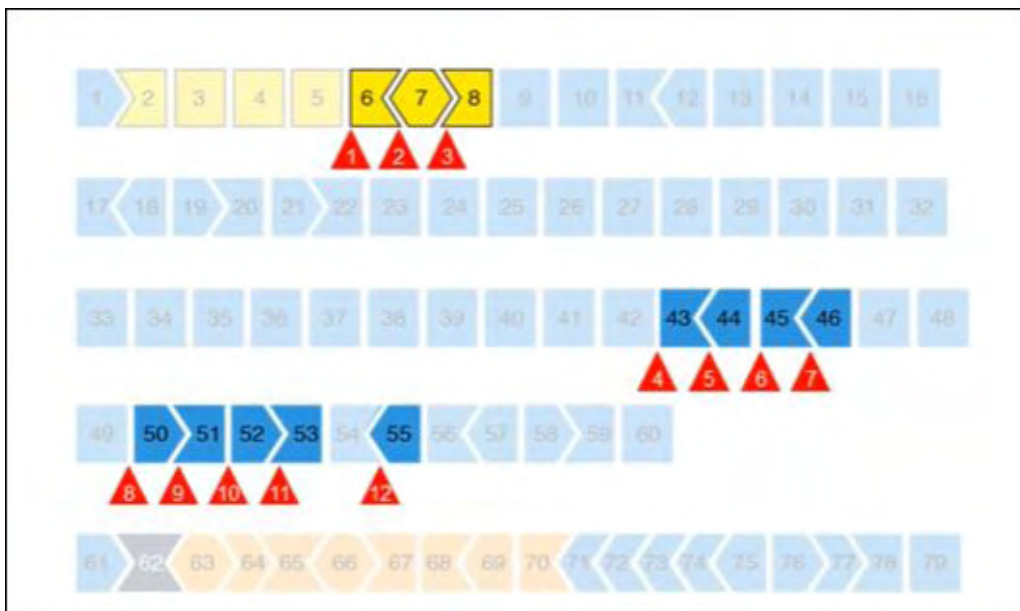


Σχήμα 7: Διαγραμματική απεικόνιση διαφορών μεταξύ ασθενών με DMD και BMD. Οι διαφορές εντοπίζονται στην ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων, στην ηλικία απώλειας κινητικότητας και χρήσης αναπηρικού αμαξιδίου και στην ηλικία θανάτου.

2.4 Μεταλλάξεις και στατιστική ανάλυση στην Ελλάδα

Ως μεταλλάξεις ορίζουμε τις μόνιμες αλλαγές στην αλληλουχία του DNA, οι οποίες ενδέχεται να οδηγήσουν στη δημιουργία διαφορετικού φαινότυπου. Οι μεταλλάξεις συμβαίνουν σε οποιοδήποτε σωματικό ή γεννητικό κύτταρο, αλλά μόνο οι τελευταίες μπορούν να κληρονομηθούν. Τα είδη των γονιδιακών μεταλλάξεων που μπορούν να συμβούν είναι:

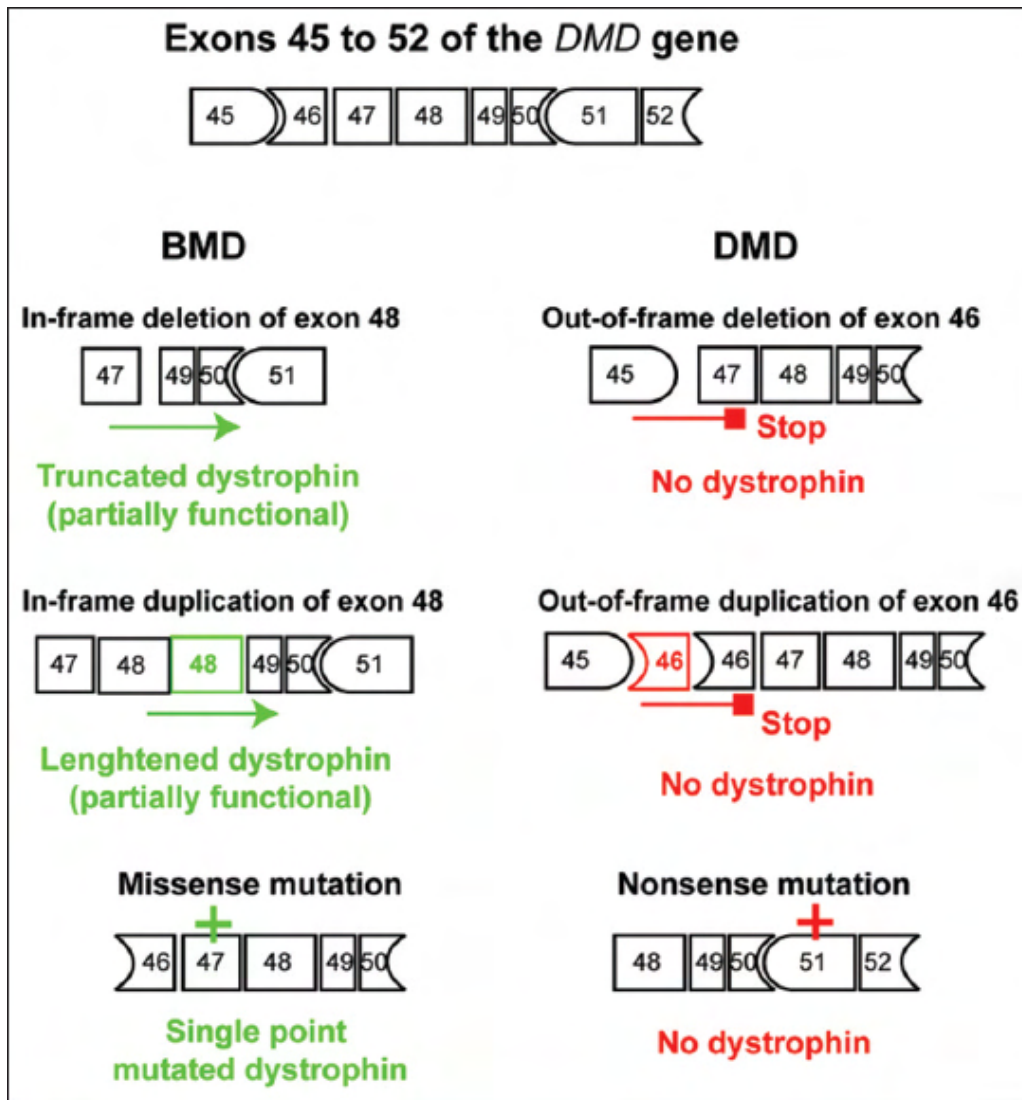
1. Διπλασιασμός
2. Διαγραφή
3. Αντικατάσταση ή σημειακή μετάλλαξη
4. Frameshift μεταλλάξεις, οι οποίες οφείλονται σε διαγραφή ή προσθήκη ενός αριθμού νουκλεοτιδίων. Αν ο αριθμός αυτός είναι πολλαπλάσιος του 3 τότε λέγονται in-frame μεταλλάξεις, ενώ αν δεν είναι λέγονται out-of-frame
5. Non-sense μεταλλάξεις, στις οποίες η αντικατάσταση ενός ζεύγους βάσεων οδηγεί στην δημιουργία πρώιμου κωδικονίου λήξης
6. Συνώνυμες μεταλλάξεις, οι οποίες που οδηγούν στην κωδικοποίηση του ίδιου αμινοξέος οπότε και δεν παρατηρείται αλλαγή
7. Σιωπηλές μεταλλάξεις (missense), οι οποίες έχουν ελάχιστη επίδραση στη δημιουργούμενη πρωτεΐνη



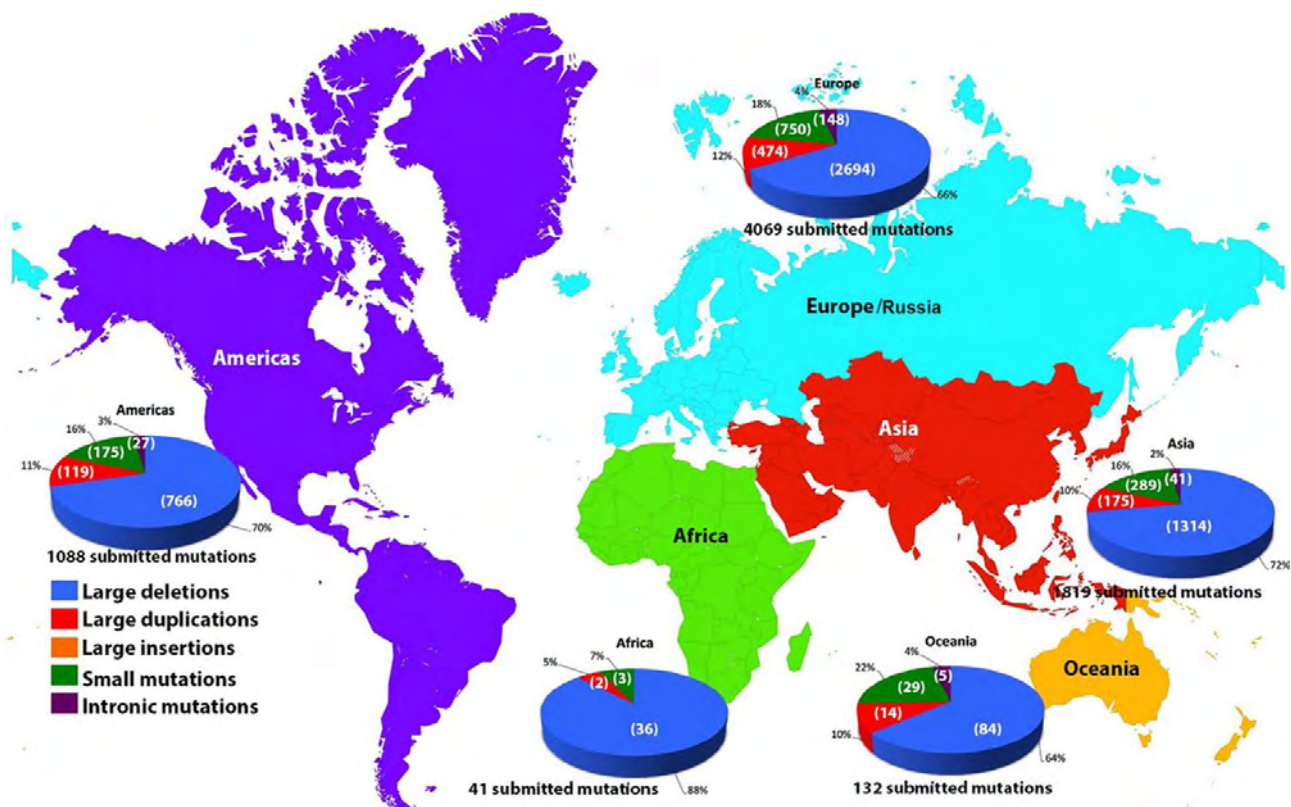
Σχήμα 8: Hotspot σημείο μεταλλάξης ορίζεται μια περιοχή του DNA, η οποία έχει ασυνήθιστα υψηλό ποσοστό να μεταλλαχθεί. Τα hotspot αποτελούν σχεδόν το 80% των μεταλλάξεων σε παγκόσμιο επίπεδο φαίνονται χρωματισμένα έτσι ώστε να υποδηλώνεται ο τομέας στον οποίο ανήκουν [9].

Το 99% των ασθενών με DMD εμφανίζει πλήρη απώλεια του γονιδίου, ενώ το 85% με BMD εμφανίζει δυστροφική παθολογικού μοριακού βάρους (μικρότερη 80%, μεγαλύτερη 5%). Το υπόλοιπο 15% εμφανίζει φυσιολογικού μοριακού βάρους δυστροφική μειωμένη έκφρασης. Το μεγαλύτερο ποσοστό των μεταλλάξεων στο γονίδιο της δυστροφίνης οφείλεται σε διαγραφές (50-65% DMD, 65-70% BMD). Διπλασιασμοί του γονιδίου έχουν παρατηρηθεί σε μικρό ποσοστό (5-10% DMD/BMD). Επίσης, οι non-sense μεταλλάξεις συμβαίνουν πιο συχνά στους DMD ασθενείς (20-25%) εν συγκρίσει με τους BMD ασθενείς (5%). Οι μεταλλάξεις λαμβάνουν χώρα σε αρκετά διαφορετικά εξόνια, μοναδικά στον κάθε ασθενή. Σε περίπτωση in-frame μετάλλαξης η δυστροφίνη θα παραχθεί μερικώς οδηγώντας σε BMD, ενώ σε out-of-frame μετάλλαξη δεν θα παραχθεί καθόλου δυστροφίνη οδηγώντας σε DMD [2].

Ερευνα διεξήχθη τόσο σε διεθνείς βάσεις δεδομένων, όσο και σε δημοσιεύσεις ερευνητών για μεταλλάξεις που αφορούν τον ελληνικό πληθυσμό και τη σύγκρισή τους σε παγκόσμιο επίπεδο. Τα δεδομένα που προέκυψαν από την αναζήτηση σε Έλληνες ασθενείς με DMD/BMD, φανερώνουν ότι τα ποσοστά όλων των πιθανών μεταλλάξεων που λαμβάνουν χώρα στο γονίδιο της δυστροφίνης είναι παρόμοια για όλες τις χώρες που έχουν μελετηθεί μέχρι τώρα. Μοναδική εξαίρεση αποτελεί το Ισραήλ, για το οποίο βρέθηκε ότι οι μεταλλάξεις που οφείλονται σε διαγραφή αποτελούν το 39% (Σχήμα 10). Αυτό επιβεβαιώνεται από την ανάλυση περισσότερων από 7,000 μεταλλάξεων σε διεθνές επίπεδο που διεξήχθη και δημοσιεύτηκε το 2015, σε μια προσπάθεια της βάσης δεδομένων Treat NMD να δημιουργήσει μια παγκόσμια βάση δεδομένων με registries από όλες τις χώρες, συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας [10].



Σχήμα 9: Παραδείγματα μεταλλάξεων του γονιδίου της δυστροφίνης και οι επιπτώσεις τους στην παραγωγή της πρωτεΐνης.



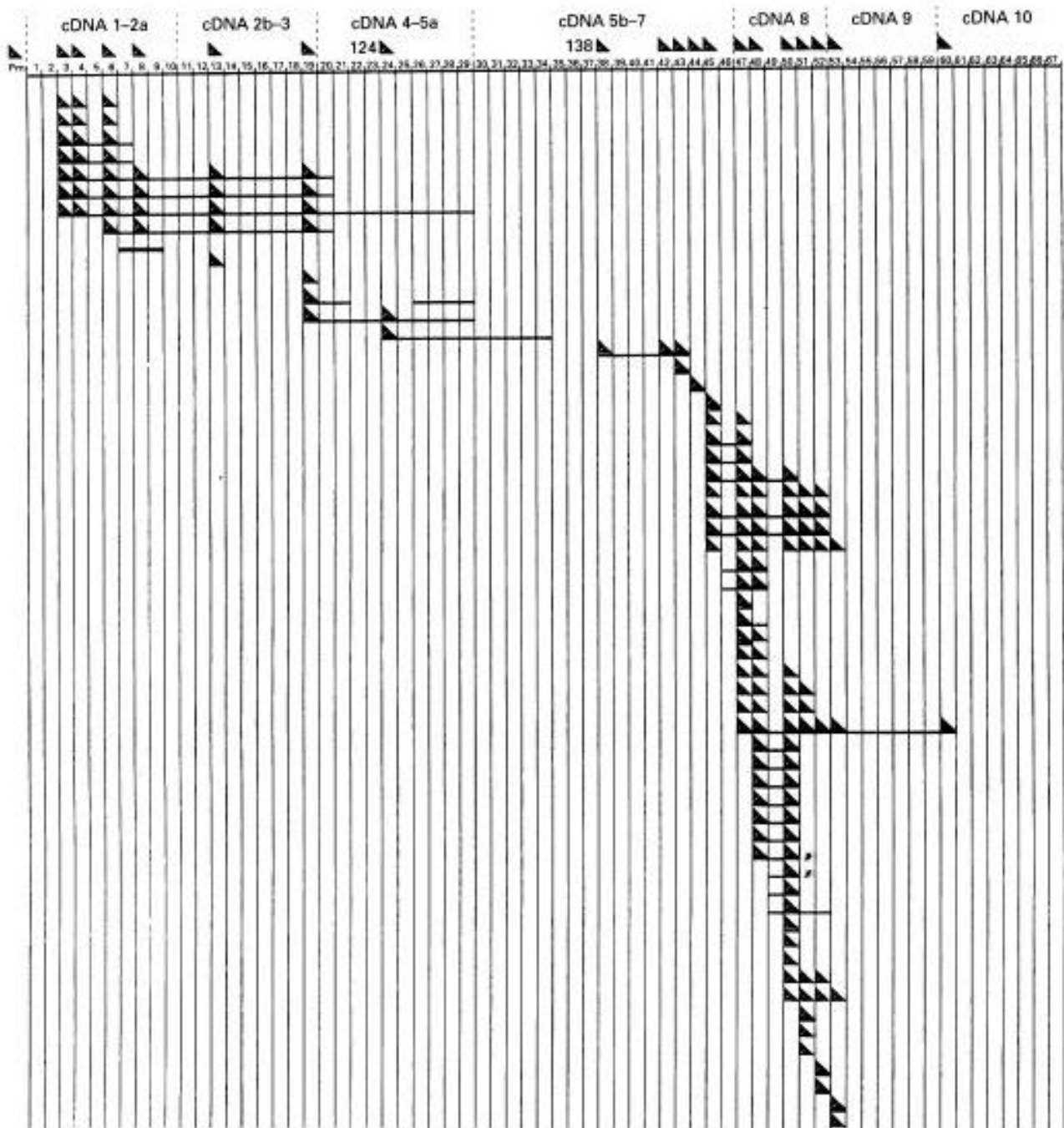
Σχήμα 10: Γεωγραφική ανάλυση ανά ήπειρο των μεταλλάξεων του γονιδίου της δυστροφίνης της TREAT-NMD DMD Global Database.

Πιο συγκεκριμένα, σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε 90 Έλληνες ασθενείς (74 DMD/16 BMD) φέροντες μετάλλαξη στο γονίδιο της δυστροφίνης, προέκυψε ότι το 63,3% οφειλόταν σε διαγραφές, οι οποίες ήταν συγκεντρωμένες κατά κύριο λόγο σε δύο περιοχές, στο 5' και 3' άκρο του γονιδίου και συγκεκριμένα στα εξόνια 3-19 (15,5% των ασθενών) και 44-53 (48,8% των ασθενών) αντίστοιχα (Σχήμα 11). Από τους 16 ασθενείς με BMD οι 8 έφεραν διαγραφή 3' άκρο του γονιδίου:

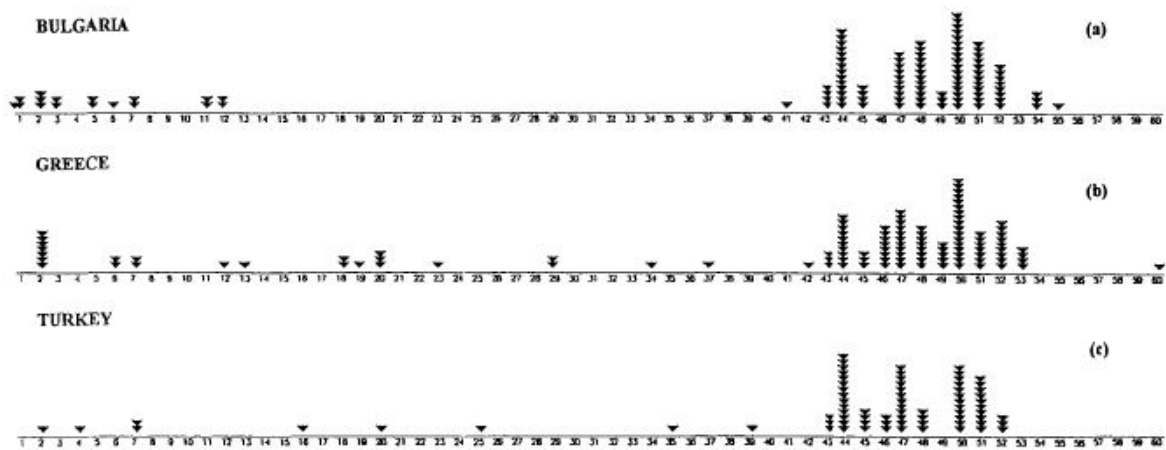
- 3 ασθενείς στα εξόνια 45-47
- 1 ασθενής στα εξόνια 38-43
- 1 ασθενής στα εξόνια 45-53
- 1 ασθενής στα εξόνια 47-48
- 1 ασθενής στα εξόνια 50-52
- 1 ασθενής στα εξόνια 50-53

Επιπλέον, επιβεβαιώθηκε ότι το ιντρόνιο 44 είναι σημείο διακοπής αλλά σε ποσοστό μικρότερο (17,2%) από ότι σε προηγούμενη μελέτη (32%). Στον συγκεκριμένο πληθυσμό βρέθηκε ότι τα σημαντικότερα σημεία διακοπής βρίσκονται στο ιντρόνιο 50 (29,3%). Οι διαφορές αυτές εν συγκρίσει με άλλες μελέτες οφείλονται στο γεγονός ότι οι ιντρονικές ακολουθίες ποικίλουν ανάμεσα σε διαφορετικούς πληθυσμούς [11].

Συγκριτική μελέτη σε 84 ασθενείς από την Βουλγαρία υπέδειξε ότι σε ποσοστό $\geq 54\%$ τα σημεία διακοπής διαγραφής βρίσκονταν μεταξύ ιντρονίων 45-51, στα οποία περιέχεται το ιντρόνιο 50 (Σχήμα 12). Όμοια ήταν τα αποτελέσματα για την Τουρκία και την Ελλάδα, οδηγώντας στο συμπέρασμα για κοινό χαρακτηριστικό της ασθένειας στα Βαλκάνια [12].



Σχήμα 11: Μέγεθος και έκταση μεταλλάξεων διαγραφής σε Έλληνες ασθενείς με DMD/BMD στο γονίδιο της δυστροφίνης. Οι λεπτές γραμμές συμβολίζουν διαγραφές που εντοπίστηκαν χρησιμοποιώντας cDNA ανάλυση, οι πιο έντονες γραμμές συμβολίζουν έναν διπλασιασμό που βρέθηκε με cDNA και τα τρίγωνα σ συμβολίζουν διαγραφές που εντοπίστηκαν με τη χρήση PCR.



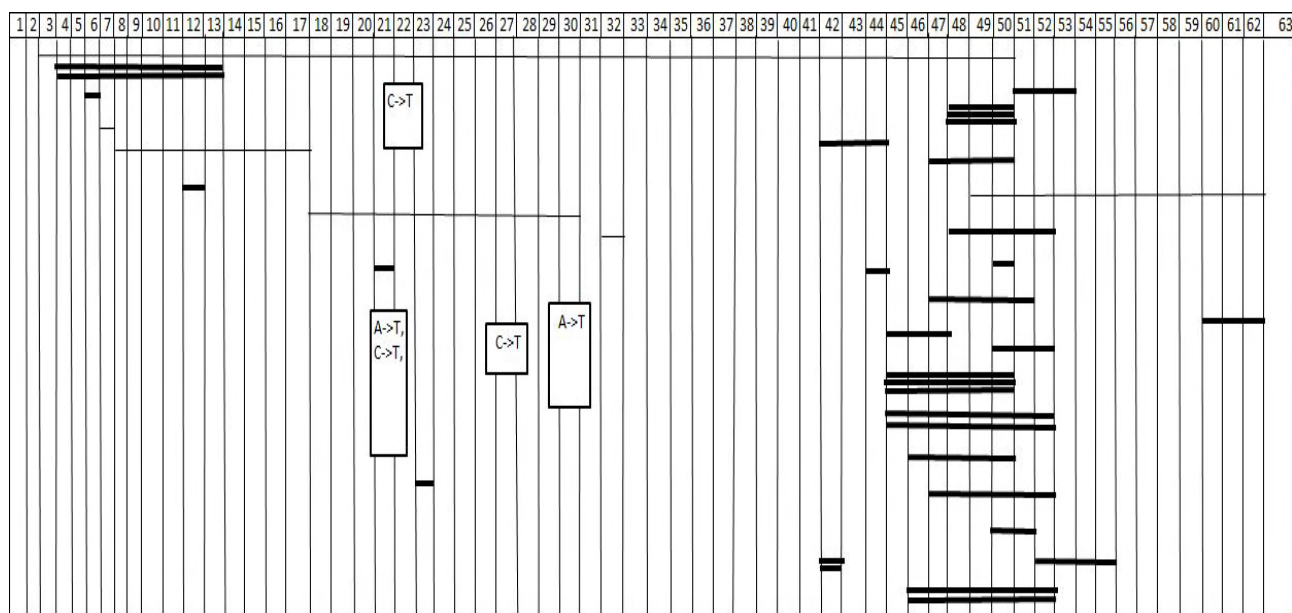
Σχήμα 12: Κατανομή σημείων διαγραφής ανά ιντρόνιο. Κάθε ένα ανεστραμμένο τρίγωνο αντιστοιχεί σε ένα σημεία διακοπής σε ένα ιντρόνιο για τους πληθυσμούς (a) της Βουλγαρίας, (b) της Ελλάδας, (c) της Τουρκίας.

Σε άλλη μελέτη βρέθηκε ότι περίπου τα 2/3 των ασθενών με DMD/BMD προκύπτουν από διαγραφή, το 35% των υπόλοιπων σε μικρές αλλαγές ή σημειακές μεταλλάξεις [13]. Επίσης, το ποσοστό των πολυμορφισμών στο γονίδιο της δυστροφίνης είναι πιο υψηλό από κάθε άλλο γονίδιο στο X χρωμόσωμα, ενδεχομένως λόγω του μεγάλου μεγέθους ιντρονίων. Τρεις πολυμορφισμοί που αναγνωρίστηκαν με PCR ανάλυση στο γονίδιο της δυστροφίνης μελετήθηκαν σε 35 Έλληνες ασθενείς και συγκρίθηκαν με 115 controls στα εξόνια 4 και 44. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι δύο πρώτοι πολυμορφισμοί καταγράφηκαν για πρώτη φορά και δεν βρέθηκαν στα πρότυπα [14].

Πίνακας 1: Μεταλλάξεις σε δείγμα 35 ασθενών.

	DMD/BMD	CONTROLS
DMD/BMD	31/4	115
G to T(intron 3)	1	-
2T DELETION(intron 3)	1 (DMD)	-
A to G(intron 43)	6/35 (17%)	17/115 (14,7%)

Τέλος, έπειτα από έρευνα των ελληνικών εγγραφών στη βάση δεδομένων UMD-DMD, η οποία θα αναλυθεί περαιτέρω σε επόμενο κεφάλαιο, κατασκευάστηκε το παρακάτω διάγραμμα (Σχήμα 27).



Σχήμα 13: Μεταλλάξεις ελληνικού πληθυσμού από τη βάση δεδομένων UMD-DMD. Εξόνια 1-63. Οι λεπτές γραμμές αναπαριστούν διπλασιασμούς, οι έντονες γραμμές διαγραφές και τα παραλληλόγραμμα σημειακές μεταλλάξεις του γονιδίου της δυστροφίνης.

3 Επισκόπηση εργαλείων ανοιχτού κώδικα για χρήση ηλεκτρονικού φακέλου

3.1 Εισαγωγή

Στη σύγχρονη εποχή, η επιρροή της τεχνολογικής προόδου σε συνδυασμό με τις νέες εφαρμογές που κατακλύζουν την καθημερινότητά μας, οδήγησαν πολλές υπηρεσίες στην αυτοματοποίηση και την ηλεκτρονική διεκπεραίωση τους (π.χ e-banking, ηλεκτρονική συνταγογράφηση). Εδώ και δεκαετίες έχουν δημιουργηθεί οι κατάλληλες υποδομές για την εισαγωγή των τεχνολογιών πληροφορικής και τηλεπικοινωνιών, με την χρήση πληροφοριακών συστημάτων στον τομέα της υγείας, με σκοπό τον εκσυγχρονισμό και την αναβάθμιση των παρεχόμενων υπηρεσιών φροντίδας. Ο ηλεκτρονικός φάκελος αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι αυτής της τεχνολογικής αναβάθμισης και επιφέρει θετικά αποτελέσματα τόσο στους παρόχους υπηρεσιών υγείας όσο και στους δέκτες των υπηρεσιών αυτών. Οι πληροφορίες που περιέχονται στους ηλεκτρονικούς φακέλους αποθηκεύονται με διάφορα σχήματα ή δομές, μέσω ενός πλήθους πληροφοριακών συστημάτων. Οι πρώτες προσπάθειες ανάπτυξης της ηλεκτρονικής τήρησης ιατρικών αρχείων με τα στοιχεία των ασθενών ξεκίνησαν την δεκαετία του 60-70, όταν κάποια ιατρικά κέντρα ανέπτυξαν τα δικά τους συστήματα ηλεκτρονικής καταγραφής. Συγκεκριμένα, στα μέσα της δεκαετίας του 60 η εταιρία Lockheed ανέπτυξε το πρώτο ηλεκτρονικό σύστημα καταγραφής της υγείας (Technicon Medical Information System), το οποίο επηρέασε τα επόμενα συστήματα ηλεκτρονικής καταγραφής αρχείων υγείας που αναπτύχθηκαν [15]. Έκτοτε, έχουν δημιουργηθεί πολυάριθμα εργαλεία δημιουργίας ηλεκτρονικών ιατρικών φακέλων τα οποία διατίθενται ευρέως στην αγορά. Στα πλαίσια της πτυχιακής εργασίας εκπονήθηκε συγκριτική μελέτη εργαλείων ανοιχτού κώδικα ιατρικών πληροφοριακών συστημάτων, με σκοπό την παρουσίασή της στο σωματείο ατόμων με νευρομυϊκές παθήσεις MDA Hellas, για την δημιουργία μιας βάσης δεδομένων για ασθενείς με μυϊκή δυστροφία Duchenne/Becker, η οποία μπορεί να βρει εφαρμογή ως ηλεκτρονικός φάκελος ασθενών. Παρακάτω, δίνεται μια σύντομη ανάλυση των τύπων των ηλεκτρονικών φακέλων που υπάρχουν στον τομέα της υγείας, καθώς και των περιεχομένων και των χαρακτηριστικών που πρέπει να τηρούν οι ηλεκτρονικοί φάκελοι ασθενών.

Ο ηλεκτρονικός φάκελος εν γένει χωρίζεται σε πέντε διακριτά επίπεδα [16]:

1. Αυτοποιημένος ιατρικός φάκελος (AMR). Ένα ποσοστό των πληροφοριών που περιέχει επεξεργάζονται ηλεκτρονικά, οι υπόλοιπες πληροφορίες εξαρτώνται από τις κλασσικές χειρόγραφες σημειώσεις. Πρόκειται δηλαδή, για φόρμες που έχουν δημιουργηθεί στον υπολογιστή και συμπληρώνονται χειρόγραφα
2. Υπολογιστικό σύστημα ιατρικού φακέλου (CMR). Ο χειρόγραφος ιατρικός φάκελος μετατρέπεται σε ψηφιακά αρχεία εικόνων με οπτικά μέσα (σάρωση) και η οπτικοποίηση βασίζεται σε εξελιγμένες τεχνικές αποθήκευσης, όπως η οπτική αναγνώριση χαρακτήρων (OCR) ή η ευφυής αναγνώριση χαρακτήρων (ICR)
3. Ηλεκτρονικός ιατρικός φάκελος (EMR). Πρόκειται για επέκταση του δεύτερου επιπέδου. Ο ψηφιακός ιατρικός φάκελος σχεδιάζεται έτσι ώστε να καλύπτει ολόκληρη την μονάδα υγείας που χρησιμοποιεί το σύστημα, οι πληροφορίες είναι διαθέσιμες και διαχειρίσιμες από όλους τους εξουσιοδοτημένους χρήστες που εμπλέκονται στην διαδικασία της θεραπευτικής αγωγής. Τέλος, διαθέτει σύστημα ασφαλείας για την προστασία των ιατρικών δεδομένων των ασθενών
4. Ηλεκτρονικός φάκελος ασθενούς (EPR). Περιέχει όλα τα δεδομένα που σχετίζονται με την παροχή υπηρεσιών υγείας για έναν ασθενή. Οι πληροφορίες αυτές σχετίζονται με διάφορους λειτουργούς υγείας, οι οποίοι μπορούν να συνδέονται ταυτόχρονα στον φάκελο. Βρίσκει εφαρμογή στα πλαίσια ενός οργανισμού αλλά και σε περιφερειακό επίπεδο
5. Ηλεκτρονικός φάκελος υγείας (EHR). Περιέχει όλες τις πληροφορίες σχετικά με την υγεία τόσο των ασθενών όσο και του υγιούς πληθυσμού. Οι πληροφορίες αυτές αφορούν την γενικότερη κατάσταση (π.χ διατροφικές συνήθειες) της υγείας του ατόμου και δεν αποτελούν μέρος της θεραπευτικής διαδικασίας. Μπορεί να λειτουργεί πέρα από έναν οργανισμό, περιφερειακά, εθνικά, ακόμα και παγκόσμια.

Παρόλα αυτά, δεν είναι λίγες οι φορές που στη βιβλιογραφία οι όροι EMR, CMR, EHR αντιμετωπίζονται ως συνώνυμοι.

Ως ηλεκτρονικό φάκελο ασθενούς επομένως, ορίζουμε τη συστημική συλλογή δεδομένων κατάστασης υγείας και φροντίδας ενός ασθενούς, ο οποίος δημιουργείται, διατηρείται και συντηρείται από έναν ιατρό, μια μονάδα υγείας ή έναν οργανισμό. Εστιάζει κυρίως σε δεδομένα που αφορούν άμεσα με την περίθαλψη των ασθενών, εν αντιθέσει με άλλα συστήματα υγείας που υποστηρίζουν διοικητικές και οικονομικές διαδικασίες [17]. Ωστόσο, δευτερευόντως μπορεί να περιέχει πληροφορίες διοικητικής, οικονομικής και στατιστικής φύσεως [18].

Ο ηλεκτρονικός φάκελος ασθενούς περιέχει έναν μεγάλο όγκο πληροφοριών, κάποιες από αυτές συνοψίζονται ως εξής [19, 20]:

- Δημογραφικά στοιχεία του ασθενούς
- Ιστορικό επισκέψεων
- Διάγνωσης/Γνωματεύσεις
- Οικογενειακό ιστορικό
- Ζωτικά σημεία
- Συμπτώματα
- Φάρμακα
- Αλλεργίες
- Ιστορικό νοσηλείας και χειρουργικών επεμβάσεων

Λόγω της ευαισθησίας των δεδομένων που περιέχονται στον ηλεκτρονικό φάκελο ασθενών, η ασφάλεια είναι ένα από τα πιο βασικά χαρακτηριστικά. Είναι αναγκαίο να διασφαλίζεται η εμπιστευτικότητα των πληροφοριών, ο έλεγχος πρόσβασης και να υπάρχουν όλες οι νόμιμες άδειες λειτουργίας. Μόνο εξουσιοδοτημένοι χρήστες πρέπει να έχουν πρόσβαση στα δεδομένα και να εκτελούν μόνο τις λειτουργίες που τους επιτρέπονται. Ακόμα, πρέπει να διασφαλίζεται ότι ο Η.Φ.Α δεν κινδυνεύει από εξωτερικές επιθέσεις στο σύστημα με σκοπό την υποκλοπή των δεδομένων. Για την αποφυγή λαθών είναι επιθυμητό να υπάρχει λογισμικό ελέγχου, το οποίο θα καταγράφει όλα τα είδη των τροποποιήσεων που έχουν συμβεί, από ποιον χρήστη καθώς την ώρα και την ημερομηνία τροποποίησης. Σε κάθε σύστημα ηλεκτρονικού φακέλου ασθενών εξασφαλίζεται ένα κοινό περιβάλλον για όλους του χρήστες και η δυνατότητα ανταλλαγής δεδομένων. Οι υποστηριζόμενοι τύποι δεδομένων είναι αναγκαίο να έχουν μεγάλο εύρος και να υποστηρίζεται τόσο η ελεύθερη μορφή κειμένου όσο και η δομημένη μορφή. Τα συστήμα Η.Φ.Α συνηθίζεται να λειτουργούν ανεξαρτήτως λογισμικού, πλατφόρμας ή λειτουργικού συστήματος, έτσι ώστε να μπορούν να ενσωματώνονται σε πληθώρα οργανισμών, να είναι δυνατή η μεταφορά τους και η επέκτασή τους με νέα χαρακτηριστικά. Τέλος, συνίσταται η χρήση προτύπων (π.χ ICD-10), προκειμένου οι πληροφορίες που καθορίζονται να είναι συγκρίσιμες σύμφωνα με τα διεθνή πρότυπα για την εξαγωγή συμπερασμάτων και ερευνών [21, 22].

3.2 Μεθοδολογία

3.2.1 Γιατί εργαλεία ανοιχτού κώδικα; (OSS)

Σύμφωνα με το opensource.com τα λογισμικά χωρίζονται κυρίως σε δύο τύπους, κλειστού (closed/proprietary source software) ή ανοιχτού κώδικα (free/open source). Στην πρώτη κατηγορία, ο πηγαίος κώδικας (source code) μπορεί να τροποποιηθεί μόνο από τους δημιουργούς και όποιος επιθυμεί να χρησιμοποιήσει το λογισμικό οφείλει να συμφωνεί με τους όρους και τις προϋποθέσεις υπογράφοντας μια άδεια χρήσης, ώστε να διασφαλιστεί ότι δεν θα γίνουν αλλαγές στο λογισμικό. Από την άλλη, ο πηγαίος κώδικας των ανοιχτών εργαλείων είναι διαθέσιμος στο ευρύ κοινό, για όσους επιθυμούν να πειραματιστούν, να τροποποιήσουν, να μελετήσουν και να διανεύουν αντίγραφα, μέρη ή διαφορετικές εκδόσεις του κώδικα που υποστηρίζει το λογισμικό. Ο έλεγχος των τροποποιήσεων αυτών γίνεται με το σύστημα peer-review και crowd-sourcing διαδικασιών. Σε αυτό το σημείο είναι αναγκαίο να τονιστεί ότι ο όρος free open source δεν σημαίνει απαραίτητα ότι διατίθεται δωρεάν, αν και τα περισσότερα εξ αυτών δεν έχουν κάποιο κόστος. Τα ανοιχτού κώδικα εργαλεία έχουν αρκετά πλεονεκτήματα και χαρακτηριστικά. Πρώτα απ' όλα, εγγυόνται την ασφάλεια, καθώς τα σφάλματα και οι πιθανές απειλές απομακρύνονται συνεχώς και γρήγορα, λόγω της ανατροφοδότησης πολλών χρηστών [23]. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα κακόβουλα προγράμματα επηρεάζουν κυρίως τα κλειστού τύπου λειτουργικά συστήματα (π.χ. Windows), σε σύγκριση με λειτουργικά συστήματα ανοιχτού κώδικα (π.χ. Linux) [24]. Επίσης, τα OSS περιέχουν demos, δίνοντας την ευκαιρία σε πιθανούς χρήστες να δοκιμάσουν αν το συγκεκριμένο λογισμικό ικανοποιεί τις ανάγκες τους. Στην παρούσα μελέτη μελετήθηκαν μόνο εργαλεία ανοιχτού κώδικα, τα οποία διατίθενται δωρεάν.

3.2.2 Επιθυμητά χαρακτηριστικά

Τα εργαλεία ανοιχτού κώδικα συγκρίθηκαν βάσει οκτώ κριτηρίων που ορίσαμε και είναι τα εξής:

1. Λειτουργικότητα. Τα λειτουργικά συστήματα στα οποία μπορεί να εγκατασταθεί το λογισμικό ανοιχτού κώδικα, το είδος της βάσης δεδομένων και των γλωσσών προγραμματισμού και ποια άλλα επιπρόσθετα προγράμματα χρειάζονται
2. Δημοτικότητα/Υποστήριξη. Ποιοι οργανισμοί χρησιμοποιούν και υποστηρίζουν το εκάστοτε εργαλείο
3. Συντήρηση. Πληροφορίες σχετικά με την συντήρηση ή αναβάθμιση του λογισμικού από την κοινότητα
4. Χρησιμότητα. Πόσο εύκολο είναι για τους χρήστες να το χρησιμοποιήσουν και να αλληλεπιδράσουν με το εκάστοτε λογισμικό
5. Νομικά ζητήματα και ζητήματα αδειοδότησης. Αναφέρεται στο είδος της άδειας κάτω από την οποία λειτουργεί ένα λογισμικό ανοιχτού κώδικα και περιγράφει τον τρόπο με τον οποίο οι χρήστες μπορούν να το τροποποιήσουν και να το διανέμουν
6. Ευελιξία. Κατά πόσο μπορεί να προσαρμοστεί στις εκάστοτε ανάγκες
7. Ιδιωτικότητα δεδομένων. Οι πληροφορίες των ασθενών πρέπει να είναι ιδιωτικές και διαθέσιμες μόνο σε εξουσιοδοτημένους χρήστες
8. Κόστος. Προσδιορίζει εάν υπάρχουν οικονομικές απαιτήσεις κατά την χρήση του εξεταζόμενου λογισμικού

3.3 Εξεταζόμενα λογισμικά

Με βάση την προαναφερθείσα μεθοδολογία εξετάσαμε έξι εργαλεία ανοιχτού κώδικα για χρήση ιατρικού φακέλου.

1. Bahmni¹

Πρόκειται για ένα ολοκληρωμένο πληροφοριακό σύστημα υγείας και ηλεκτρονικού ιατρικού φακέλου το οποίο αναπτύσσεται από τον Νοέμβριο του 2012 υπό την άδεια [CLA](#). Στόχος του είναι να καλύψει τις ανάγκες νοσοκομείων με χαμηλούς πόρους. Οι πληροφορίες που παρέχει βοηθούν τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης, να βελτιώσουν την αποτελεσματικότητα και την ποιότητα της περίθαλψης των ασθενών, να μειώσουν τα λάθη στις κλινικές επισκέψεις και να υποστηρίζουν ζητήματα που σχετίζονται με τη δημόσια υγεία. Φιλοξενείται και λειτουργεί στο χώρο του νοσοκομείου, χωρίς να απαιτείται εξάρτηση από το διαδίκτυο και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε διάφορες ηλεκτρονικές συσκευές. Είναι ευέλικτο και μπορεί να τροποποιηθεί ώστε να εξυπηρετεί οποιαδήποτε ανάγκη. Το Bahmni είναι ένα εύχρηστο EMR λογισμικό, το οποίο συνδυάζει και χρησιμοποιεί ήδη υπάρχοντα εργαλεία ανοιχτού κώδικα σε μια ενιαία λύση. Είναι γραμμένο σε AngularJS, ένα πλαίσιο JavaScript για δυναμικές εφαρμογές ιστού και περιέχει τέσσερα υποσυστήματα:

- [OpenMRS](#), για ηλεκτρονικά ιατρικά αρχεία. Έχει δημιουργηθεί χρησιμοποιώντας Java, MySQL, [Spring Framework](#), [Hibernate](#), Rest API, AngularJS
- [OpenERP \(ODOO\)](#), για την διαχείριση οικονομικών διαδικασιών και αποθεμάτων (π.χ. φαρμακευτικού υλικού). Χρησιμοποιεί Python, PostgreSQL και XML HTTP API
- [OpenELIS](#), για την διαχείριση εργαστηριακών δεδομένων. Χρησιμοποιεί Java, JavaServer Pages, PostgreSQL, Hibernate και HTTP API
- DICOM and PACS, για την διαχείριση κλινικών εικόνων και αντικειμένων. Χρησιμοποιεί [dcm4che](#) και [Oviam](#)

Για την ολοκλήρωση των συστημάτων χρησιμοποιείται ένας [Atom Feed](#) κώδικας που δημιουργήθηκε από την ομάδα του Bahmni, HTTP, και REST API. Κάθε υποσύστημα επικοινωνεί με την δική του βάση δεδομένων όπως διαφαίνεται στο [Σχήμα 14](#).

¹Οι πληροφορίες αποκτήθηκαν από το [Bahmni Wiki](#)

Χρησιμοποιεί πιστοποίηση δύο παραγόντων (2FA) για την διασφάλιση ότι μόνο εξουσιοδοτημένοι χρήστες θα έχουν πρόσβαση στο σύστημα.

Το Bahmni είναι ένα ιδιαίτερα διαμορφωμένο και αριθρωτό σύστημα, το οποίο μπορεί να εφαρμοστεί σε φάσεις και με διάφορους τρόπους για να υποστηρίξει τις νοσοκομειακές λειτουργίες. Υπάρχει η δυνατότητα εγκατάστασης με όλα ή μερικά μόνο από τα υποπροϊόντα. Αυτή τη στιγμή χρησιμοποιείται με τα ακόλουθα σενάρια:

- (α') Μη κλινική εφαρμογή. Χρησιμοποιείται κυρίως για την διαχείριση των λειτουργιών ενός νοσοκομείου και όχι για κλινικούς σκοπούς. Περιλαμβάνει εγγραφές ασθενών στο σύστημα, εργαστηριακά δεδομένα και αποτελέσματα, αποθεματικά φαρμακείου, παραγγελίες και τιμολογήσεις εισάγονται από το χαρτί στο σύστημα.
- (β') Βασική κλινική εφαρμογή. Χρησιμοποιείται για πολύ μικρές συλλογές κλινικών δεδομένων και για τη διαχείριση νοσοκομειακών λειτουργιών. Υπάρχουν λεπτομέρειες που εξακολουθούν να υπάρχουν σε χαρτί, όπως συνταγές, παρατηρήσεις, εργαστηριακές παραγγελίες. Η διάγνωση, το κλινικό ιστορικό και συγκεκριμένες παρατηρήσεις πραγματοποιούνται στο σύστημα και οι ιατροί έχουν την δυνατότητα να δουν το κλινικό ιστορικό στον πίνακα ασθενούς που βασίζεται σε δεδομένα που έχουν κατοχωρηθεί από διάφορα τμήματα. Περιλαμβάνει εργαστηριακά δεδομένα, πληροφορίες σχετικά με παραγγελίες φαρμάκων και αποθέματα και οικονομικές δραστηριότητες.
- (γ') Βασική κλινική εφαρμογή/Εισαγωγή Δεδομένων. Χρησιμοποιείται για τη διαχείριση των νοσοκομειακών λειτουργιών και για την εισαγωγή κλινικών δεδομένων στο τέλος της επίσκεψης. Όλες οι καταχωρήσεις γίνονται από έναν χειριστή εισαγωγής δεδομένων βάσει χειρόγραφων σημειώσεων. Όλες οι κλινικές σημειώσεις εισάγονται στο σύστημα, αν και κάποιες μη δομημένες πληροφορίες εξακολουθούν να βρίσκονται σε χειρόγραφη μορφή.
- (δ') Ολοκληρωμένη εφαρμογή. Χρησιμοποιείται για κλινικές δραστηριότητες, καθώς επίσης και για την διαχείριση νοσοκομειακών λειτουργιών. Συνδυάζει όλα τα παραπάνω, με την εξαίρεση ότι οι κλινικοί ιατροί μπορούν να εισάγουν τα δεδομένα στο σύστημα. Οι μη δομημένες πληροφορίες, όπως οι σημειώσεις του νοσηλευτικού προσωπικού παραμένουν σε χειρόγραφες σημειώσεις.
- (ε') Ειδική εφαρμογή. Χρησιμοποιείται για την καταγραφή πληροφοριών σχετικά με μια συγκεκριμένη ασθένεια κατά την διάρκεια της επίσκεψης ή και έπειτα. Περιλαμβάνει εγγραφές ασθενών, ειδικά κλινικά δεδομένα και αναφορές. Αυτή η εφαρμογή συνήθως περιλαμβάνει εγκατάσταση του Bahmni μόνο με το OpenMRS.

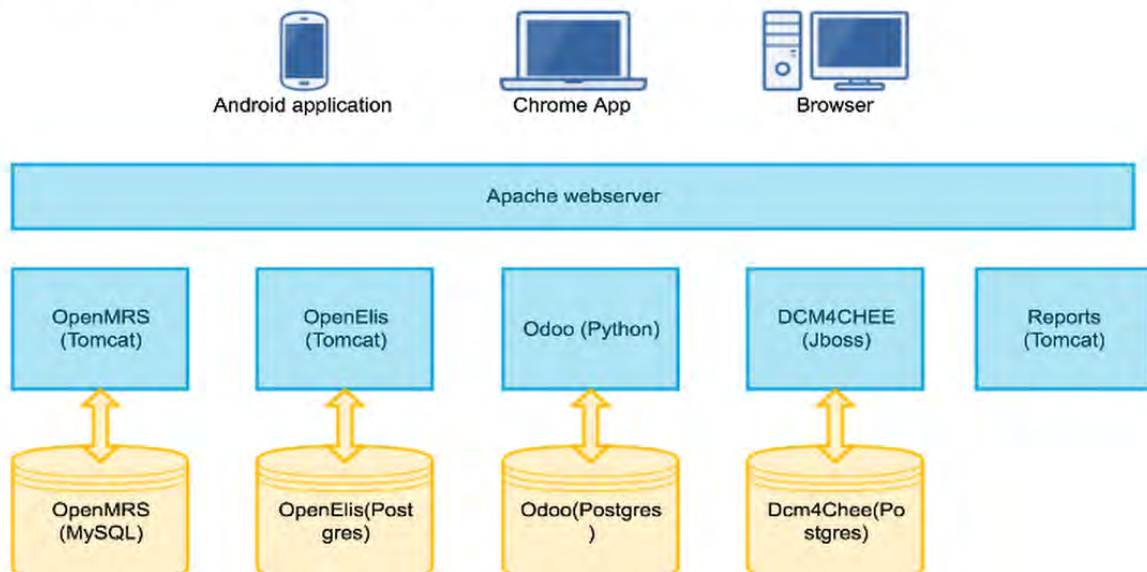
2. GNU Health²

Πρόκειται για ένα ηλεκτρονικό ιατρικό αρχείο, σύστημα διαχείρισης νοσοκομείων και πληροφοριακό σύστημα υγείας, το οποίο λειτουργεί υπό την άδεια GNU GPL. Είναι γραμμένο σε Python και χρησιμοποιεί το Tryton, μια πλατφόρμα εφαρμογών γενικού σκοπού. Το GNU Health αποτελείται από πολλές ενότητες. Ο πυρήνας του συστήματος αποτελείται από κάποιες βασικές ενότητες, οι οποίες ανάλογα με τις εκάστοτε ανάγκες μπορούν να εμπλουτιστούν με τις υπόλοιπες διαθέσιμες ή να δημιουργηθούν καινούργιες (Σχήμα 15). Κάποιες από τις βασικές ενότητες που διαθέτει είναι οι εξής:

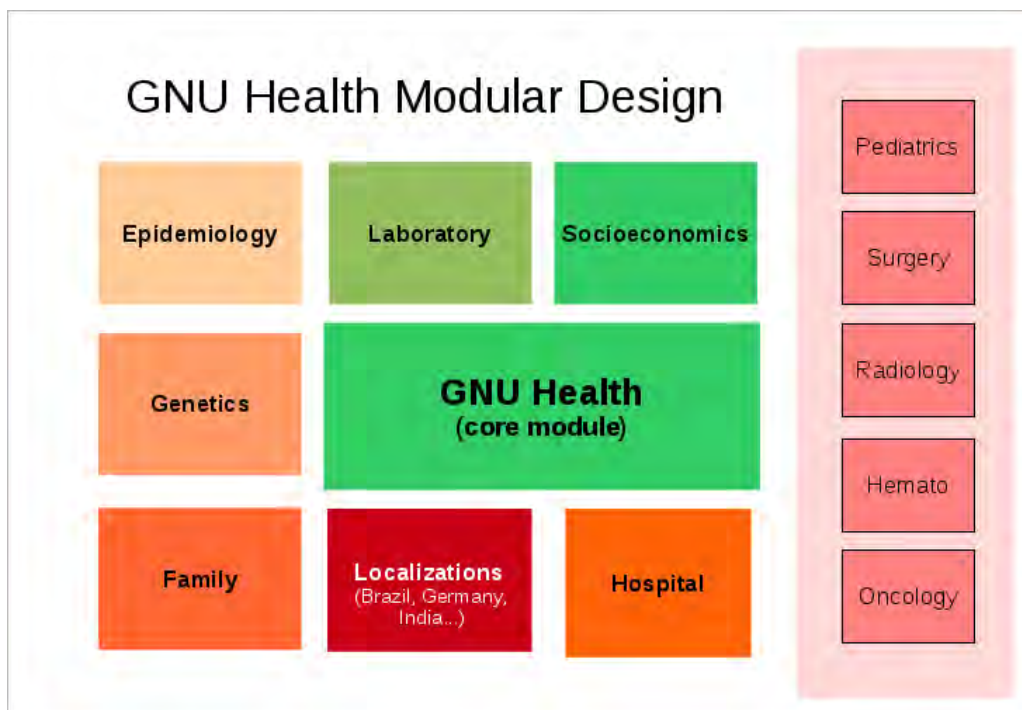
- Individuals
- Families
- Domiciliary Units
- Operational Sectors
- Health Centers
- Diseases
- Patient
- Patient Evaluation / Encounters
- Medicaments
- Treatments

²Οι πληροφορίες αποκτήθηκαν από το [GNU Health WikiBooks](#)

Bahmni Architecture -> Component Architecture



Σχήμα 14: Το Bahmni μπορεί να συνδεθεί με MySQL για το OpenMRS και με την PostgreSQL για τα υπόλοιπα τρία στοιχεία.



Σχήμα 15: Το υποσύνολο ενότητων του GNU Health. Ο πυρήνας του συστήματος ονομάζεται Health βρίσκεται στο κέντρο και περιέχει τα βασικά μοντέλα και κλάσεις, έτσι ώστε να κληρονομηθούν και στις υπόλοιπες ενότητες. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την δυνατότητα προσαρμογής και επεκτασιμότητας χωρίς να παραλείπονται σημαντικά στοιχεία για την δημόσια υγεία.

Μεταξύ των διαθέσιμων ενότητων του περιέχει και την ενότητα "health_genetic". Αυτή συγκεντρώνει πληροφορίες σχετικά με τους κληρονομικούς κινδύνους, το οικογενειακό ιστορικό και τις γενετικές διαταραχές. Η GNU Health περιλαμβάνει τις πληροφορίες από το NCBI και Genecards για περισσότερα από 4.200 γονίδια που σχετίζονται με ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων των DMD/BMD. Στο κομμάτι της ασφάλειας κάθε φορά που παρατηρείται ευπάθεια απευλευθερώνονται συμβουλές ασφάλειας (SA), οι οποίες αποστέλλονται σε

όλους τους εγγεγραμμένους χρήστες. Χρησιμοποιεί κρυπτογράφηση δημόσιου κλειδιού με στόχο την εμπιστευτικότητα και την ακεραιότητα των δεδομένων. Επίσης, συνεργάζεται με το [GNU Privacy Guard](#) για την ψηφιακή υπογραφή και επαλήθευση εγγράφων.

Μπορεί να βρει εφαρμογή από ένα ιατρικό γραφείο μέχρι ένα δίκτυο δημόσιων νοσοκομείων και ανάλογα με τον σκοπό χωρίζεται σε δύο τύπους εγκατάστασης:

- (α') Κεντρική εγκατάσταση. Όλες οι πληροφορίες βρίσκονται σε μια ενιαία βάση δεδομένων και θα είναι προσβάσιμες μέσω δικτύου από διαφορετικούς σταθμούς εργασίας από το ίδιο κέντρο υγείας (τοπικό δίκτυο) ή από διαφορετικά κέντρα υγείας.
- (β') Κατανεμημένη εγκατάσταση. Σε αυτό το σενάριο, κάθε κέντρο υγείας έχει τη δική του βάση δεδομένων και οι πληροφορίες μπορούν να συγχρονιστούν μεταξύ των κέντρων υγείας.

3. [OpenEMR](#)^{3, 4}

Πρόκειται για ένα από τα δημοφιλέστερα λογισμικά ανοιχτού κώδικα στο ηλεκτρονικό αρχείο υγείας με πολυάριθμους επαίνους, το οποίο λειτουργεί υπό την άδεια GNU GPL. Η τελευταία ενημερωμένη έκδοση (5.0.0 2014 ONC Complete Certified EHR) κυκλοφόρησε με πολλά νέα χαρακτηριστικά. Είναι γραμμένο σε Python και χρησιμοποιεί MySQL και MariaDB. Υποστηρίζει πολλές γλώσσες, συμπεριλαμβανομένων των ελληνικών. Επιπλέον, διαθέτει μια τεράστια ηλεκτρονική τεκμηρίωση και ισχυρή υποστήριξη από τους επαγγελματίες και την κοινότητα. Το OpenEMR περιλαμβάνει όλα τα χαρακτηριστικά που πρέπει να έχει κάθε αρχείο ηλεκτρονικής υγείας, τα δημογραφικά στοιχεία και τη διαχείριση των ασθενών, τον προγραμματισμό επισκέψεων, τη χρέωση, την ηλεκτρονική συνταγογράφηση, την αναφορά, την πύλη των ασθενών, τους κανόνες κλινικής απόφασης, τον ηλεκτρονικό ιατρικό φάκελο (Σχήμα 16). Στο κομμάτι του ιατρικού αρχείου περιέχει μεταξύ άλλων ιατρικές αναγορές και σημειώσεις ασθενών, ζωτικά σημεία, εργαστηριακά δεδομένα, παραπεμπτικά, φαρμακευτικές αγωγές, αποστολή και λήψη ιατρικών αρχείων μέσω άμεσων μηνυμάτων, πρόγραμμα προβολής ιατρικών εικόνων (DICOM) κ.α. Στο επίπεδο της ιδιωτικότητας υπάρχει η δυνατότητα κρυπτογράφησης των ιατρικών εγγράφων, πιστοποίηση δύο παραγόντων και στο επίπεδο της ασφάλειας χρησιμοποιούνται οι κανόνες ασφάλειας [HIPAA](#). Μπορεί να τροποποιηθεί με την προϋπόθεση ότι θα παραμείνει και θα λειτουργεί υπό την ίδια άδεια.

4. [EHR Server](#)⁵

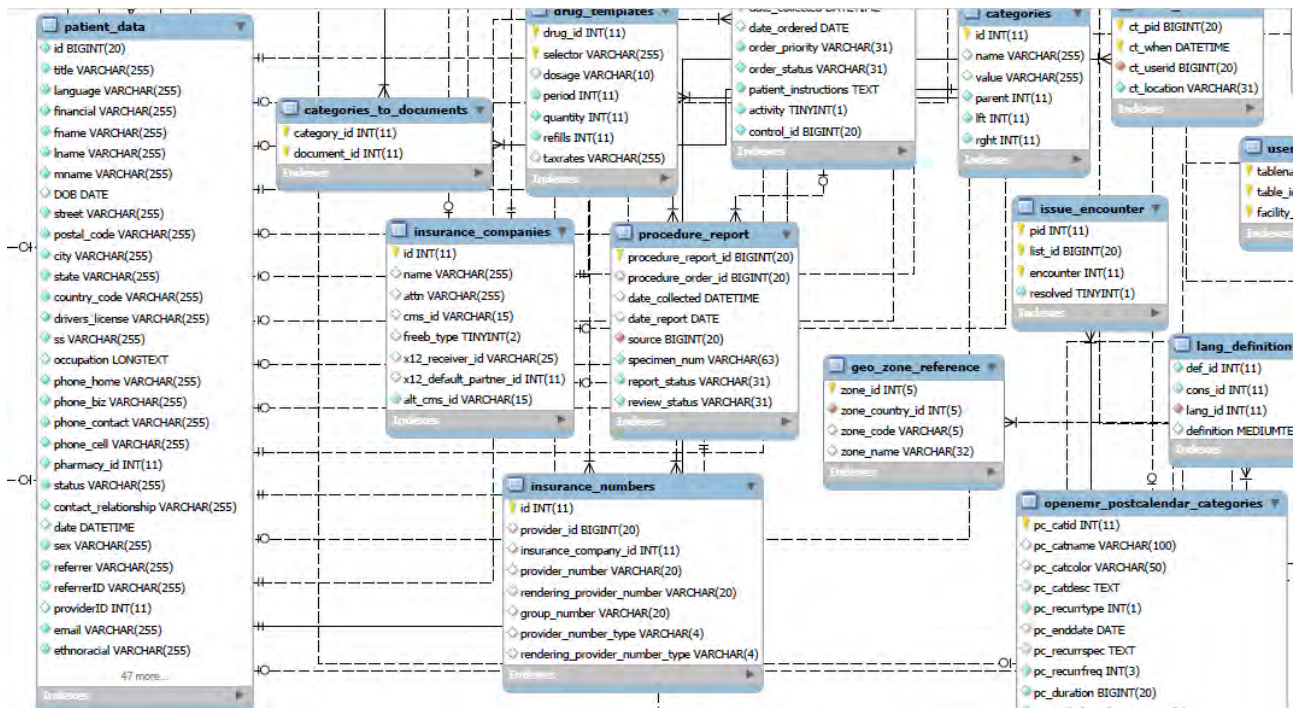
Αν και πλέον δεν διατίθεται δωρεάν, πρόκειται για ένα back-end γενικό σύστημα για κλινικά δεδομένα, το οποίο συμβάλλει στην αύξηση της ποιότητας των δεδομένων και στην διαλειτουργικότητα οποιουδήποτε κλινικού ή πληροφοριακού συστήματος υγείας. Βασίζεται στις τεχνολογίες [Grails Framework](#), [Groovy](#), Java και MySQL, αλλά μπορεί να υποστηρίξει αρκετές γλώσσες προγραμματισμού και τεχνολογίες πέρα από αυτές. Επίσης, βασίζεται στο πρότυπο του OpenEHR, χρησιμοποιεί REST API και λειτουργεί υπό την άδεια [Apache v.2.0](#)⁶. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί με πολλούς τρόπους, όπως ως ο βασικός χώρος αποθήκευσης των κλινικών δεδομένων του συστήματος, ή ακόμα και ως back-up για την παροχή εφεδρικών αντιγράφων ασφαλείας της κύριας βάσης κλινικών δεδομένων. Επιτρέπει την δημιουργία clinical data repositories (CDR), έτσι ώστε να εξυπηρετεί κάθε σκοπό χωρίς να χρειάζεται εκ νέου προγραμματισμός ή αναδιαμόρφωση της βάσης δεδομένων. Το σχήμα της βάσης δεδομένων του EHR Server δημιουργείται αυτόματα [25].

³ Οι πληροφορίες αποκτήθηκαν από το [OpenEMR Wiki](#)

⁴ Αναλυτική περιγραφή των πινάκων και του σχήματος [OpenEMR Database Structure](#)

⁵ [EHR Server](#)

⁶ [CaboLabs EHR Server](#)



Σχήμα 16: Στιγμιότυπο της βάσης δεδομένων OpenEMR. Το διάγραμμα οντοτήτων συσχετίσεων περιέχει πίνακες, όπως για παράδειγμα ο πίνακας patient_data όπου αποθηκεύει τα δημογραφικά στοιχεία του ασθενούς, ο πίνακας procedure_report που περιέχει πληροφορίες σχετικά με την παροχή υπηρεσιών και εργαστηριακών αποτελεσμάτων, ή ο πίνακας history_data που αποθηκεύει πληροφορίες για το ιστορικό του ασθενούς και πολλοί άλλοι.

5. Ripple⁷

Πρόκειται για έναν οργανισμό που στοχεύει στη δημιουργία μιας ολοκληρωμένης πλατφόρμας ψηφιακής καταγραφής αρχείων υγείας (Integrated Digital Care Record (IDCR)), η οποία θα συγκεντρώνει τις πληροφορίες του ασθενούς από πολλές πηγές και τις συσχετίζει σε μία πηγή δεδομένων. Λειτουργεί υπό την άδεια [Apache 2.0 license](#) και αποτελείται από τρία μέρη:

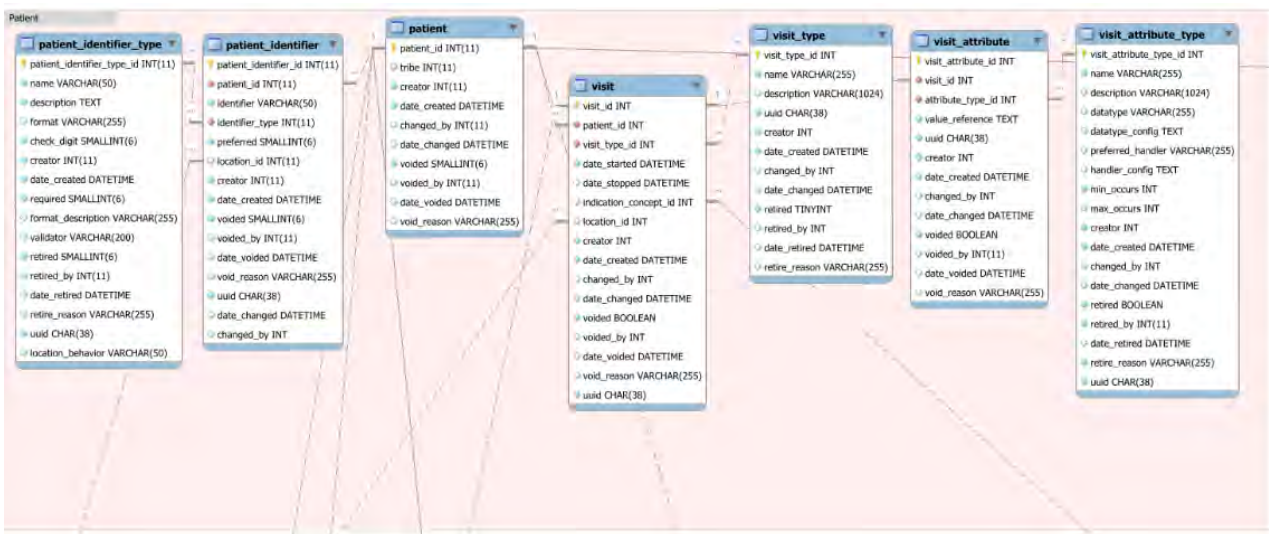
- **PulseTile**. Ένα UX/UI πλαίσιο, το οποίο αναπτύχθηκε από τον οργανισμό Ripple γραμμένο σε AngularJS, για την υποστήριξη γιατρών και ασθενών σε κλινικό περιβάλλον. Διαθέτει κάποια βασικά μοντέλα (π.χ περίληψη ασθενούς, προβλήματα/διάγνωση, φάρμακα, αλλεργίες κ.α.) και κάποια άλλα που μπορούν να προστεθούν ανάλογα με την κάθε ανάγκη (π.χ ζωτικά σημεία, εμβόλια, κλινικές σημειώσεις).
- **QewdJS**. Ενδιάμεσο λογισμικό για web intergration.
- **EtherCIS**, το οποίο έχει γραφτεί σε Java και χρησιμοποιεί τη βάση δεδομένων PostgreSQL. Η σχεδίασή του έχει βασιστεί χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα λογισμικού **OpenEHR**. Ένα από τα χαρακτηριστικά του OpenEHR είναι η ανάπτυξη δημόσιων δομών και ορολογιών σε ένα Clinical Knowledge Manager (CKM) αποθετήριο. Λειτουργεί ως online πηγή κλινικής γνώσης και επιτρέπει στους χρήστες να συμμετέχουν στη δημιουργία ενός διεθνούς σύνολου αρχέτυπων, το οποίο θα μπορούσε να ενισχύσει τη διαλειτουργικότητα ολόκληρου του συστήματος. Δίνει την δυνατότητα διαχείρισης του κλινικού περιεχομένου χωριστά από το λογισμικό μέσω των αρχέτυπων. Τα αρχέτυπα είναι ένας τρόπος να προστεθεί η σημασιολογία των τομέων σε μοντέλα πληροφοριών και χωρίζονται σε EHR και δημογραφικά αρχέτυπα. Η πρώτη κατηγορία περιέχει κλινικές πληροφορίες του ασθενούς, όπως κλινικές ενδείξεις, διάγνωση, ιστορικό, εξετάσεις, εργαστηριακά αποτελέσματα, φάρμακα, συμπτώματα, αλλεργίες, θεραπευτική αγωγή και η δεύτερη δημογραφικά στοιχεία όπως το φύλο, η ημερομηνία γέννησης, στοιχεία επικοινωνίας κ.α. Είναι ευέλικτο ως προς τις αλλαγές, έτσι μπορεί να τροποποιηθεί για να εξυπηρετεί οποιαδήποτε ανάγκη. Ωστόσο, προσφέρει ένα ελάχιστο σετ πολιτικών ασφαλείας, το οποίο δεν επαρκεί για ένα ολοκληρωμένο σύστημα ιατρικού φακέλου⁸.

⁷ Οι πληροφορίες αποκτήθηκαν από το [Ripple Showcase Stack](#)

⁸ [openEHR Architecture Overview](#)

6. OpenMRS⁹

Πρόκειται για ένα ηλεκτρονικό ιατρικό αρχείο γραμμένο σε Java, η βασική του εφαρμογή γίνεται μέσω ενός προγράμματος περιήγησης, χρησιμοποιεί Hibernate, Tomcat και MySQL και λειτουργεί υπό την άδεια [MPLv2.0 with Healthcare Disclaimer](#). Στα χαρακτηριστικά του συγκαταλέγεται η δημιουργία ενός concept dictionary, το οποίο περιγράφει όλα τα δεδομένα (όνομα, κώδικας, επιτρεπτά γνωρίσματα) που μπορούν να αποθηκευτούν στο σύστημα, όπως τα κλινικά ευρήματα, εργαστηριακές εξετάσεις, συμπτώματα κ.α. Η αρθρωτή δομή του επιτρέπει την εισαγωγή νέων λειτουργιών χωρίς να χρειάζεται τροποποίηση του πηγαίου κώδικα. Αποτελείται από πολλές ενότητες (π.χ. Human Genetics Module, Register Module, Patient Image Module), οι οποίες είναι εύκολο να προστεθούν ή να αφαιρεθούν. Σε ο,τι αφορά την ασφάλεια βασίζεται στην αυθεντικοποίηση των χρηστών και στους διαφορετικούς τύπους των προνομίων και αδειών που καθορίζονται από έναν διαχειριστή. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τις ανάγκες κλινικών νοσοκομείων σε παγκόσμιο επίπεδο που επιθυμούν ένα ηλεκτρονικό ιατρικό ιστορικό του ασθενούς για σκοπούς κλινικής περιήλξης (General Purpose Distributions), για την καταγραφή συγκεκριμένης ασθένειας με μη κλινικούς σκοπούς (Targeted Distributions), ή ακόμα για τις ανάγκες ενός συγκεκριμένου χρήστη (Implementation Specific Distributions).



Σχήμα 17: Στιγμιότυπο της βάσης δεδομένων OpenMRS. Ομαδοποιείται σε δέκα τομείς, οι οποίοι μεταξύ άλλων περιέχουν πίνακες σχετικά με τις πληροφορίες ασθενούς, χρηστών και δημογραφικά στοιχεία, κλινικές παρατηρήσεις, κωδικοποιήσεις, εξετάσεις κ.α.

3.4 Σύγκριση

Τα έξι λογισμικά ανοιχτού κώδικα που μελετήθηκαν εξυπηρετούν τον ίδιο σκοπό και συγκρίθηκαν βάσει των κριτηρίων που ορίσαμε, για να επιλεγεί αυτό που ανταποκρίνεται με τον καλύτερο τρόπο στις ανάγκες μας. Όλα λειτουργούν σε διάφορες πλατφόρμες και λειτουργικά συστήματα με εξαίρεση το Ripple, το οποίο χρησιμοποιεί Ubuntu/Unix-like λειτουργικά συστήματα. Χρησιμοποιούνται κατά κόρον βάσεις δεδομένων MySQL και PostgreSQL. Η πλειοψηφία των λογισμικών ανοιχτού κώδικα διαθέτει online demo site, εκτός του GNU Health και διαθέτουν αναλυτικές οδηγίες για τους χρήστες και για την εγκατάστασή τους. Όλα τα εξεταζόμενα λογισμικά είναι ενεργά, βιώσιμα, διαθέτουν κοινότητα, η οποία παρέχει συμβουλές και οδηγίες στους χρήστες και χρησιμοποιούνται από αρκετούς οργανισμούς. Το Bahmni όπως και το Ripple, είναι ένα εύχρηστο διαδικτυακό νοσοκομειακό σύστημα που συνδυάζει πολλαπλές λύσεις ανοιχτού κώδικα σε μια. Είναι γενικά συστήματα, τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν για πολλές ασθένειες και νοσοκομεία μόνο μέσω configuration. Το OpenMRS είναι μια πλατφόρμα παρά ένα ολοκληρωμένο EMR σύστημα. Παρόλο που δεν απαιτούνται γνώσεις προγραμματισμού, απαιτούνται εις βάθος ιατρικές γνώσεις και αναλύσεις συστημάτων.

⁹Οι πληροφορίες αποκτήθηκαν από το [OpenMRS Wiki](#)

Όσον αφορά την ασφάλεια, χρησιμοποιεί έναν μηχανισμό ελέγχου ταυτότητας, αλλά αυτό δεν εξασφαλίζει την ασφαλή ανταλλαγή ή αποθήκευση, την δημιουργία αντιγράφων ασφαλείας και δεν συμμορφώνεται με τους κανονισμούς HIPAA. Ακόμη, έχουν καταγραφεί επιθέσεις και διαρροές πληροφοριών [26]. Το EHR Server πρόκειται για specification και όχι για ένα λογισμικό σύστημα. Δεν διευκρινίζει ποια γλώσσα προγραμματισμού, βάση δεδομένων ή δικτυακή υποδομή πρέπει να χρησιμοποιηθεί, αλλά εξαρτάται από το τι θέλουμε να επιτύχουμε. Πλέον όπως αναφέρθηκε δεν παρέχεται δωρεάν πλέον. Το OpenEMR είναι καλά τεκμηριωμένο και παρέχει έναν ασφαλή μηχανισμό ελέγχου ταυτότητας, κρυπτογραφημένα αρχεία, μηχανισμό υποστήριξης και συμμορφώνεται με τους κανονισμούς HIPAA. Υποστηρίζει την ελληνική γλώσσα αλλά δεν περιέχει λειτουργίες, όπως ανάκτησης κωδικού και κλειδίωμα λογαριασμού ύστερα από έναν αριθμό ανεπιτυχών προσπαθειών σύνδεσης στο σύστημα, τα οποία όμως μπορούν να διορθωθούν κατά την προσαρμογή του συστήματος. Το GNU Health παρέχει τη δυνατότητα κρυπτογράφησης και ασφαλή έλεγχο ταυτότητας, αλλά δεν διαθέτει μηχανισμό υποστήριξης, ασφαλούς αποθήκευσης και ανταλλαγής και δεν ακολουθεί τους κανονισμούς HIPAA. Επιπλέον, δεν παρέχει την δυνατότητα διαχείρισης αποτελεσμάτων, την λήψη αποφάσεων και την υποστήριξη ασθενών ή την ηλεκτρονική επικοινωνία και συνδεσιμότητα. Παρακάτω, δίνονται συγκριτικοί πίνακες, οι οποίοι συνοψίζουν τα χαρακτηριστικά των εξεταζόμενων εργαλείων ανοιχτού κώδικα, βάσει των οποίων στηρίξαμε την τελική μας απόφαση.

Πίνακας 2: Λειτουργικότητα. Ο πίνακας αυτός συγκρίνει τα εργαλεία ανοιχτού κώδικα βάσει του λειτουργικού συστήματος, των βάσεων δεδομένων, της γλώσσας προγραμματισμού που χρησιμοποιούν, καθώς και των εξαρτώμενων προγραμμάτων που χρειάζονται για να λειτουργήσουν.

OSS	Operating System	Database	Programming Language	Related Programs Needed
Bahmni	1. Mac OS X 2. Linux 3. Windows	MySQL(OpenMRS) PostgreSQL	AngularJS	1. Virtual Box 2. Git version control 3. Node.js 4. Oracle (Sun) JDK 7 5. Maven 6. Ruby v2.1 7. Vagrant
GNU Health	Cross Platform(Recommended Free OS)	PostgreSQL	Python	1. Tryton = 3.8 2. BASH SELL 3. Python v.≥ 2.7 < 3.0 4.PIP version for Python 2
OpenEMR	Cross Platform	MySQL/MariaDB	PHP	1.CouchDB 2.XAMPP 3.Apache
Ripple	Ubuntu 15.04 Linux-Unix	MySQL	Java HTML JavaScript Shell	1.Java JDL8 2.Apache HTTP 3.Tomcat 4.Ruby Gems 5.Maven 3 6.NodeJS 7.Ruby 8.Ruby Gems
EHRServer	Cross Platform	Generic	Generic	1.Grails Framework 2.Groovy 3.Java 4.MySQL
OpenMRS	Cross Platform	MySQL	Java HTML JavaScript Shell	1.Java SDK, 2.Java JRE, 3.Tomcat, 4.Firefox

Πίνακας 3: Δημοτικότητα/Υποστήριξη. Ποιοι οργανισμοί χρησιμοποιούν τα συγκεκριμένα εργαλεία ανοιχτού κώδικα.

OSS	Used By
Bahmni	1) Jan Swasthya Sahyog , Bilaspur, India 2) Society for Education, Action and Research in Community Health, Gadchiroli, India 3) Lok Biradari Prakalp, Gadchiroli, India 4) Bayalpata Govt. Hospital, Possible Health, Achham, Nepal 5) Dholaka Govt. Hospital, Possible Health, Charikot, Nepal 6) Kaliganj Upazilla Hospital, Kaliganj, Bangladesh 7) Gazipur District Hospital, Gazipur, Bangladesh 8) Ashwini Gudalur Adivasi Hospital, Gudalur, India 9) Wellbody Alliance Clinic, Kono, Sierra Leone
GNU Health	http://health.gnu.org/services.Html
OpenEMR	US > 5.000 installations, IPPF, PEACE CORPS, Siaya District Hospital, Pakistan, Puerto Rico, Australia, Sweden, the Netherlands, Israel, India.
EHR Server	https://www.openehr.org/who_is_using_openehr/
OpenMRS	https://atlas.openmrs.org/

Πίνακας 4: Συντήρηση. Καταγράφονται οι τελευταίες ημερομηνίες όπου έγινε συντήρηση ή αναβάθμιση των OSS από την κοινότητα. Πρέπει να σημειωθεί ότι αυτές ίσως διαφέρουν, καθώς η έρευνα μας πραγματοποιήθηκε αρκετούς μήνες πριν.

OSS	Last Update
Bahmni	Latest Commit 17/2/2017 Merge branch 'release-0.88'
GNU Health	3.0.6 / February 12, 2017
OpenEMR	5.0.0 / February 15, 2017
Ripple	Merge new branch 14 Dec 2016
EHR Server	Latest commit 17/2/2017
OpenMRS	Latest commit 28/2/2017

Πίνακας 5: Νομικά ζητήματα και ζητήματα αδειοδότησης. Ο πίνακας αυτός αναφέρεται στις άδειες κάτω από τις οποίες λειτουργούν τα εξεταζόμενα εργαλεία.

OSS	License Requirements
Bahmni	AGPL v3
GNU Health	GNU GPL
OpenEMR	GNU GPL OSI Certified
Ripple	Apache v2
EHRServer	Apache v2
OpenMRS	Mozilla Public License, version 2.0

Πίνακας 6: Χρηστικότητα. Ο πίνακας αυτός περιγράφει γραφικό περιβάλλον διεπαφής χρήστη (GUI), βάσει του οποίου οι χρήστες μπορούν να αλληλεπιδράσουν με το λογισμικό μέσω εικονιδίων ή άλλων οπτικών ενδείξεων, καθώς και το command interface, βάσει του οποίου οι χρήστες μπορούν να αλληλεπιδράσουν με το σύστημα μέσω εντολών.

OSS	GUI	Command Interface
Bahmni	Yes	Yes
GNU Health	X Window System, UI GTK+	Yes
OpenEMR	Yes	Yes
Ripple	AngularJS, NodeJS, npm, Bower, Grunt, Twitter Bootstrap	Yes
EHR Server	Yes	Yes
OpenMRS	GUI Mode Options Redesign	Command Line Mode Options

Πίνακας 7: Ευελιξία. Κατά πόσο είναι εύκολο να προσαρμοστεί στις ανάγκες μας και να τροποποιηθεί καταλλήλως.

OSS	Adaptability
Bahmni	High
GNU Health	High
OpenEMR	High
Ripple	Create Project
EHR Server	Specification
OpenMRS	High

Πίνακας 8: Ιδιωτικότητα και ασφάλεια. Ο πίνακας αυτός περιέχει τις λειτουργίες με τις οποίες το εκάστοτε λογισμικό διασφαλίζει την προστασία των ευαίσθητων δεδομένων των ασθενών, όπως επίσης και τον έλεγχο πρόσβασης.

OSS	Security
Bahmni	TFA Basic Authentication
GNU Health	GNU Health releases Security Advisories (SA), Cryptographic Module, GNU Privacy Guard
OpenEMR	Encrypted Patient Documents, Supports fine-grained per-user access controls,
Ripple	Oauth protocol, OpenID connect, Sping Security, Pac4j
EHR Server	Access control, Digital Signature, Versioning.
OpenMRS	Role Based Access Control (RBAC), Application Program Interface (API), Single Direction Encryption or Hash Validation, Two Way Encryption.

Πίνακας 9: Κόστος. Κατά την περίοδο μελέτης επικεντρωθήκαμε σε αυτά που παρέχονται δωρεάν. Ωστόσο, το EHR Server πλέον απαιτεί πληρωμή, η οποία διαφέρει ανάλογα με το πακέτο που θα επιλέξει ο χρήστης.

OSS	Cost
Bahmni	Free
GNU Health	Free
OpenEMR	Free
Ripple	Free
EHR Server	Free
OpenMRS	Free

Ανάμεσα στα εξεταζόμενα λογισμικά τα δύο επικρατέστερα ήταν το GNU Health και το OpenEMR. Και τα δύο υποστηρίζουν localization, έχουν έλεγχο διεπαφής και δυνατότητα προσθήκης νέων λειτουργιών στο σύστημα, έτσι είναι εύκολο να τροποποιηθούν σύμφωνα με κάθε ανάγκη. Αν και το GNU Health περιέχει σχετική ενότητα στο σύστημα για ασθένειες, όπως DMD/BMD, υστερεί σε ζητήματα ασφαλείας, στην υποστήριξη χρηστών και προγραμματιστών του συστήματος. Έτσι, καταλήξαμε στην επιλογή του OpenEMR, όπου με την κατάλληλη τροποποίηση θα μπορούσε να βρει εφαρμογή για την δημιουργία ηλεκτρονικού φακέλου ασθενών με μυϊκές δυστροφίες, αλλά δεν προχωρήσαμε σε περαιτέρω εφαρμογή.

4 Μητρώα καταγραφής ασθενών με σπάνιες ασθένειες: Μελέτη περίπτωσης Duchenne/Becker

4.1 Εισαγωγή

Τα μητρώα καταγραφής διαδραματίζουν πρωταγωνιστικό ρόλο στο πεδίο των σπάνιων ασθενειών. Προάγουν την έρευνα, τη βελτίωση της ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης των ασθενών, καθώς επίσης και τον σχεδιασμό ενός υγειονομικού πλάνου. Αποτελούν τα κατάλληλα εργαλεία για τη συγκέντρωση δεδομένων στην επιδημιολογική και κλινική έρευνα. Ειδικότερα, τα μητρώα καταγραφής συνδέουν τους ασθενείς με τους ειδικούς, πολλές φορές λόγω της σπανιότητας της ασθένειας είναι δύσκολο να βρεθεί εξειδικευμένο ιατρικό προσωπικό για την παροχή ιατρικής φροντίδας και συμβουλευτικής καθοδήγησης. Μέσω των μητρώων οι ασθενείς έρχονται σε επαφή με ειδικούς γιατρούς αλλά και με άλλους ασθενείς, με σκοπό να μάθουν και να κατανοήσουν τους μηχανισμούς της ασθένειας και να σχεδιαστεί ένα πλάνο θεραπευτικής αγωγής για αυτούς. Δίνεται η δυνατότητα σε έρευνα εις βάθος της ασθένειας και των εξελικτικών μηχανισμών της σε γενετικό, μοριακό και βιοχημικό επίπεδο, μέσω των αναλύσεων των βιο-δειγμάτων και των ειδικών εξετάσεων που καταγράφονται στα μητρώα ασθενών. Τέλος, βοηθούν στην αξιολόγηση φαρμάκων, κλινικών δοκιμών και των διαθέσιμων θεραπευτικών προσεγγίσεων. Αυτό το κεφάλαιο επικεντρώνεται στην ανάλυση και τον ορισμό των μητρώων καταγραφής. Πιο συγκεκριμένα, εξετάζουμε μητρώα καταγραφής που αφορούν τις μυϊκές δυστροφίες Duchenne και Becker, τόσο στην Ελλάδα όσο και διεθνώς ως προς τα χαρακτηριστικά τους και τα πεδία που διαθέτουν αντίστοιχα.

4.2 Μητρώα καταγραφής ασθενών

Ως μητρώα καταγραφής ασθενών (patient registries) ορίζουμε τη συλλογή πληροφοριών/δεδομένων ατόμων, τα οποία “μοιράζονται” ένα κοινό χαρακτηριστικό, όπως μια συγκεκριμένη πάθηση ή κατάσταση, ενώ οι πληροφορίες αυτές αποθηκεύονται σε ένα οργανωμένο σύστημα, παραδείγματος χάριν μια βάση δεδομένων. Τα μητρώα καταγραφής σπάνιων ασθενειών είναι πολύ σημαντικά στον τομέα της υγείας προσφέροντας πληροφορίες στους ερευνητές σχετικά με το ιατρικό ιστορικό και καθιστώντας εύκολο να προσδιοριστεί με μεγαλύτερη ακρίβεια τόσο ο επιπολασμός όσο και η συχνότητα εμφάνισης της νόσου. Σκοπός των μητρώων καταγραφής ασθενών είναι η αξιολόγηση ενός πληθυσμού με την ίδια ασθένεια για την εξαγωγή συμπερασμάτων, τη κατανόηση της νόσου, τη σύγκριση διαφορετικών περιπτώσεων για τη δημιουργία ενός προτύπου για την ασθένεια ακόμα και για την εύρεση θεραπείας. Μέσω αυτών δίνονται συμβουλές στους ασθενείς, βελτιώνεται η περίθαλψη οδηγώντας σε αύξηση του προσδόκιμου ζωής, ακόμη και αν δεν υπάρχει μόνιμη θεραπεία. Τα μητρώα βοηθούν ακόμη, στη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών βρίσκοντας τους κατάλληλους ασθενείς, χωρίς αυτά η διαδικασία εύρεσης ασθενών μπορεί να διαρκούσε μια δεκαετία. Επιπλέον, οι ασθενείς και οι οικογένειές τους μπορούν να χρησιμοποιούν τα μητρώα ως εκπαιδευτικά εργαλεία κατανόησης της νόσου και να έρχονται σε επαφή με άλλες οικογένειες. Αξίζει να αναφερθεί ακόμη, ότι τα μητρώα συμβάλλουν στην ευαισθητοποίηση του κοινού στο πεδίο των σπάνιων ασθενειών.[27, 28, 29]

Τα μητρώα καταγραφής ασθενών χωρίζονται σε [27]:

- Patient-Powered Patient Registries (PPRs), στα οποία οι ασθενείς και οι οικογένειές τους διαχειρίζονται και ελέγχουν τη συλλογή δεδομένων. Ορισμένα από αυτά διαθέτουν βιο-τράπεζες. Χρησιμοποιούνται κατά κύριο λόγο σε ασθενείς με επαρκές δείγμα προσβεβληθέντων ατόμων, για να διασφαλιστεί η λειτουργικότητά του. Τυπικό παράδειγμα ενός τέτοιου μητρώου καταγραφής αποτελεί το Duchenne Registry, το οποίο δημιουργήθηκε από τη μητέρα δύο αγοριών που είχαν διαγνωσθεί με μυϊκή δυστροφία Duchenne. Τα PPRs υπάρχουν σε διάφορες μορφές και λειτουργούν υπό την αιγίδα ενός οργανισμού ή συνεργατικά από πολλούς οργανισμούς. Ωστόσο, ο σκοπός είναι κοινός και ένας, η παροχή πληροφοριών και δεδομένων με στόχο τη καλύτερη κατανόηση της ασθένειας και εν τέλει την εύρεση θεραπείας.
- Researcher-generated Patient Registry, τα οποία χρησιμοποιούνται από ακαδημαϊκά ιδρύματα, κέντρα ερευνών ή από μεμονωμένες ομάδες ερευνητών, χρησιμοποιώντας είτε ιδιωτική είτε κρατική επιχορήγηση. Αυτού του είδους τα μητρώα λειτουργούν από ένα ίδρυμα ή από μια συνεργασία φορέων και κλινικών. Σήμερα τα μητρώα αυτά καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα χρόνιων ή και σπάνιων ασθενειών συμπεριλαμβανομένων πολλών μορφών καρκίνου, διαβήτη, κυστικής ίνωσης και φυσικά μυϊκών δυστροφιών (π.χ TREAT-NMD).

Στα διάφορα είδη μητρώων συγκαταλέγονται επίσης εκείνα που οι πληροφορίες και τα δεδομένα τους παρέχονται αποκλειστικά από ασθενείς και τις οικογένειές τους (Patient self-reported registries), μέσω ενός δημόσιου διαδικτυακού τόπου ή ακόμα και σε χαρτί και εισάγονται στο σύστημα από εξουσιοδοτημένο προσωπικό. Εκείνα που αποκλειστικά γιατροί υποβάλλουν δεδομένα και δεν υπάρχει πρόσβαση στο ευρύ κοινό (Professional reported registries) και τέλος, ο συνδυασμός των δυο παραπάνω, όπου ασθενείς και οι γιατροί τους παρέχουν δεδομένα από κοινού.[30]

Σε συνδυασμό με όλα τα παραπάνω τα μητρώα μπορούν να υποδιαιρεθούν στις εξής κατηγορίες [31]:

1. Εθνικά μητρώα καταγραφής, για ασθενείς μιας χώρας με την ίδια ασθένεια ή πάθηση. Μοιράζονται τον ίδιο σκοπό και εξυπηρετούν ασθενείς όπου υπάρχει επαρκές δείγμα δεδομένων έτσι ώστε να εξασφαλιστεί η εύρυθμη λειτουργία.
2. Διεθνή μητρώα καταγραφής, τα οποία συνήθως δημιουργούνται για πολύ σπάνιες ασθένειες όπου το μικρό δείγμα ασθενών δεν επιτρέπει τη δημιουργία ενός εθνικού μητρώου. Ασθενείς από όλο το κόσμο μπορούν να εγγραφούν και να συμβάλουν στη καλύτερη κατανόηση της ασθένειας από την οποία πάσχουν.

Εκτός από τα ήδη υπάρχοντα μητρώα καταγραφής ανά τον κόσμο, είναι εφικτό κάποιος να δημιουργήσει ένα καινούργιο μητρώο καταγραφής ακολουθώντας συγκεκριμένα βήματα και προϋποθέσεις. Το πρώτο και βασικό βήμα πριν ξεκινήσει η δημιουργία είναι να εξεταστεί τι ήδη υπάρχει και εάν εξυπηρετεί το συγκεκριμένο σκοπό. Το επόμενο βήμα είναι να καθοριστεί εξ αρχής ο στόχος και τι ακριβώς πρέπει να επιτευχθεί, καθώς και οι αρμοδιότητες της ερευνητικής ομάδας που θα δημιουργήσει το μητρώο. Ένας σημαντικός παράγοντας σε αυτό το βήμα είναι ο σχεδιασμός και η δημιουργία ενός πλάνου. Αφού έχουν συλλεχθεί τα δεδομένα, πρέπει να σκεφτούμε μελλοντικά τι άλλο θα ήταν χρήσιμο να υπάρχει στο νεοσυστηθέν μητρώο. Στη συνέχεια, πρέπει να ελεγχθεί και να εξασφαλιστεί η βιωσιμότητα του μητρώου, τα περισσότερα μητρώα καταγραφής χρηματοδοτούνται είτε από χορηγίες οργανισμών είτε από τις εκάστοτε τοπικές κυβερνήσεις. Έχοντας διασφαλίσει λοιπόν την εύρωστη λειτουργία, πρέπει να διασφαλιστεί επίσης ότι το μητρώο ακολουθεί τα νομικά και ηθικά ζητήματα, όπως ορίζονται από τη νομοθεσία της εκάστοτε χώρας περί προστασίας των προσωπικών δεδομένων. Πριν τη συλλογή δεδομένων είναι αναγκαίο να υπάρχουν όλες οι απαραίτητες εγκρίσεις από τους αρμόδιους φορείς, καθώς και να δηλώνονται ξεκάθαρα όλες οι δραστηριότητες και οι όροι αναφοράς (Terms of Reference) του μητρώου (π.χ η πρόσβαση και η χρήση δεδομένων από τους ερευνητές, το περιεχόμενο των δεδομένων, ερευνητικοί στόχοι κλπ.). Επιπρόσθετα, ένα μητρώο καταγραφής ασθενών είναι απαραίτητο να έχει φόρμες συγκατάθεσης και ενημερωτικά δελτία με όλες τις χρήσιμες πληροφορίες αναφορικά με τη συμμετοχή των ασθενών στο μητρώο καταγραφής [32]. Τέλος, πολλοί οργανισμοί και σωματεία παρέχουν βοήθεια και υποστήριξη αν αυτό χρειασθεί κατά τη δημιουργία του μητρώου καταγραφής, για παράδειγμα όπως θα δούμε στη συνέχεια πολλοί οργανισμοί έχουν αναπτύξει σετ δεδομένων, που μπορούν να βρουν εφαρμογή σε μητρώα σπάνιων ασθενειών.



Σχήμα 18: Βήματα για την δημιουργία ενός καινούργιου μητρώου καταγραφής σπάνιων ασθενειών όπως προτείνονται από το δίκτυο νευρομυϊκών ασθενειών TREAT-NMD.

4.3 Υπάρχοντα μητρώα καταγραφής σπάνιων ασθενειών για ασθενείς με μυϊκές δυστροφίες.

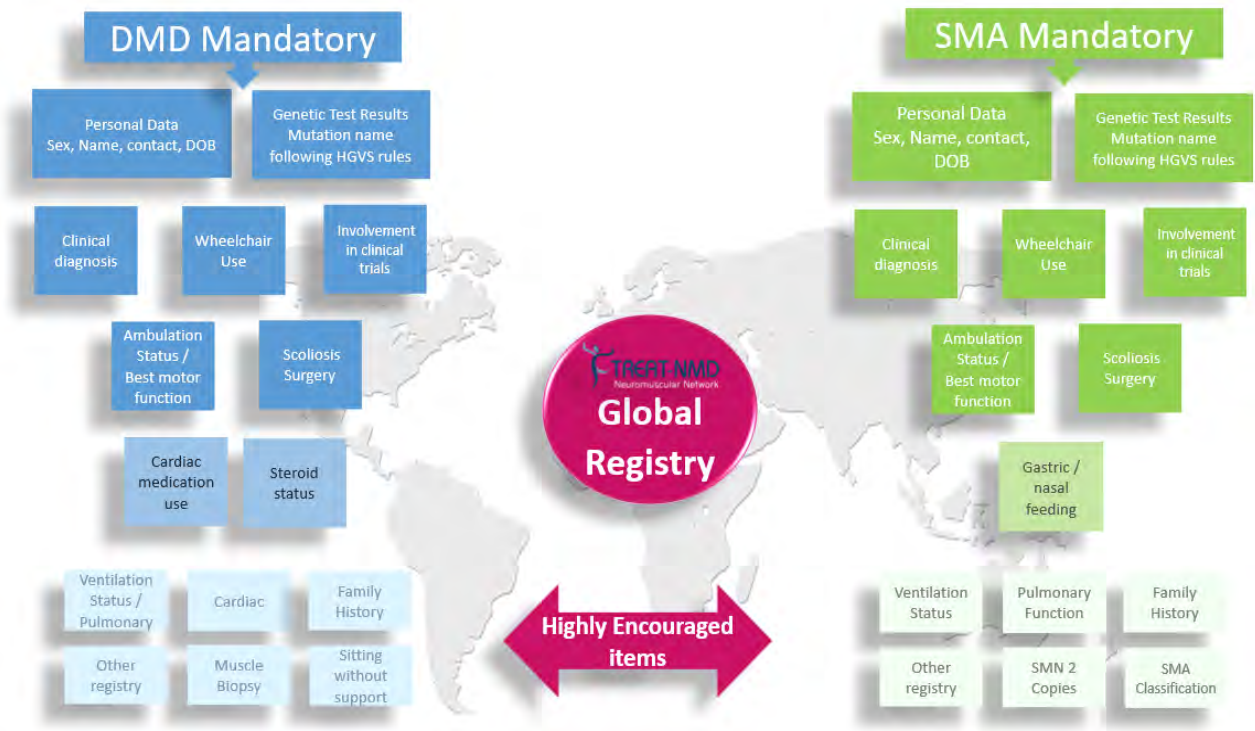
Επι του παρόντος, υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός μητρώων καταγραφής ασθενών. Ωστόσο, επειδή δεν υπάρχει μια κεντρική βάση δεδομένων δεν είναι δυνατή η χαρτογράφηση τους. Για αυτό τον λόγο έχουν συσταθεί μητρώα καταγραφής που περιέχουν λίστες με τα υπάρχοντα μητρώα καταγραφής (Registry of Registries), όπως το [ClinicalTrials.gov](#), το [Registry of Patient Registries \(RoPR\)](#), και το [RD-Connect](#). Η αναζήτηση γίνεται με λέξεις κλειδιά, όπως το όνομα της ασθένειας ή συμπτώματος, το όνομα φαρμάκου που σχετίζεται με τη συγκεκριμένη πάθηση, το όνομα του γονιδίου, ακόμα και με διάφορες κωδικοποιήσεις όπως ICD-10, OMIM Number, OrphaCode. Εν συνεχεία, εξετάζονται μερικά από τα μεγαλύτερα μητρώα καταγραφής σπάνιων ασθενειών σε παγκόσμιο επίπεδο.

4.3.1 TREAT-NMD Duchenne

Το [TREAT-NMD Duchenne](#) είναι ένα δίκτυο στο πεδίο των νευρομυϊκών ασθενειών, το οποίο παρέχει όλες τις απαραίτητες υποδομές έτσι ώστε να διασφαλιστεί ότι οι πιο υποσχόμενες νέες θεραπείες, καθώς και όλες οι νέες εξελίξεις αναφορικά με την ασθένεια θα φτάσουν στους ασθενείς το συντομότερο δυνατόν. Το ενδιαφέρον αυτού του δικτύου αφότου ξεκίνησε τον Ιανουάριο του 2007, έχει επικεντρωθεί στην ανάπτυξη εργαλείων με στόχο να βρεθούν νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις από την επιστημονική κοινότητα μέσω της προκλινικής και κλινικής έρευνας, στην ενημέρωση και ευαισθητοποίηση κοινού και ασθενών, καθώς και στην καθιέρωση της καλύτερης δυνατής φροντίδας σε ασθενείς με μυϊκές δυστροφίες παγκοσμίως. Περιέχει εθνικά και διεθνή μητρώα και συνεργάζεται με πληθώρα χωρών, προκειμένου να εκτελέσει κλινικές δοκιμές, να δώσει κατευθυντήριες οδηγίες σε οικογένειες και ασθενείς ή να δώσει την ευκαιρία σε ερευνητές να μελετήσουν την πάθηση σε παγκόσμιο επίπεδο. Ανάμεσα στις υπηρεσίες που παρέχει υπάρχει η δυνατότητα εύρεσης όλων των συνεργαζόμενων registries παγκοσμίως, κατηγοριοποιημένα ανά ασθένεια [33]. Στη λίστα των μητρώων υπάρχει και το μητρώο καταχώρησης ασθενών με νευρομυϊκά νοσήματα Ελλάδας (HNDR), το οποίο ωστόσο δεν είναι ενεργό. Ένα ακόμη πολύ σημαντικό χαρακτηριστικό είναι η δημιουργία [Care and Trial Site Registry \(CTSR\)](#), μιας βάσης δεδομένων για νευρομυϊκές παθήσεις, όπου επιτρέπει την ηλεκτρονική εγγραφή (self-registration) νευρομυϊκών κέντρων και φιλοξενείται από το Πανεπιστήμιο Medical Center Freiburg της Γερμανίας. Τα κέντρα αυτά εγγράφονται στο CTSR μέσω της ιστοσελίδας του TREAT-NMD Duchenne και παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τους ασθενείς τους. Η πλατφόρμα αυτή περιλαμβάνει εφαρμογή ιστού Java, εκτελείται σε βάση δεδομένων MySQL και η πρόσβαση γίνεται μέσω ασφαλούς σύνδεσης διακομιστή ιστού. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη ταχεία και ασφαλή εγγραφή, αλλά και την ενημέρωση των πληροφοριών του ασθενούς από οποιοδήποτε κέντρο που συνδέεται στο διαδίκτυο οπουδήποτε στον κόσμο, καθώς και τη διασύνδεση ασθενών με τα κατάλληλα κέντρα. Η δομή του έχει σχεδιαστεί έτσι ώστε να επιτρέπεται μελλοντική επέκταση και το ερωτηματολόγιο έχει σχεδιαστεί από ειδικούς στο πλαίσιο του δικτύου και σύμφωνα με τις συστάσεις του οργανισμού EUCERD (Πίνακας 10). Στην πλατφόρμα είναι εγγεγραμμένα 285 κέντρα από 42 χώρες, με την Ελλάδα να μην έχει καμία εγγραφή μέχρι στιγμής. Σε έρευνα που διεξήχθη το 2013 προέκυψε ότι στη βάση δεδομένων υπάρχουν συνολικά 10.387 ασθενείς με DMD, εξ αυτών οι 8.184 είναι ανήλικοι και 2.871 ασθενείς με BMD, από τους οποίους οι 1.570 είναι ενήλικοι [34]. Ωστόσο, όπως αναφέρεται στην σελίδα της πλατφόρμας [CTRS](#), μέχρι και το 2017 τα νευρομυϊκά κέντρα που συμμετέχουν αυξήθηκαν στα 350 σε 52 χώρες, οι ασθενείς με μυϊκή δυστροφία Duchenne ανέρχονται στους 18.290, ενώ με Becker στους 5.076. Το TREAT-NMD Duchenne διασυνδέεται με βιο-τράπεζες, όπως η EuroBioBank, η οποία μεταξύ άλλων περιέχει ανθρώπινο DMD, δείγματα ιστού κυττάρων έτσι ώστε να διεξάγονται έρευνες στο πεδίο των σπάνιων ασθενειών συμπεριλαμβανομένων και των νευρομυϊκών παθήσεων. Τέλος, παρέχει ένα υποχρεωτικό [data set](#), το οποίο μπορεί να εμπλουτιστεί για να εξυπηρετεί τις εκάστοτε ανάγκες ενός νεοσυστηθέντος μητρώου ή ενός μητρώου καταγραφής που ήδη υπάρχει και ακολουθεί αυτή τη φιλοσοφία [35]. Τα δεδομένα που πρέπει να συλλέγονται από κάθε μητρώο συμπεριλαμβάνουν τα δημογραφικά στοιχεία του ασθενούς, γενετική, μοριακή και κλινική διάγνωση, ιστορικό χειρουργείων, μυϊκή βιοψία, καρδιακή και αναπνευστική λειτουργία, οικογενειακό ιστορικό, κινητική λειτουργία, χρήση στεροειδών και συμμετοχή σε κλινικές δοκιμές (Σχήμα 19).

Πίνακας 10: Περιγραφή δεδομένων που συλλέγονται στο CTSR.

Patient cohort	Patients stratified by disease and age range (currently 10 NMDs including subtypes e.g. SMA I, II, III).
	Diagnostic tools as most appropriate for each condition.
Care settings	Availability of specialists and services in-centre.
	Arrangements for transition care.
	Availability of particular pulmonary, cardiac, muscle and bone function tests in-centre.
	Availability of particular physiotherapy facilities and equipment in-centre.
	Availability of emergency care in-centre.
	Experience of centre in conducting skeletal muscle biopsies.
Research and education	Extent of use of centre data in research, research funding arrangements, and papers authored by staff at centre
	Extent to which staff at centre have been involved in providing training at national and international levels
Clinical trial infrastructure	Available personnel (e.g. Study Nurses, Physiotherapists, Pharmacists)
	Previous experience (e.g. details of past participation in Phase I, II, III, IV clinical trials)
	Availability and details of equipment (e.g. refrigerators, IT support)



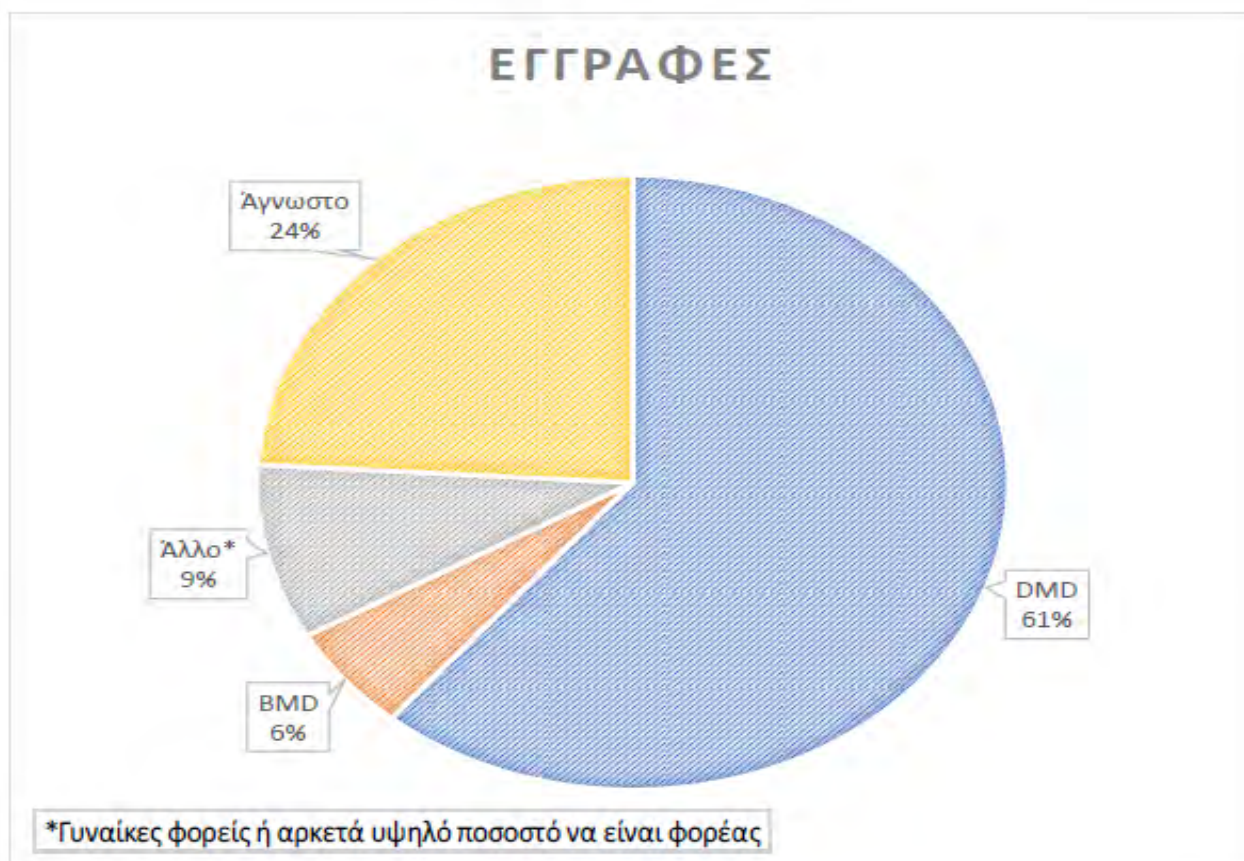
Σχήμα 19: Υποχρεωτικό και συνιστώμενο data set για DMD και SMA.

4.3.2 The Duchenne Registry

Το **The Duchenne Registry**, (πρώην Duchenne Connect), συνεργαζόμενο με τον οργανισμό Parent Project Muscular Dystrophy και μέλος του δικτύου TREAT-NMD, αποτελεί ένα patient report μητρώο καταγραφής και εκπαιδευτικό εργαλείο για ασθενείς με DMD, BMD, γυναίκες φορείς καθώς και τις οικογένειές τους. Η υποβολή των δεδομένων γίνεται κυρίως από τους ίδιους τους ασθενείς ή τους κηδεμόνες τους και σπανιότερα από τους παρόχους ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης (π.χ επιβλέποντες ιατρούς). Κάθε ασθενής έχει ένα μοναδικό κωδικό και ένα μοναδικό ID έτσι ώστε να διασφαλίζεται η ασφαλής πρόσβαση στα δεδομένα μόνο από τον εξουσιοδοτημένο χρήστη. Τα δεδομένα διαχειρίζονται από τον υπεύθυνο συντονιστή και ζητείται ενημέρωση στα προφίλ των χρηστών κάθε 6-12 μήνες. Επίσης, τα δεδομένα διατηρούνται σε βάση δεδομένων, η οποία ακολουθεί τους κανονισμούς HIPAA περί ευαισθησίας των προσωπικών δεδομένων [36]. Οι πληροφορίες που καλούνται οι εγγεγραμμένοι να συμπληρώσουν περιλαμβάνουν [37]:

- Πληροφορίες για το άτομο που νοσεί (όνομα, επίθετο, φύλο, ημερομηνία γέννησης κλπ)
- Στοιχεία επικοινωνίας
- Πληροφορίες για το άτομο που υποβάλει τα δεδομένα
- Φόρμες συγκατάθεσης
- Διάγνωση (ηλικία διάγνωσης, ασθένεια, ηλικία έναρξης συμπτωμάτων, συμπτώματα)
- Μυϊκή λειτουργία (κινητικότητα άνω και κάτω άκρων, χρήση αναπηρικού αμαξιδίου, περιπατητική ικανότητα)
- Κορτικοστεροειδή (χρήση στεροειδών, δόση, φάρμακο, βάρος)
- Καρδιολογική εκτίμηση (φάρμακα, πρόσφατες εξετάσεις MRI και υπέρηχου καρδιάς, αποτέλεσμα πίεσης και καρδιακών παλμών κατά την τελευταία ιατρική επίσκεψη)
- Ορθοπαιδική εκτίμηση (X-rays σπονδυλικής στήλης, κατάγματα οστών ή σπονδυλική στήλης, σκολίωση, φαρμακευτική αγωγή)
- Πνευμονολογική εκτίμηση (χρήση συσκευών υποβοήθησης αναπνοής, σπιρομετρία)
- Διαταραχές εκμάθησης και συμπεριφοράς
- Συμμετοχή σε κλινική δοκιμή, μητρώο καταγραφής ή έρευνα
- Βαθμός πόνου που αντιμετώπισε ο ασθενής κατά τη τελευταία εβδομάδα και πόσο επηρέασε τη προσωπική και κοινωνική του ζωή
- Ασφάλιση (τύπος ασφάλισης και τι καλύπτει)
- Γενετικά τεστ και οικογενειακό ιστορικό (τύπος μετάλλαξης, αποτελέσματα μυϊκής δυστροφίας, οικογενειακό ιστορικό. Είναι απαραίτητο για τη συμμετοχή στο μητρώο τα αποτελέσματα του γενετικού τεστ να εισαχθούν ή να σταλθούν μέσω email ή fax έτσι ώστε να ελεγχθεί η εγκυρότητα)

Μέχρι και τον Αύγουστο του 2011, σε έρευνα που διεξήχθη οι εγγεγραμμένοι στο μητρώο αυτό ήταν 2.285 συνολικά. Οι 1.396 εξ αυτών έχουν διαγνωστεί με μυϊκή δυστροφία Duchenne, 128 με μυϊκή δυστροφία Becker, 211 δεν είχαν ξεκάθαρη διάγνωση ή είναι γυναίκες φορείς ή έχουν μεγάλη πιθανότητα να είναι φορείς και 550 δεν είχαν καθόλου διάγνωση[38] (Σχήμα 20).



Σχήμα 20: Απεικόνιση εγγεγραμμένων ασθενών στο Duchenne Registry ανά κατηγορία.

4.3.3 European Organisation for Rare Diseases (EURORDIS)

Πρόκειται για έναν μη κυβερνητικό οργανισμό, ο οποίος έχει συσταθεί από οργανώσεις ασθενών ή ακόμα και μεμονωμένα μέλη και εκπροσωπεί 826 οργανισμούς ασθενών με σπάνιες παθήσεις σε 70 χώρες. Ανάμεσα στους οργανισμούς αυτούς βρίσκεται και η Πανελλήνια Ένωση Σπάνιων Παθήσεων (Π.Ε.ΣΠΑ), η οποία στοχεύει στη δημιουργία μιας τράπεζας πληροφοριών για την ανταλλαγή δεδομένων και στη καταγραφή ασθενών με σπάνιες παθήσεις στη χώρα μας, ώστε να μπορεί να συμμετάσχει στο δίκτυο καταγραφής **EURORDIS**. Στόχος του δικτύου είναι η βελτίωση των συνθηκών διαβίωσης των ασθενών με σπάνιες παθήσεις, η προώθηση και η διεξαγωγή ερευνών στο πεδίο αυτό, η ανάπτυξη φαρμάκων και η δικτύωση μεταξύ ασθενών ανά τον κόσμο. Για αυτό το λόγο συμμετέχει και υποστηρίζει δράσεις όπως η δημιουργία μιας Ευρωπαϊκής πλατφόρμας (European Platform for Rare Disease Registries), η οποία θα συλλέγει δεδομένα ασθενών με σπάνιες ασθένειες. Το **EPiRARE Project** συλλέγει δεδομένα, θέτει κανονισμούς και προτείνει κοινές αναφορές και χρήσιμα εργαλεία για τη δημιουργία μητρώων καταγραφής, αλλά και για τα υπάρχοντα μητρώα. Για την καλύτερη επικοινωνία έχουν σχεδιαστεί τα Common Data Elements (CDEs), που θέτουν τη βάση για την διασύνδεση των μητρώων προκειμένου να παρασχεθούν τυποποιημένα και συγκρίσιμα δεδομένα για την πλατφόρμα [39]. Το πρότυπο αυτό σύνολο στοιχείων στοχεύει να βρει εφαρμογή για όλες τις σπάνιες ασθένειες και χωρίζεται σε τρεις τομείς:

1. Ο πρώτος τομέας περιλαμβάνει πληροφορίες αναφορικά με τα προσωπικά και δημογραφικά στοιχεία του ασθενούς, τη διάγνωση του, πληροφορίες σχετικά με τις υπηρεσίες περίθαλψης που λαμβάνει από κάποιο εξειδικευμένο κέντρο ή νοσοκομειακή μονάδα και τη συμμετοχή του ή μη σε κλινικές δοκιμές ή έρευνες. Γενικά, οι πληροφορίες σε αυτόν τον τομέα είναι πληροφορίες που γνωρίζει ο ασθενής ή οι κηδεμόνες τους και έτσι δεν χρειάζεται η παρέμβαση των επιβλέποντων ιατρών για την εισαγωγή τους στο σύστημα. Αυτό το σύνολο στοιχείων είναι το ελάχιστο σύνολο δεδομένων που χρειάζεται για να χαρακτηριστεί η περίπτωση και συνιστάται ως υποχρεωτικό. Ακόμη, για την ακριβέστερη κωδικοποίηση σε παγκόσμιο επίπεδο συστήνεται η χρήση μονοσήμαντων κωδικών (EU GUID), καθώς επίσης και ο ατομικός κωδικός αναγνώρισης που αναγράφεται σε όλα τα επίσημα έγγραφα όπως παραδείγματος χάριν στη ταυτότητα ή στο διαβατήριό. Το

παγκόσμιο αναγνωριστικό GUID είναι μια τυχαία ακολουθία χαρακτήρων, η οποία είναι μοναδική για κάθε συμμετέχοντα ανεξαρτήτως σκοπού ή έρευνας [40].

2. Ο δεύτερος τομέας περιλαμβάνει γενετικά δεδομένα όπως το ιστορικό της οικογένειας, το ιστορικό και τη μέθοδο με την οποία διαγνώστηκε ο ασθενής, τη τωρινή κατάσταση υγείας του και τη συμμετοχή του ασθενούς σε βιο-τράπεζα. Επιπλέον, περιέχει πληροφορίες σχετικά με τη λήψη φαρμάκων ή θεραπειών, τη νοσηλεία του σε νοσοκομείο και τη πιθανή πραγματοποίηση κάποιας χειρουργικής επέμβασης.
3. Τέλος, ο τρίτος τομέας αποσκοπεί κυρίως στη καταγραφή δεδομένων χρήσιμων για την διεξαγωγή κοινωνικοοικονομικών μελετών όπως το μορφωτικό επίπεδο, η επαγγελματική κατάσταση και σταδιοδρομία. Μέσω ερωτηματολογίου συλλέγει σημαντικά δεδομένα για την μέτρηση της ποιότητας ζωής αυτών των ασθενών με σκοπό τη παρακολούθηση του αντικτύπου που μπορεί να έχει σε προσωπικό και κοινωνικό επίπεδο. Επιπροσθέτως, περιέχει πληροφορίες σχετικά με τη συννοσηρότητα, καταγράφει περίεργα ή ασυνήθιστα συμπτώματα και τη σοβαρότητά τους και σε περίπτωση θανάτου την αιτία καθώς και την ημερομηνία.

4.3.4 Rare Diseases Registry Program (πρώην Global Rare Diseases Registry Data Repository (GRDR))

Το πρόγραμμα [Rare Diseases Registry](#) ξεκίνησε το 2012 με συνεργασία διαφόρων διεθνών οργανισμών, όπως The Office of Rare Diseases Research (ORDR), National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS) κ.α., με σκοπό την παροχή συμβουλών και εργαλείων για την κατασκευή αλλά και την διατήρηση μητρώων καταγραφής. Επιδιώκει τη δημιουργία μιας πηγής πληροφοριών για ασθενείς με σπάνια νοσήματα έτσι ώστε να διευκολυνθεί η διεξαγωγή συγκριτικών ερευνών, η ανάλυση δεδομένων σε πολλές διαταραχές καθώς και κλινικών δοκιμών για την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων. Για να επιτευχθούν οι στόχοι αυτοί, η ομάδα που εργάζεται στο πρόγραμμα προσπαθεί να προσδιορίσει και να αναπτύξει ένα πρότυπο σύνολο δεδομένων (CDEs) και πρακτικών διαμοιρασμού τους, έτσι ώστε να είναι χρήσιμα και ευρέως διαθέσιμα σε ολόκληρη την κοινότητα μητρώων σπάνιων ασθενειών. Συνολικά διαθέτει 75 πεδία, από τα οποία τα 41 είναι υποχρεωτικά και χωρίζονται σε δέκα κατηγορίες [41]:

1. Πληροφορίες διαχείρισης, περιέχει τα ID του εγγραφόμενου και την ημερομηνία εγγραφής, τα οποία δημιουργούνται από το σύστημα
2. Ανθρωπομετρικά στοιχεία, πληροφορίες σχετικά με το βάρος και το ύψος του συμμετέχοντα και την ηλικία μέτρησής τους
3. Συμμετοχή σε κλινικές έρευνες και βιολογικά δείγματα, ο συμμετέχων συμπληρώνει εάν συμμετέχει σε κάποια έρευνα ή αν μελλοντικά θα ήθελε να συμμετέχει και εάν έχει δώσει κάποιο δείγμα του σε βιοτράπεζα και αν είναι διατεθειμένος στο μέλλον να δώσει
4. Πληροφορίες επικοινωνίας, προτιμήσεις επικοινωνίας του συμμετέχοντα (νοηματική, γραπτή ή ομιλούμενη γλώσσα) και μέσο επικοινωνίας (κινητό, τηλέφωνο, γραπτό μήνυμα, e-mail)
5. Τρέχουσες πληροφορίες επικοινωνίας, περιέχει γενικές πληροφορίες όπως το ονοματεπώνυμο του συμμετέχοντα ή του ατόμου που εγγράφει τον ασθενή, την διεύθυνση και τα τηλέφωνα επικοινωνίας
6. Διάγνωση, πληροφορίες σχετικά με το πώς έγινε η διάγνωση, την ηλικία που διαγνώστηκε ο ασθενής και έναρξης συμπτωμάτων και το αποτέλεσμα της
7. Οικογενειακό ιστορικό, στοιχεία αναφορικά με το τρόπο γέννησης του ασθενούς, τον αριθμό ατόμων της οικογένειας, βάρος ύψος κατά τη γέννηση και εάν υπάρχει άλλο άτομο στην οικογένεια που νοσεί
8. Φαρμακευτική αγωγή και υπηρεσίας υγείας, περιέχονται πληροφορίες σχετικά με τα φάρμακα που χορηγούνται στον ασθενή, με βοηθητικές συσκευές που τυχόν χρησιμοποιεί, με την εισαγωγή του ασθενούς σε νοσοκομείο και σχετικά με χειρουργικές επεμβάσεις που έχει κάνει
9. Αναφορά αποτελεσμάτων ασθενούς, πρόκειται για ερωτηματολόγιο σχετικά με τη γενικότερη εικόνα του ασθενούς, δηλαδή με το πόσο συχνά ο ασθενής αισθάνεται κόπωση ή πόνο, εάν ασκείται ή εάν είναι καταθλιπτικός
10. Δημογραφικά και κοινωνικά στοιχεία, μεταξύ άλλων αυτή η κατηγορία περιέχει πληροφορίες για το κοινωνικό και εκπαιδευτικό υπόβαθρο τόσο του ασθενούς όσο και των γονέων του, την εθνικότητα και υπηκοότητα, το οικογενειακό εισόδημα κ.α.

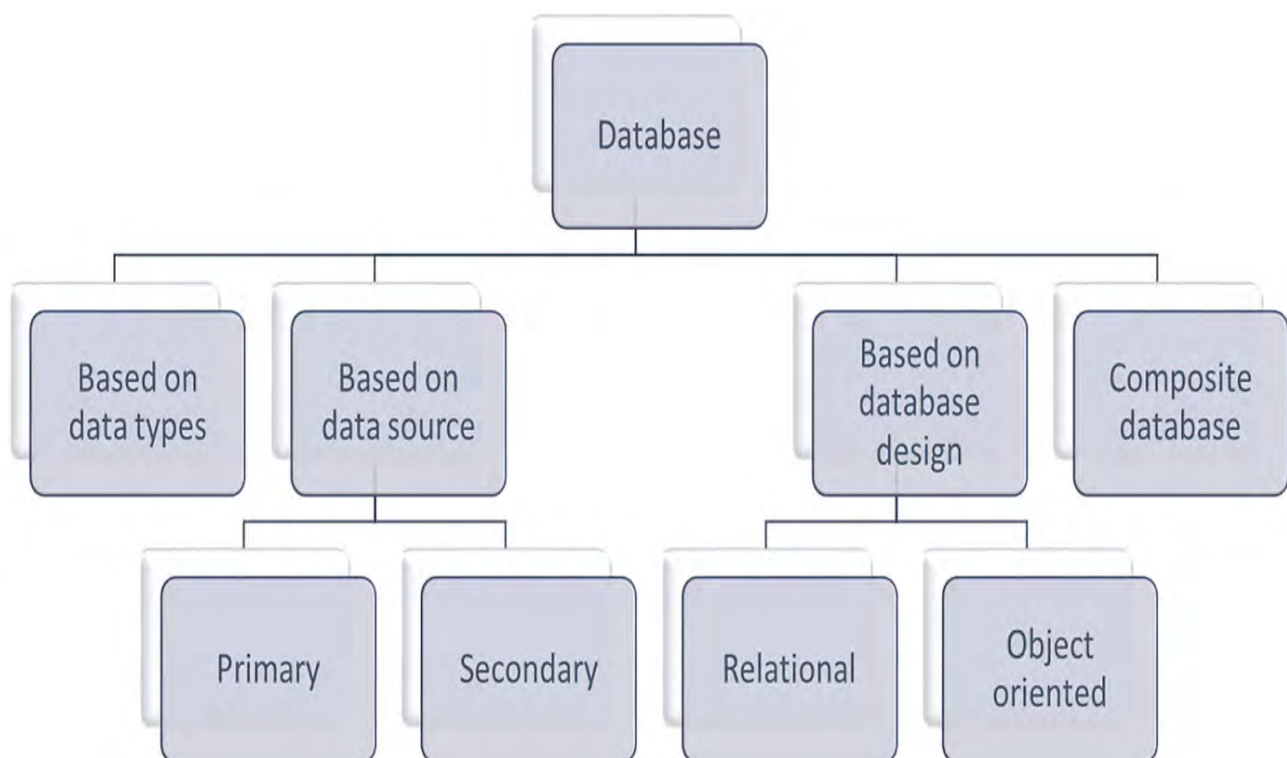
5 Βάσεις δεδομένων βιολογικού ενδιαφέροντος στο πεδίο των σπάνιων ασθενειών.

5.1 Εισαγωγή

Ο μεγάλος όγκος βιολογικών δεδομένων που προκύπτει από εργαστηριακές και κλινικές έρευνες ή case studies, καθώς και η συσσώρευσή τους αποτελούν πρόκληση για τους βιο-επιστήμονες. Η ανάγκη μελέτης και η τεχνολογική ανάπτυξη των τελευταίων δεκαετιών συνέβαλε στη δημιουργία βιολογικών βάσεων δεδομένων. Λειτουργούν ως "άποθήκες", όπου τα δεδομένα συγκεντρώνονται και αρχειοθετούνται με κατάλληλη μορφή έτσι ώστε να είναι αναγνωρίσιμα και επεξεργάσιμα από τους ηλεκτρονικούς υπολογιστές και να είναι δυνατή η διεξαγωγή αναζητήσεων [42]. Κατα κύριο λόγο οι βιολογικές βάσεις δεδομένων είναι διαθέσιμες μέσω του διαδικτύου και επιτρέπεται η ελεύθερη περιήγηση στα δεδομένα με απώτερο σκοπό την προαγωγή και διεξαγωγή ερευνών. Γενικά, οι βάσεις δεδομένων αποτελούν αρωγό της έρευνας, καθώς μετατρέπουν την πληροφορία σε γνώση. Τα δεδομένα που περιέχονται ποικίλλουν, έτσι μπορούμε να βρούμε πληροφορίες για νουκλεοτιδικές και πρωτεϊνικές ακολουθίες, τη δομή πρωτεϊνών, γονίδια και γονιδιακές εκφράσεις, ασθένειες καθώς και βιβλιογραφία [43]. Σε αυτό το κεφάλαιο δίνεται μια σφαιρική εικόνα των βιολογικών βάσεων δεδομένων που υπάρχουν. Επίσης, μελετώνται βάσεις δεδομένων που έχουν δημιουργηθεί συγκεκριμένα για σπάνιες παθήσεις και στη περίπτωση μας για μυϊκές δυστροφίες Duchenne/Becker. Οι βάσεις αυτές είναι χρήσιμα εργαλεία διότι περιέχουν σημαντικές πληροφορίες για την ασθένεια, συμβάλλουν στην εξαγωγή συμπερασμάτων και στατιστικών στοιχείων για την παθογένεση και συμβάλλουν στην διεξαγωγή ερευνών.

5.2 Τύποι βιολογικών βάσεων

Οι βιολογικές βάσεις δεδομένων μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ανάλογα με τον τύπο δεδομένων που συγκεντρώνουν, με την αρχιτεκτονική τους και τα τεχνικά τους χαρακτηριστικά, τον τρόπο εισαγωγής τους, καθώς και ανάλογα με τον οργανισμό που αναλαμβάνει τη δημιουργία και την συντήρηση της βάσης (Σχήμα 21).



Σχήμα 21: Ταξινόμηση βιολογικών βάσεων δεδομένων σύμφωνα με τον σκοπό που εξυπηρετούν.

Βιολογικές βάσεις δεδομένων βασισμένες σε τύπους δεδομένων

Σε αυτή την κατηγορία υπάγονται οι εξής βάσεις δεδομένων [44]:

- Βάσεις δεδομένων νουκλεοτιδικών ακολουθιών (GenBank, European Molecular Biology Laboratory (EMBL), DNA Data Bank of Japan (DDBJ))
- Βάσεις δεδομένων πρωτεϊνικών ακολουθιών (Protein Information Resource, UniProt)
- Βάσεις δεδομένων τρισδιάστατων βιολογικών δομών (PDB (Protein Data Bank), MMDB (Molecular Modeling Database), VAST (Vector Alignment Search Tool))
- Βάσεις δεδομένων βιβλιογραφίας (PubMed, MEDLINE, OMIM)
- Βάσεις δεδομένων μεταβολικών οδών, που εξυπηρετούν για την καλύτερη κατανόηση των βιοχημικών αλληλεπιδράσεων καθώς και του δικτύου των χημικών αντιδράσεων (KEGG PATHWAY Database, MANET database)
- Χημικές βάσεις δεδομένων (Chemical Entities of Biological Interest (ChEBI), PubChem, Zinc)
- Ενζυμικές βάσεις δεδομένων (ExPASy, BRENDA)
- Βάσεις δεδομένων ασθενειών, οι οποίες περιέχουν πληροφορίες για την ασθένεια, τα συμπτώματα κ.α. (OMIM, OMIA)
- Βάσεις δεδομένων οικογενειών πρωτεϊνών, με πληροφορίες αναφορικά με την ταξινόμηση των πρωτεϊνών σε οικογένειες (The Structural Classification of Proteins (SCOP), Class, architecture, topology, and homologous superfamily (CATH))
- Γονιδιωματικές βάσεις δεδομένων, περιέχουν το γονιδίωμα από διάφορα είδη (Genome Databases at the National Center for Biotechnology Information (Index), Genome Databases at the National Center for Biotechnology Information (Entrez))

Βιολογικές βάσεις δεδομένων βασισμένες στην μορφή της πληροφορίας

Ανάλογα με την μορφή και τον τρόπο που τα δεδομένα εισάγονται στη βάση, τον έλεγχο και την επικαιροποίησή τους, χωρίζονται σε δύο κατηγορίες [45]:

1. Πρωτογενείς βάσεις, όπου τα δεδομένα που εισάγονται από τους ίδιους τους ερευνητές, αναπαριστούν πειραματικά αποτελέσματα και δεν έχουν υποστεί επεξεργασία π.χ GenBank. Σε αυτήν την κατηγορία ανήκουν:
 - Βάσεις δεδομένων ακολουθιών νουκλεοτιδικών ακολουθιών
 - Βάσεις δεδομένων ακολουθιών πρωτεϊνικών ακολουθιών
 - Βάσεις δεδομένων τρισδιάστατων βιολογικών δομών
 - Βάσεις δεδομένων γονιδιακής έκφρασης
 - Βάσεις δεδομένων γενετικής ποικιλομορφίας
 - Βάσεις δεδομένων βιβλιογραφίας
2. Δευτερογενείς βάσεις, όπου τα εισαγόμενα δεδομένα προκύπτουν έπειτα από ανάλυση και επεξεργασία των πρωτογενών δεδομένων (π.χ Swiss-Prot) και εισάγονται από βάσεις με επεξεργασμένες εγγραφές. Σε αυτήν την κατηγορία ανήκουν:
 - Βάσεις δεδομένων οικογενειών πρωτεϊνών
 - Εξειδικευμένες βάσεις δεδομένων

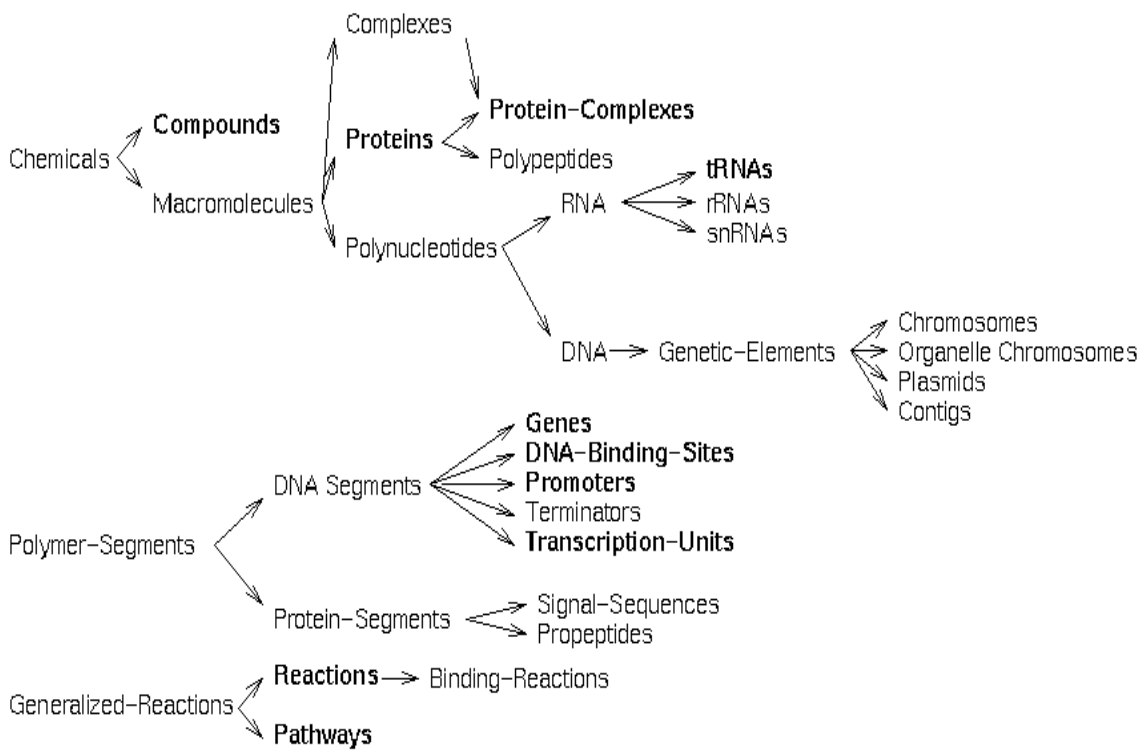
Σύνθετες βάσεις δεδομένων

Πρόκειται για συνδυασμό διάφορων πρωτογενών βάσεων δεδομένων, που εξαλείφουν την ανάγκη για ξεχωριστή αναζήτηση των ίδιων δεδομένων σε ξεχωριστές βάσεις. Κάθε σύνθετη βάση έχει τους δικούς της αλγόριθμους αναζήτησης και δομές δεδομένων. Τυπικό παράδειγμα αποτελεί η βάση δεδομένων NCBI, η οποία διασυνδέεται με πληθώρα βάσεων, όπως για παράδειγμα νουκλεοτιδικών και πρωτεϊνικών αλλά και με τη βάση δεδομένων OMIM, η οποία περιέχει πληροφορίες για πρωτεΐνες που σχετίζονται με γενετικές διαταραχές, παρέχοντας δωρεάν πρόσβαση σε ερευνητές [46].

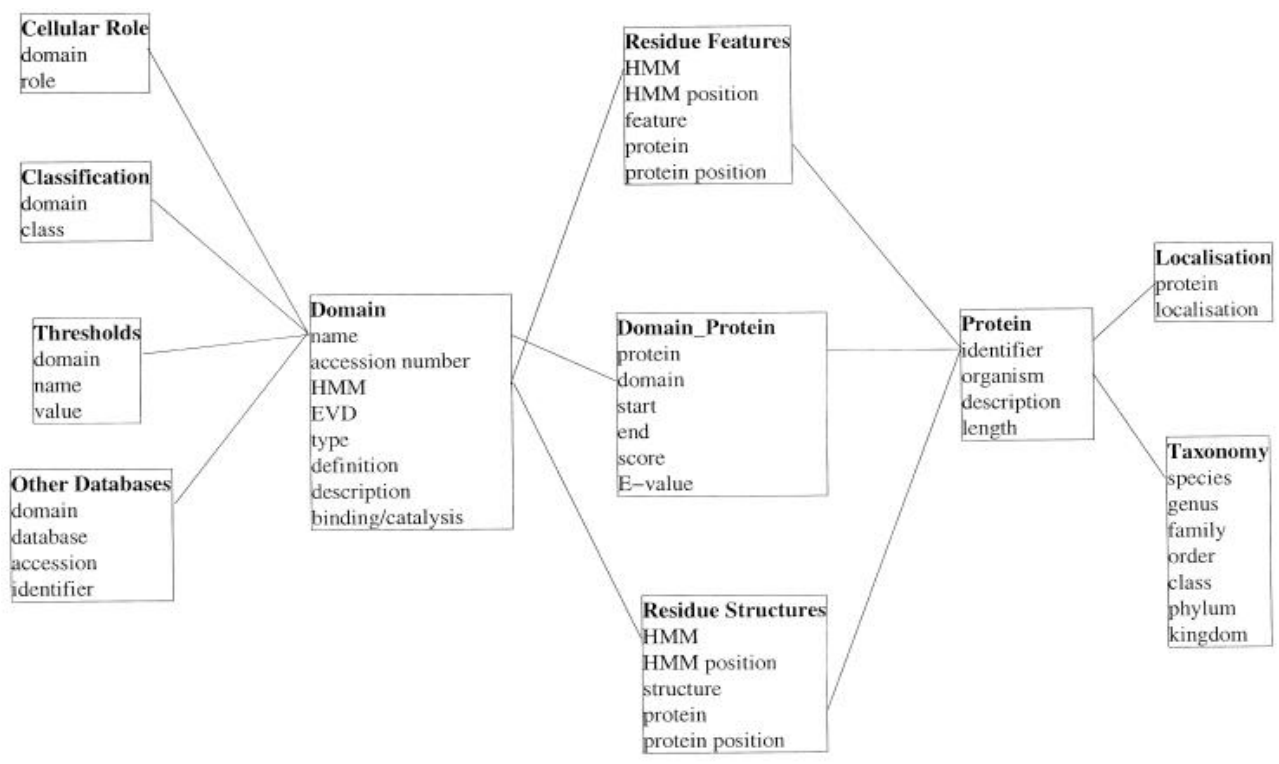
Βάσεις δεδομένων βασισμένες στο σχεδιασμό τους

Οι βάσεις δεδομένων ταξινομούνται με βάση την δομή τους ως:

- Αντικειμενοστραφείς βάσεις δεδομένων (OODBMS). Αυτό το μοντέλο δεδομένων ορίζεται από σύνολα αντικειμένων. Κάθε αντικείμενο αποτελεί μια οντότητα του πραγματικού κόσμου και αποτελείται από γνωρίσματα/χαρακτηριστικά και μεθόδους. Το σύνολο των τιμών των χαρακτηριστικών ονομάζεται κατάσταση του αντικειμένου, ενώ το σύνολο των μεθόδων ονομάζεται συμπεριφορά. Αντικείμενα με ίδια γνωρίσματα και μεθόδους σχηματίζουν μια κλάση αντικειμένων. Η διάκριση μεταξύ αντικειμένων γίνεται χρησιμοποιώντας ένα μοναδικό ID για κάθε αντικείμενο, το οποίο λειτουργεί και σαν δείκτης [46]. Παράδειγμα τέτοιας βάσης είναι η **EcoCyc** βάση δεδομένων, η οποία περιγράφει το γονιδίωμα και τον βιοχημικό μηχανισμό του βακτηριδίου *Escherichia coli* (Σχήμα 22).
- Σχεσιακές βάσεις δεδομένων (RDBMS). Αποτελεί το πιο διαδεδομένο μοντέλο δεδομένων και ορίζεται ως η συλλογή σχέσεων ή πινάκων. Τα δεδομένα οργανώνονται σε μορφή πίνακα, όπου κάθε σειρά (πλειάδα) περιέχει μια εγγραφή και κάθε στήλη ένα συγκεκριμένο χαρακτηριστικό της εγγραφής αυτής. Κάθε γραμμή του πίνακα παριστάνει μια σχέση ανάμεσα από ένα σύνολο τιμών και πρέπει να περιέχει ένα κλειδί, το οποίο είναι το γνώριμα που χαρακτηρίζει μοναδικά μια πλειάδα (πρωτεύον κλειδί). Το σχήμα της βάσης είναι η δομή της βάσης, η οποία συλλέγει τύπους δεδομένων, σχέσεις και περιορισμούς δεδομένων (περιορισμός κλειδιού, περιορισμός ακεραιότητας, δομικοί περιορισμοί) [47]. Παράδειγμα βιολογικής βάσης που χρησιμοποιεί το σχεσιακό μοντέλο είναι η πρωτεϊνική βάση δεδομένων **Simple Modular Architecture Research Tool (SMART)** (Σχήμα 23).



Σχήμα 22: Σχήμα των κύριων αντικειμένων που υπάρχουν στη βάση δεδομένων. Τα βέλη υποδηλώνουν τη εξειδίκευσης-γενίκευσης.



Σχήμα 23: Σχήμα των κύριων αντικειμένων που υπάρχουν στη βάση δεδομένων. Τα βέλη υποδηλώνουν τη εξειδίκευσης-γενίκευσης.

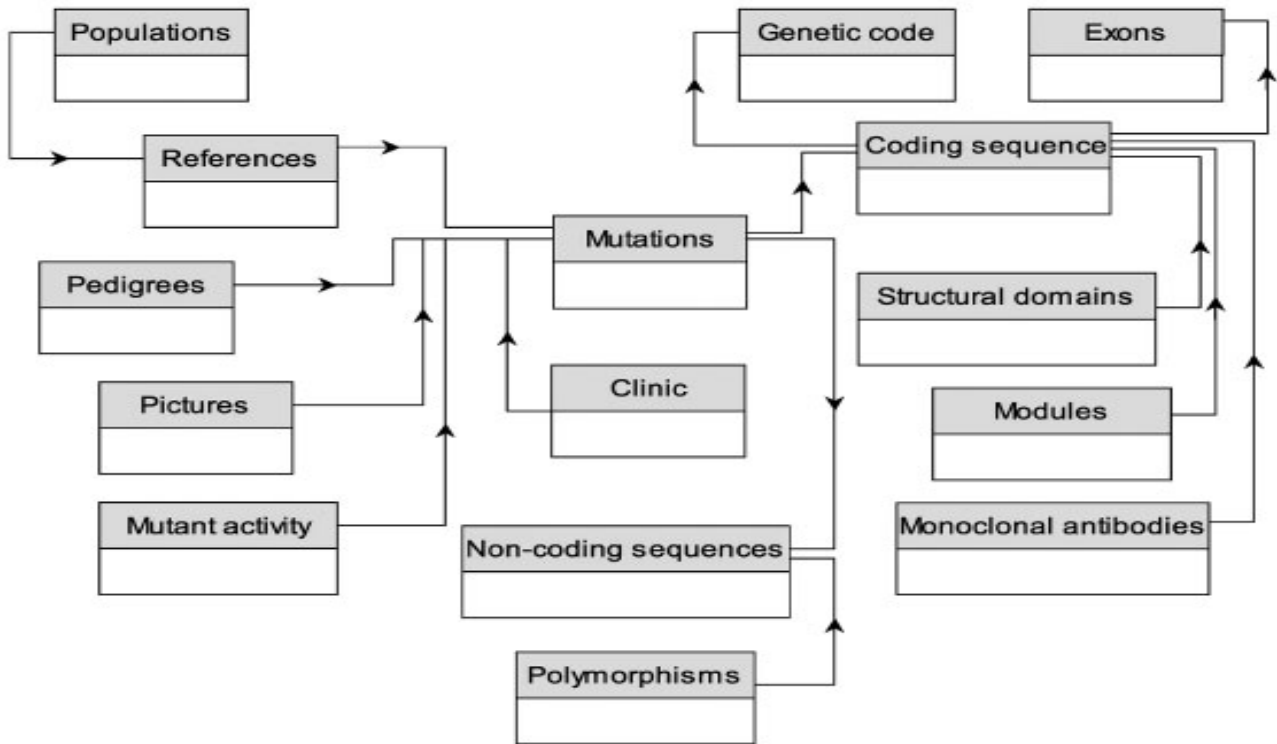
5.3 Βάσεις και Σχήματα Βάσεων για σπάνιες ασθένειες: Μελέτη περίπτωσης για Duchenne/Becker

5.3.1 Η βάση δεδομένων UMD TREAT-NMD DMD

Η βάση **UMD TREAT-NMD DMD** δημιουργήθηκε σε μια παγκόσμια προσπάθεια να παρασχεθούν όλες οι χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με τις μεταλλάξεις του γονιδίου δυστροφίνης, που έχουν αναγνωριστεί σε ασθενείς με μυϊκές δυστροφίες (Πίνακας 11). Περιέχει δεδομένα που έχουν συλλεχθεί από τουλάχιστον 30 εθνικές καταγραφές, συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας. Ακόμη, παρέχει πληροφορίες για την γονιδιακή έκφραση της δυστροφίνης, όλη την κωδική αλληλουχία της μεταγραφής, τη δομή της πρωτεΐνης, τη κλινική έκφραση, βιβλιογραφία και θεραπευτικές προσεγγίσεις. Η βάση έχει σχεδιαστεί χρησιμοποιώντας το λογισμικό Universal Mutation Database®, το οποίο λειτουργεί ως εργαλείο για την κατασκευή locus specific βάσεων δεδομένων, όπως επίσης και εργαλείων ανάλυσης μεταλλάξεων. Χρησιμοποιεί τη γλώσσα προγραμματισμού 4th Dimension και το σχεσιακό μοντέλο δεδομένων (Σχήμα 24) [48]. Στη βάση υπάρχει η δυνατότητα αναζήτησης όλων των μεταλλάξεων που έχουν καταχωρηθεί ανά εξόνιο (Σχήμα 25), αλλά και η σύνθετη αναζήτηση βάσει κριτηρίων (Σχήμα 26). Πραγματοποιώντας τη σύνθετη αναζήτηση 'Sample ID contains 'GR'' και βρέθηκαν 42 ελληνικές εγγραφές (Σχήμα 27). Η στήλη UMD ID περιέχει ένα μοναδικό κωδικό για κάθε εγγραφή και η στήλη Sample id, η οποία έχει παραληφθεί, συμπληρώνεται βάσει κριτηρίων όπως το φύλο ή την γεωγραφική τοποθεσία του ασθενούς (π.χ —MD_GR#13). Οι στήλες Variaton name cDNA level και protein level δημιουργούνται αυτόματα από το λογισμικό όταν εισαχθεί σε αυτό το μεταλλαγμένο κωδικόνιο. Η Type of Mutation επεξηγεί τι τύπος μετάλλαξης λαμβάνει χώρα (Fr.=Frameshift, inF=in Frame, Ts=Transition, Tv=Transversion). Εν συνεχεία, στη στήλη Mutational Event διαφαίνεται το που σταματάει η αλλαγή στην νουκλεοτιδική αλυσίδα, ενώ στην Rearrangement το είδος της μετάλλαξης (διαγραφή, διπλασιασμός, αντικατάσταση βάσης κ.α). Στην στήλη Exon βρίσκονται τα εξόνια που περιέχουν τις εκάστοτε μεταλλάξεις και τέλος, η στήλη #Records περιέχει τον αριθμό των ίδιων καταγραφόμενων μεταλλάξεων σε διάφορους ασθενείς.

Πίνακας 11: Αριθμός μεταλλάξεων στην βάση δεδομένων UMD.

Συνολικά	7150
Μεγάλες μεταλλάξεις βλάβης	5685
Μεγάλες διαγραφές (>=1 εξόνιο)	4897
Μεγάλοι διπλασιασμοί (>=1 εξόνιο)	788
Μικρές μεταλλάξεις βλάβης	1443
Μικρές διαγραφές (<1 εξόνιο)	355
Μικρές εισαγωγές (<1 εξόνιο)	132
Μεταλλάξεις στις θέσεις ματίσματος (<10bp)	199
Σημειακές μεταλλάξεις	757
Nonsense μεταλλάξεις	726
Σιωπηλές μεταλλάξεις	31
Mid-intronic βλάβες	22



Σχήμα 24: Το σχεσιακό μοντέλο της βάσης.

Mutations by exon
 This option displays the phasing of the 79 exons of the DMD gene. You can have access to small rearrangements localized within one exon as well as large rearrangements that include this exon by a simple click on the exon of interest.

Σχήμα 25: Αναζήτηση μεταλλάξεων του γονιδίου της δυστροφίνης ανά εξόνιο.

Please restrict your query using criteria below :

Patient data

- Sample ID
 - contains
- Gender
 - Male Female
- Transmission
 - De novo
- Mutation status
 - Hemizygous Heterozygous
- Patient status
 - Proband Relative
- Phenotypic group
 - DMD
 - BMD
 - IMD
 - DCM
 - Symptomatic carrier
 - Asymptomatic male

Molecular data

- Mutation type
 - Large deletions Large duplications Small lesions
- Nucleotide
 - is equal to
- AA position
 - is equal to
- Exon
 - From exon to exon
- CpG
 - Yes No
- Structure
 -

Muscular biopsy data

Σχήμα 26: Σύνθετη αναζήτηση βάσει κριτηρίων. Μπορούμε να αναζητήσουμε μεταλλάξεις ανάλογα με τον φαινότυπο, την μετάλλαξη, το φύλο του ασθενούς, ανάμεσα σε συγκεκριμένα εξόνια, τα δεδομένα της μυϊκής βιοψίας κ.α.

UMD ID	Variation name (cDNA level)	Variation name (protein level)	Type of mutation	Mutational event	Rearrangement	Exon	#records
9817	c.94_7309dup	p.Ser2437PhefsX7	Fr.	Stop at 2443	Large rearrangement Duplication from exon 3-50	50-51	1
9821, 9819	c.187_1602del	p.Pro63_Lys534del	InF	In frame del	Large rearrangement Deletion from exon 4-13	4	2
9763	c.358_530del	p.Val120AlafsX5	Fr.	Stop at 124	Large rearrangement Deletion from exon 6-6	6	1
9779	c.531_649dup	p.Asp217GlyfsX31	Fr.	Stop at 247	Large rearrangement Duplication from exon 7-7	7to8	1
9739	c.650_2168dup	p.Leu724CysfsX2	Fr.	Stop at 725	Large rearrangement Duplication from exon 8-17	17-18	1
9741	c.1332_1482del	p.Asn444LysfsX7	Fr.	Stop at 450	Large rearrangement Deletion from exon 12-12	11-12	1
9769	c.2169_4233dup	p.Lys1412ValfsX4	Fr.	Stop at 1415	Large rearrangement Duplication from exon 18-30	31	1
9781	c.4363dup	p.Ser1455PhefsX14	Fr.	Stop at 1468	Small rearrangement	32	1
9751	c.5923_6438del	p.His1975_Lys2146del	InF	In frame del	Large rearrangement Deletion from exon 42-44	42	1
9791	c.6291_6438del	p.Arg2098AsnfsX16	Fr.	Stop at 2113	Large rearrangement Deletion from exon 44-44	43-44	1
9795	c.6439_6912del	p.Glu2147_Lys2304del	InF	In frame del	Large rearrangement Deletion from exon 45-47	45	1
9793, 9761, 9733	c.6439_7309del	p.Glu2147LeufsX9	Fr.	Stop at 2155	Large rearrangement Deletion from exon 45-50	45	3
9807, 9805	c.6439_7660del	p.Glu2147LeufsX22	Fr.	Stop at 2168	Large rearrangement Deletion from exon 45-52	45	2
9757	c.6615_7309del	p.Arg2205SerfsX16	Fr.	Stop at 2220	Large rearrangement Deletion from exon 46-50	45-46	1
9787, 9755	c.6615_7660del	p.Arg2205SerfsX2	Fr.	Stop at 2206	Large rearrangement Deletion from exon 46-52	45-46	2
9813	c.6763_7309del	p.Val2257LeufsX7	Fr.	Stop at 2263	Large rearrangement Deletion from exon 47-50	47	1
9825	c.6763_7542del	p.Leu2255_Lys2514del	InF	In frame del	Large rearrangement Deletion from exon 47-51	47	1
9747	c.6763_7660del	p.Leu2256LysfsX21	Fr.	Stop at 2276	Large rearrangement Deletion from exon 47-52	47	1
9801,9767,9765	c.6913_7309del	p.Val2305LeufsX9	Fr.	Stop at 2313	Large rearrangement Deletion from exon 48-50	48	3
9759	c.6913_7660del	p.Val2305LeufsX22	Fr.	Stop at 2326	Large rearrangement Deletion from exon 48-52	48	1
9745	c.7099_9224dup	p.Asn3075LysfsX5	Fr.	Stop at 3079	Large rearrangement Duplication from exon 49-62	62-63	1
9799	c.7201_7309del	p.Arg2401LeufsX9	Fr.	Stop at 2409	Large rearrangement Deletion from exon 50-50	50	1
9789	c.7201_7660del	p.Arg2401LeufsX22	Fr.	Stop at 2422	Large rearrangement Deletion from exon 50-52	50	1
9823	c.7310_7872del	p.Pro2438ValfsX17	Fr.	Stop at 2454	Large rearrangement Deletion from exon 51-53	50-51	1
9809	c.7310_8217del	p.Ser2437X	Fr.	Stop at 2437	Large rearrangement Deletion from exon 51-55	50-51	1
9749	c.8938_9224del	p.Ala2980ProfsX22	Fr.	Stop at 3001	Large rearrangement Deletion from exon 60-62	60	1
9797	c.2655_2668del	p.Gln886LysfsX29	Fr.	Stop at 914	Small rearrangement	21	1
9803	c.2755A>T	p.Lys919X	Tv	A->T	Small rearrangement	21	1
9771	c.2758C>T	p.Gln920X	Ts	C->T	Small rearrangement	21	1
9743	c.2929C>T	p.Gln977X	Ts	C->T	Small rearrangement	22	1
9783	c.3149delT	p.Leu1050ProfsX11	Fr.	Stop at 1060	Small rearrangement	23	1
9737	c.3622C>T	p.Gln1208X	Ts	C->T	Small rearrangement	27	1
9811	c.4198A>T	p.Lys1400X	Tv	A->T	Small rearrangement	30	1
9777,9775	c.6057delT	p.Asn2019LysfsX20	Fr.	Stop at 2038	Small rearrangement	42	2

Σχήμα 27: Εγγραφές ελληνικών μεταλλάξεων

5.3.2 Η βάση δεδομένων Leiden Duchenne Muscular Dystrophy Mutation

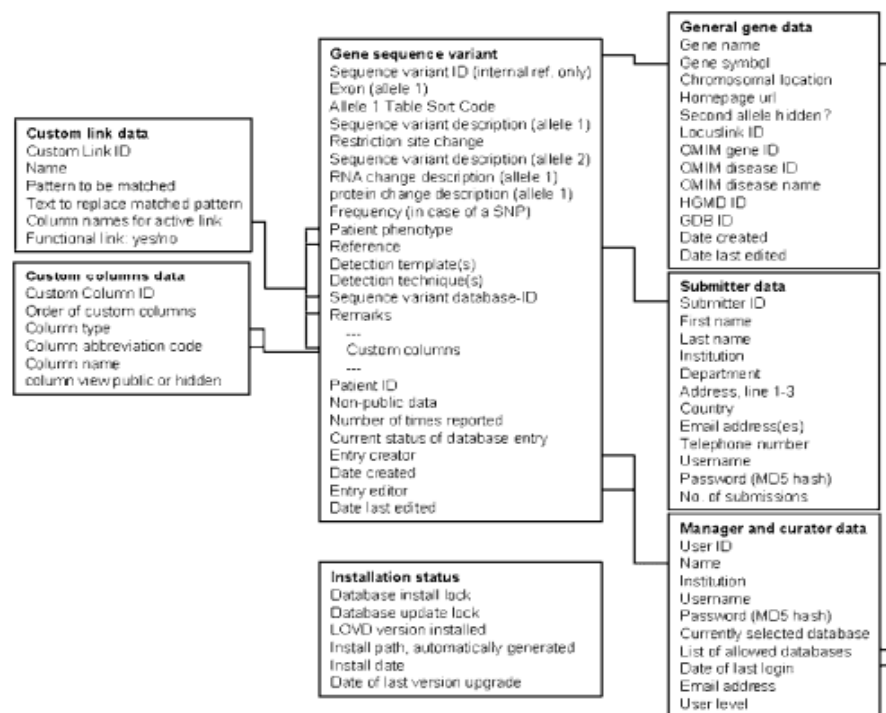
Πρόκειται για μια βάση δεδομένων ανοιχτής πρόσβασης, η οποία σχεδιάστηκε χρησιμοποιώντας το λογισμικό LOVD και σύμφωνα με τις συστάσεις της εταιρίας Human Genome Variation Society. Αναπτύχθηκε προσεγγίζοντας την ιδέα για την εύκολη κατασκευή και διατήρηση μιας βάσης δεδομένων βασισμένης σε παραλλαγές της γονιδιακής ακολουθίας. Πρόκειται για μια web-based βάση που ακολουθεί τον σχεσιακό σχεδιασμό (Σχήμα 29) και χρησιμοποιεί PHP και MySQL λογισμικό ανοιχτού κώδικα μόνο [49]. Επικεντρώνεται στη συλλογή και εμφάνιση των παραλλαγμένων ακολουθιών DNA, αλλά και την αποθήκευση κλινικών δεδομένων. Όλες οι μεταλλάξεις που έχουν καταγραφεί στη βιβλιογραφία είναι αποθηκευμένες στην βάση δεδομένων και αποτελούν ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα της μεταλλακτικής ποικιλομορφίας του γονιδίου της δυστροφίνης [50]. Κάνοντας αναζήτηση στην βάση **LOVD-DMD** ανάμεσα σε όλες τις εγγραφές με κριτήριο την γεωγραφική περιοχή, παίρνουμε σαν αποτέλεσμα 248 ελληνικές καταχωρήσεις. Συνεχίζοντας περαιτέρω, και αυτή τη φορά με κριτήριο τον πληθυσμό (greek ή greece) προκύπτουν 4 εγγραφές με πλήρη περιγραφή της μετάλλαξης. Όλοι οι ασθενείς που μελετήθηκαν ήταν γένους αρσενικού, για την ανίχνευση της μετάλλαξης χρησιμοποιήθηκε γενωμικό DNA και έχουν κατοχωρηθεί από τον Δρ. Χριστόφορο Κονιάλη. Η πρώτη στήλη υποδηλώνει την επίδραση που έχει η μετάλλαξη στην παραγωγή και στην λειτουργία της πρωτεΐνης, με '+' υποδηλώνεται ότι επηρεάζεται. Η στήλη Exon χαρακτηρίζει σε ποια εξόνια έχει βρεθεί η αλλαγή, η στήλη DNA change (cDNA) περιγράφει την αλλαγή στην κωδική αλυσίδα DNA σύμφωνα τις συστάσεις ονοματολογίας που έχουν οριστεί από την HGVS, η στήλη ClassClinical περιγράφει την κλινική έκφραση της μετάλλαξης που συμβαίνει. Η στήλη RNA change και Protein καθορίζει την αλλαγή σε επίπεδο RNA και πρωτεΐνης αντίστοιχα. Τέλος, η στήλη Allele υποδηλώνει σε ποιο αλληλόμορφο βρέθηκε η μετάλλαξη και η στήλη DNA change (genomic) περιγράφει την μετάλλαξη στο γονδίωμα (Σχήμα 28).

3 entries on 1 page. Showing entries 1 - 3.

250 per page Legend

Effect	Exon	DNA change (cDNA)	ClassClinical	RNA change	Protein	Allele	DNA change (genomic) (hg19)
+/.	2i_29i	c.(93+1_94-1)_(4071+1_4072-1)dup	-	r.(94_4071dup)	p.(dup?)	Unknown	g.(32430031_32456357)_(32867938_33038255)dup
+/.	7i_29i	c.(649+1_650-1)_(4071+1_4072-1)dup	-	r.(650_4071dup)	p.(fs*)	Maternal (inferred)	g.(32430031_32456357)_(32717411_32827609)dup
+/.	42i_74i	c.[(6117+1_6118-1)_(6613+1_6614-1);(8217+1_8218-1)_(10553+1_10554-1)]dup	-	r.?	p.?	Maternal (confirmed)	g.?

Σχήμα 28: Παράδειγμα εγγραφών στην βάση LOVD-DMD.



Σχήμα 29: Στιγμιότυπο της βάσης LOVD-DMD. Ο πίνακας Gene Sequence Variant περιέχει τις περισσότερες πληροφορίες που υπάρχουν στη βάση δεδομένων.

6 Πρόταση/Υλοποίηση βάσης δεδομένων για χρήση ηλεκτρονικού φακέλου

6.1 Εισαγωγή

Έχοντας περιγράψει και μελετήσει τα μητρώα καταγραφής, τις βάσεις δεδομένων και τα εργαλεία ανοιχτού κώδικα ηλεκτρονικών ιατρικών αρχείων στο πεδίο των σπάνιων ασθενειών και συγκεκριμένα για τις μυϊκές δυστροφίες DMD/BMD, προχωρήσαμε στην πιλοτική υλοποίηση μια βάσης δεδομένων για χρήση ιατρικού φακέλου. Σημαντική βοήθεια και υποστήριξη μας παρείχε το σωματείο MDA Hellas, δίνοντας μας κατευθυντήριες οδηγίες και συμβουλές για το τι θα ήταν ωφέλιμο να περιέχει ο ηλεκτρονικός φάκελος, αλλά και την άδεια να μελετήσουμε τα μεταδεδομένα των hard copies της μονάδας που εξυπηρετεί τους ασθενείς με νευρομυϊκά νοσήματα, στο Νοσοκομείο Παίδων “Η Αγία Σοφία”. Η σχεδίασή του βασίστηκε στις ανάγκες τόσο του σωματείου όσο και της μονάδας για την καλύτερη ποιότητα των παρεχόμενων υπηρεσιών, της καλύτερης εξυπηρέτησης των ασθενών και της μείωσης του φόρτου εργασίας. Οι χειρόγραφες σημειώσεις πολλές φορές είναι δυσανάγνωστες ή ημιτελείς με αποτέλεσμα να χάνονται σημαντικές πληροφορίες. Στόχος αυτού του κεφαλαίου είναι να περιγράψει την πρόταση και τις διαδικασίες υλοποίησης της βάσης δεδομένων. Το πρώτο βήμα του σχεδιασμού ήταν να καθορίσουμε τον σκοπό και τα πεδία του ηλεκτρονικού φακέλου. Ύστερα, δημιουργήθηκε το διάγραμμα οντοτήτων συσχετίσεων βάσει των πεδίων που καθορίστηκαν στο πρώτο βήμα. Τέλος, η υλοποίηση έγινε χρησιμοποιώντας το εργαλείο MySQL Workbench και phpMyAdmin για την σύνδεση στο localhost όπου και διατηρείται η βάση.

6.2 Πεδία ηλεκτρονικού φακέλου ασθενούς

Τα πεδία καθορίστηκαν ύστερα από σκέψη και συζητήσεις με τους ειδικούς, για να εξυπηρετούν τους ασθενείς και τους ανθρώπους που θα χρησιμοποιήσουν μελλοντικά τον ηλεκτρονικό φάκελο με τον καλύτερο δυνατό τρόπο. Αυτά περιγράφουν επαρκώς τόσο τα δημογραφικά στοιχεία του ασθενούς όσο και την ασθένεια από την οποία πάσχει, καθώς επίσης και το οικογενειακό ιστορικό του. Παρέχει πληροφορίες για πληθώρα εξετάσεων και ειδικοτήτων, όπως επίσης αναγκαίες πληροφορίες για την δημιουργία ενός εθνικού μητρώου καταγραφής. Η αρχική σχεδίαση περιλαμβάνει 24 κατηγορίες, οι οποίες αναλύονται παρακάτω:

1. Δημογραφικά στοιχεία. Περιλαμβάνονται όλες οι γενικές πληροφορίες του ασθενούς, πληροφορίες που σχετίζονται με την εγγραφή του ασθενούς στη βάση, στοιχεία επικοινωνίας, η διάγνωση
2. Γενικές ιατρικές πληροφορίες. Καταγράφονται ζωτικές ενδείξεις, όπως βάρος και ύψος, τρόπος γέννησης, εμβολιασμοί, αλλεργίες, συνοδά νοσήματα
3. Χειρουργικές επεμβάσεις/νοσηλείες. Πληροφορίες σχετικά με τη νοσηλεία ασθενών, όπως ο τύπος και η αιτία και αν στα πλαίσια νοσηλείας ή και μη πραγματοποιήθηκε κάποια χειρουργική επέμβαση
4. Οστική πυκνότητα. Πρόκειται για μια εξέταση στην οποία υποβάλλονται πολύ συχνά οι ασθενείς με μυϊκές δυστροφίες για να υπολογιστεί η μάζα και η πυκνότητα των οστών τους. Τα αποτελέσματα αυτής της εξέτασης είναι τα T-scores και τα Z-scores. Τα T-scores είναι μια ένδειξη για το πόσο υψηλότερη ή χαμηλότερη είναι η οστική πυκνότητα του ασθενούς από την πυκνότητα οστού ενός υγιούς 30χρονου ενήλικα. Από την άλλη, τα Z-scores συγκρίνουν την οστική πυκνότητα του ασθενούς με την οστική πυκνότητα που έχει ο μέσος άνθρωπος με τη ίδια ηλικία και σωματότυπο
5. Πνευμονολογική εκτίμηση. Περιέχει όλες τις πνευμονολογικές εξετάσεις που διενεργούνται κατά την επίσκεψη του ασθενούς στο ιατρείο, όπως σπιρομέτρηση και αν ο ασθενής χρησιμοποιεί κάποια συσκευή αναπνευστικής υποστήριξης
6. Νευρολογική εκτίμηση. Περιέχει όλες τις νευρολογικές εξετάσεις, όπως εγκεφαλογράφημα, ηλεκτρομυογράφημα, εξέταση μυϊκού τόνου κ.α.
7. Καρδιολογική εκτίμηση. Περιλαμβάνει τυχόν καρδιακά προβλήματα, καθώς και καρδιολογικές εξετάσεις, όπως το ηλεκτροκαρδιογράφημα, υπερηχοκαρδιογράφημα, συμπτώματα
8. Ορθοπαιδική εκτίμηση. Καταγράφονται τυχόν παραμορφώσεις ή τραυματισμοί τους ασθενούς και η χρήση βοηθημάτων στη βάρδιση
9. Φυσικοθεραπευτική εκτίμηση. Περιέχονται πληροφορίες σχετικά με την βάρδιση και τον τρόπο βάρδισης, καθώς και εξετάσεις όπως ο έλεγχος μυϊκής ισχύος

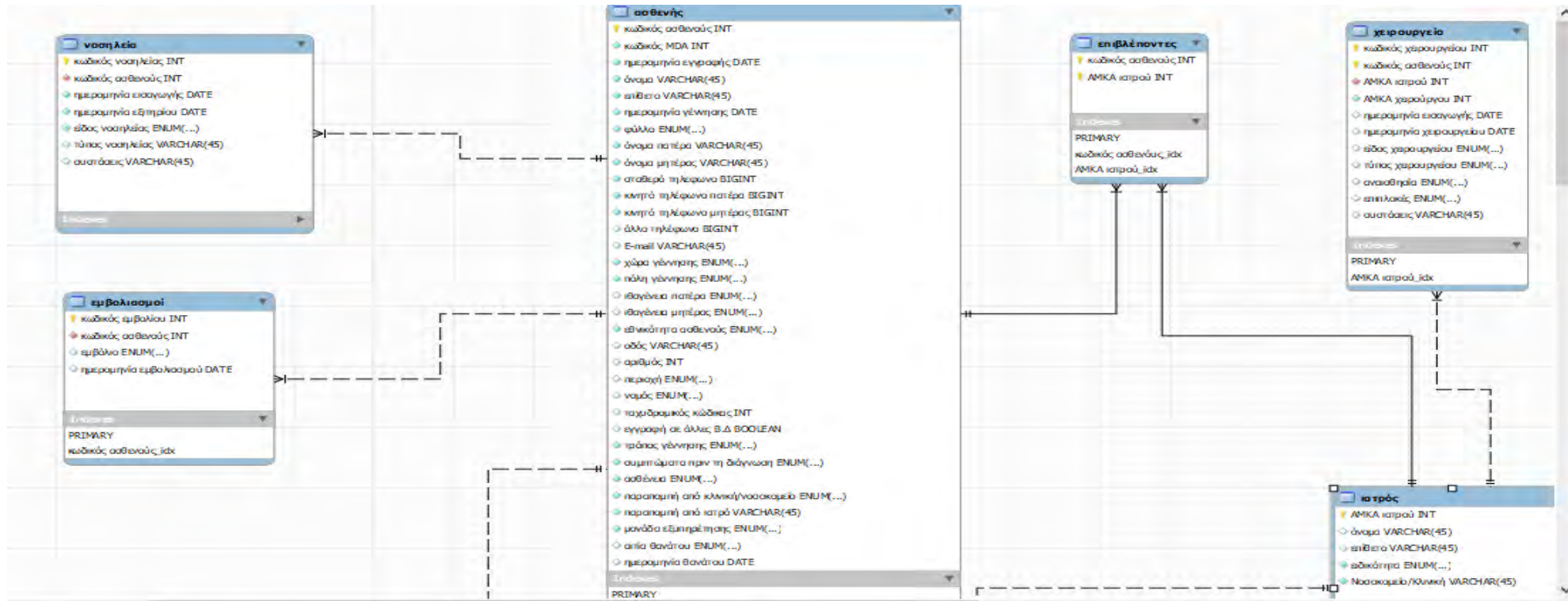
10. Six Minutes Walk Test (6MWT). Πρόκειται για μια εξειδικευμένη εξέταση, κατά την οποία οι ασθενείς καλούνται να περπατούν για έξι λεπτά και καταγράφεται η απόσταση που καλύφθηκε, ο χρόνος και αν υπήρξε λόγος διακοπής του τεστ. Επιπρόσθετα, πριν κατά την διάρκεια και μετά το τεστ μετρούνται η πίεση, ο καρεσμός οξυγόνου και οι καρδιακοί παλμοί του ασθενούς
11. North Star Ambulatory Assessment (NSAA). Ο ασθενής καλείται να εκτελέσει δεκαεπτά δοκιμασίες, όπως να σταθεί όρθιος, να σταθεί στο ένα πόδι, να χοροπηδήσει κ.λπ. Κάθε δραστηριότητα βαθμολογείται βάσει μιας κλίμακας αξιολόγησης και ανάλογα με τον βαθμό που συγκέντρωσε προκύπτουν τα σχετικά συμπεράσματα
12. Manual Muscle Test (MRC Grade). Αξιολογείται και βαθμολογείται η λειτουργικότητα διάφορων μυϊκών ομάδων του ασθενούς και εξάγονται συμπεράσματα και παρατηρήσεις
13. Μαγνητική τομογραφία. Αποθηκεύονται τα αποτελέσματα της εξέτασης
14. Αξονική τομογραφία. Αποθηκεύονται τα αποτελέσματα της εξέτασης
15. Αναπτυξιολογική εκτίμηση. Περιέχει πληροφορίες σχετικά με αναπτυξιακές και μαθησιακές διαταραχές ή δυσκολίες, λογοθεραπευτική, νοητική και ψυχολογική αξιολόγηση του ασθενούς
16. Φάρμακα. Περιέχονται δεδομένα αναφορικά με την φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνει ο ασθενής, την δοσολογία και την συχνότητα
17. Προσφορά σε βιοτράπεζα. Καταγραφή των βιοδειγμάτων του ασθενούς που έχουν καταχωρηθεί σε βιοτράπεζες
18. Κλινικές δοκιμές. Συμμετοχή του ασθενούς σε κλινικές έρευνες ή δοκιμές και τα αποτελέσματα του φαρμάκου που εξετάστηκε
19. Ασφάλιση. Άπτεται της ασφαλιστικής ικανότητας του ασθενούς καθώς και των επιδομάτων που τυχόν λαμβάνει λόγω αναπηρίας
20. Αιματολογικές/Βιοχημικές εξετάσεις. Αποτελέσματα συγκεκριμένων δεικτών, περιλαμβάνει γενικές εξετάσεις αίματος και ούρων, ορμονικές και βιοχημικές εξετάσεις
21. Μυϊκή Βιοψία. Περιλαμβάνει το σημείο από το οποίο αφαιρέθηκε το δείγμα και τα αποτελέσματα της βιοψίας
22. Γενετικά στοιχεία. Η κατηγορία αυτή περιέχει δεδομένα σχετικά με τον τρόπο που διαγνωστηκε ο ασθενής, την τεχνική, όπως επίσης το οικογενειακό ιστορικό και τον τύπο της μετάλλαξης που βρέθηκε
23. Κοινωνικά στοιχεία. Περιέχει δεδομένα σχετικά με την οικονομική και οικογενειακή κατάσταση του ασθενούς, το μορφωτικό επίπεδο του και τις ασχολίες του
24. Θεραπείες. Περιλαμβάνονται δραστηριότητες που γίνονται στα πλαίσια μια θεραπείας, όπως παραδείγματος χάριν κολύμβηση

6.3 Το σχήμα της βάσης δεδομένων

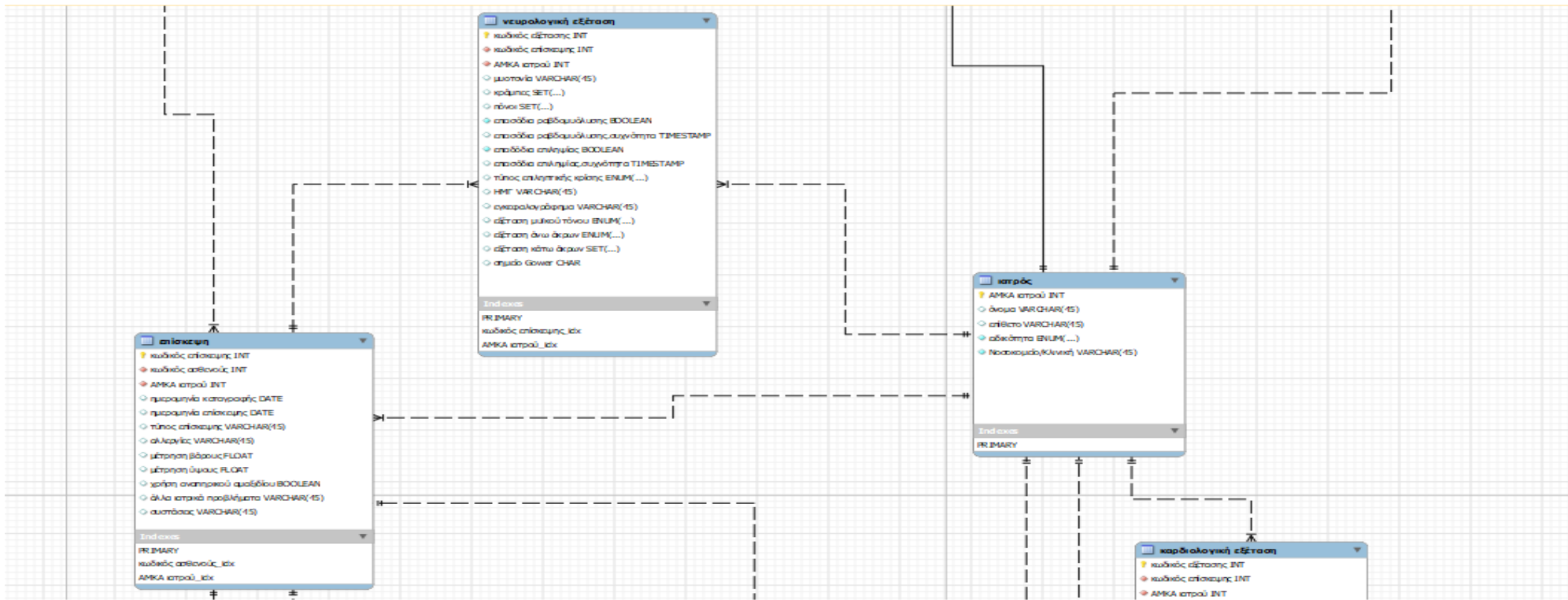
Εν συνεχεία, αφού καθορίστηκε επακριβώς τι πρέπει να περιέχει ο ηλεκτρονικός ιατρικός φάκελος και βάσει των πεδίων, δημιουργήθηκε το διάγραμμα οντοτήτων-συσχετίσεων της βάσης δεδομένων (28). Έχει δημιουργηθεί έτσι ώστε να είναι επεκτάσιμο και να επιδέχεται τροποποιήσεις εύκολα. Οι βασικές οντότητες που περιέχει είναι δέκα και συνοψίζονται παρακάτω (30,31,32):

- Ασθενής. Δημογραφικά στοιχεία και πληροφορίες σχετικά με τον ασθενή. Περιέχει τον κωδικό ασθενούς, ο οποίος είναι το πρωτεύον κλειδί του πίνακα, δημιουργείται και αυξάνεται αυτόματα. Συνδέεται με τον πίνακα νοσηλεία, εμβολιασμοί και επίσκεψη (1:N) και με τον πίνακα Ιατρός (N:M), μέσω του ενδιάμεσου πίνακα επιβλέποντες, ο οποίος έχει τα πρωτεύοντα κλειδιά και από τους δύο πίνακες
- Ιατρός. Πληροφορίες σχετικά με τους επιβλέποντες ιατρούς, με πρωτεύον κλειδί το Α.Μ.Κ.Α του ιατρού. Συνδέεται με όλες τις εξετάσεις, τον πίνακα χειρουργείο και επίσκεψη (1:N)

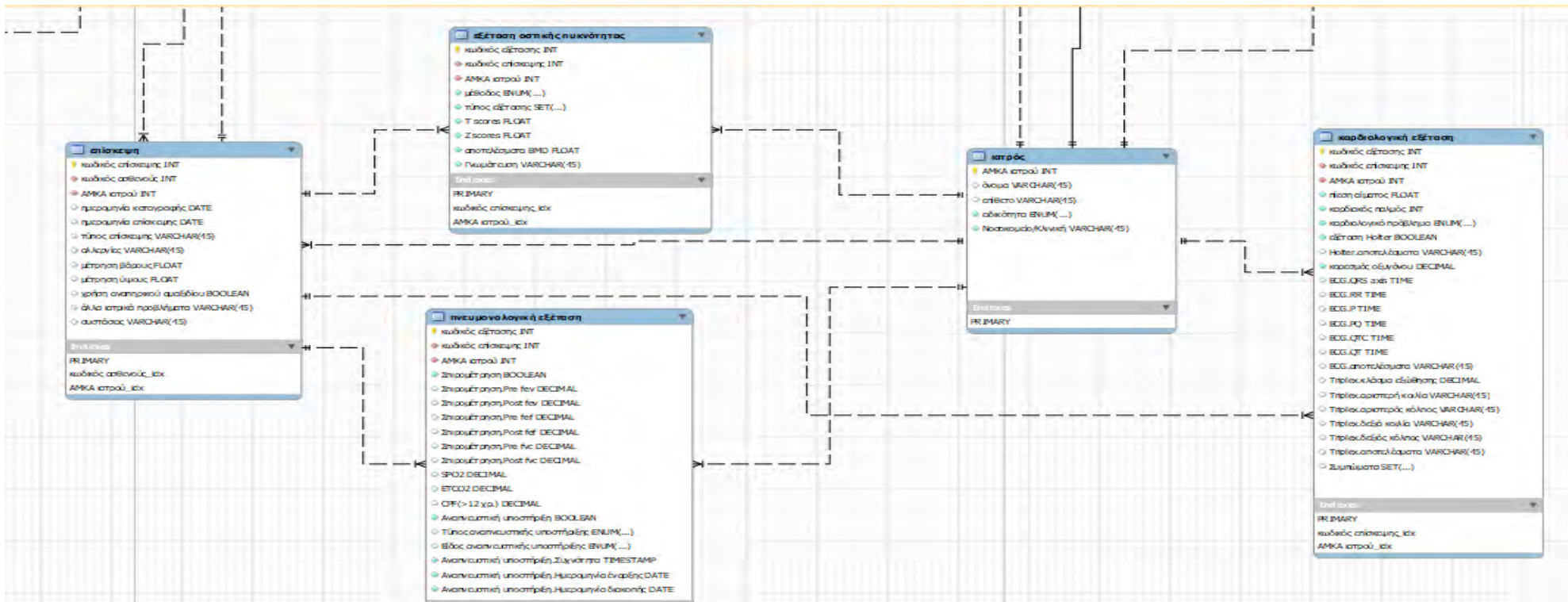
- Επίσκεψη. Πληροφορίες που αφορούν την επίσκεψη του ασθενούς σε διάφορες ειδικότητες με πρωτεύον κλειδί τον κωδικό επίσκεψης. Συνδέεται με όλους τους πίνακες εξετάσεων
- Εμβολιασμοί. Ονοματολογία και δόσεις εμβολίων. Πρωτεύον κλειδί του πίνακα είναι ο κωδικός εμβολίου
- Νοσηλεία. Δεδομένα εισαγωγής ασθενούς σε νοσοκομείο/κλινική με πρωτεύον κλειδί τον κωδικό νοσηλείας
- Χειρουργεία. Πληροφορίες σχετικά με προγραμματισμένα ή μη χειρουργεία. Περιέχει τον κωδικό ασθενούς και κωδικό χειρουργείου, τα οποία συμμετέχουν ως υπερχλειδί
- Εξέταση οστικής πυκνότητας. Λεπτομέρειες αναφορικά με την μέτρηση μάζας των οστών
- Καρδιολογική εξέταση. Κατηγορίες καρδιολογικών εξετάσεων
- Πνευμονολογική εξέταση. Κατηγορίες πνευμονολογικών εξετάσεων
- Νευρολογική εξέταση. Κατηγορίες νευρολογικών εξετάσεων



Σχήμα 30: Στιγμιότυπο της βάσης δεδομένων και οι συσχετίσεις μεταξύ των πινάκων.



Σχήμα 31: Στιγμιότυπο της βάσης δεδομένων και οι συσχετίσεις μεταξύ των πινάκων.



Σχήμα 32: Στιγμιότυπο της βάσης δεδομένων και οι συσχετίσεις μεταξύ των πινάκων.

Πίνακας 12: Ο πίνακας ασθενής.

Ιδιότητες	Περιγραφή	Τύπος
Κωδικός ασθενούς	Μοναδικός κωδικός για κάθε ασθενή, PK του πίνακα, Auto Increment, Not Null.	Int
Κωδικός MDA	Μοναδικός κωδικός, ο οποίος εξυπηρετεί τις ανάγκες της μονάδας(NN).	Int
Ημ/νια εγγραφής	Ημ/νια κατά την οποία έγινε εγγραφή στη βάση (NN).	Date
Όνομα,Επίθετο	Όνομα και επίθετο ασθενούς (NN).	Varchar(45)
Ημ/νια γέννησης	Ημ/νια γέννησης ασθενούς (NN).	Date
Φύλλο	Φύλλο ασθενούς (NN).	Enum
Όνομα πατέρα και μητέρας	Όνομα πατέρα και μητέρας του ασθενούς (NN).	Varchar(45)
Κινητό τηλέφωνο πατέρα και μητέρας, σταθερό τηλέφωνο	Στοιχεία επικοινωνίας (NN).	Bigint
Άλλο τηλέφωνο	Εναλλακτικός τρόπος επικοινωνίας.	Bigint
E-mail	Ηλεκτρονική διεύθυνση ταχυδρομείου.	Varchar(45)
Χώρα και πόλη γέννησης	Επεκτάσιμες λίστες με χώρες και πόλεις (NN).	Enum
Ιθαγένεια πατέρα και μητέρας	Επεκτάσιμες λίστες με την καταγωγή του πατέρα και της μητέρας του ασθενούς.	Enum
Εθνικότητα ασθενούς	Επεκτάσιμη λίστα με χώρες (NN).	Enum
Διεύθυνσης κατοικίας ασθενούς	Όδος, Αριθμός, Περιοχή, Νομός, T.K.	Varchar(45), Int, Enum, Enum, Int
Εγγραφή σε άλλες Β.Δ	Συμμετοχή σε άλλες βάσεις δεδομένων.	Boolean
Τρόπος γέννησης	Προκαθορισμένη λίστα με τύπους γέννας. (NN).	Enum
Συμπτώματα πριν τη διάγνωση	Επεκτάσιμη λίστα μετα συμπτώματα που προδιαθέτουν την ύπαρξη της νόσου. (NN).	Enum
Ασθένεια	Λίστα με μυϊκές δυστροφίες (NN).	Enum
Παραπομπή από νοσοκομείο	Επεκτάσιμη λίστα αναφορικά με το πως ο ασθενής έμαθε για τη βάση δεδομένων.	Enum
Παραπομπή από ιατρό.	Το όνομα του ιατρού που συνέστησε τη βάση δεδομένων.	Varchar(45)
Μονάδα εξυπηρέτησης	Λίστα με όλες τις μονάδες εξυπηρέτησης νευρομυϊκών νοσημάτων (NN).	Enum
Αιτία θανάτου	Επεκτάσιμη λίστα με αίτια θανάτου.	Enum
Ημ/νια θανάτου	Ημ/νια θανάτου ασθενούς.	Date

Πίνακας 13: Ο πίνακας Ιατρός

Ιδιότητες	Περιγραφή	Τύπος
ΑΜΚΑ ιατρού	PK του πίνακα, Auto Increment, (Not Null).	Int
Όνομα και επίθετο	Το όνομα και το επίθετο του ιατρού.	Varchar(45)
Ειδικότητα	Λίστα με ιατρικές ειδικότητες (Not Null).	Enum
Νοσοκομείο/Κλινική	Επεκτάσιμη λίστα με νοσοκομεία και κλινικές (Not Null).	Enum

Πίνακας 14: Ο πίνακας Εμβολιασμοί

Ιδιότητες	Περιγραφή	Τύπος
Κωδικός εμβολίου	PK του πίνακα, Not Null.	Int
Κωδικός ασθενούς	FK που αναφέρεται στον πίνακα Ασθενής (Not Null).	Int
Εμβόλιο	Λίστα με όλα τα εμβόλια.	Enum
Ημ/νια εμβολιασμού	Ημ/νια κατά την οποία πραγματοποιήθηκε ο εμβολιασμός.	Date

Πίνακας 15: Ο πίνακας Επιβλέποντες.

Ιδιότητες	Περιγραφή	Τύπος
Κωδικός ασθενούς	PK πίνακα, FK, NN.	Int
ΑΜΚΑ ιατρού	PK πίνακα, FK, NN.	Int

Πίνακας 16: Ο πίνακας Επίσκεψη.

Ιδιότητες	Περιγραφή	Τύπος
Κωδικός επίσκεψης	PK, το οποίο αντιστοιχεί σε συγκεκριμένες ειδικότητες NN.	Int
Κωδικός ασθενούς	FK, NN.	Int
ΑΜΚΑ ιατρού	FK, NN.	Int
Ημ/νια καταγραφής	Ημ/νια που έγινε καταγράφηκε η επίσκεψη στη Β.Δ	Date
Ημ/νια επίσκεψης	Η πραγματική ημ/νια που πραγματοποιήθηκε η επίσκεψη, NN.	Date
Τύπος επίσκεψης	Λίστα με το είδος της επίσκεψης (π.χ Προγραμματισμένη), NN.	Enum
Αλλεργίες	Επεκτάσιμη λίστα που περιέχει πιθανές αλλεργικές αντιδράσεις, NN.	Enum
Μέτρηση βάρους	Μέτρηση βάρους του ασθενούς σε kg.	Float
Μέτρηση ύψους	Μέτρηση ύψους τους ασθενούς σε cm.	Float
Χρήση αναπηρικού αμαξιδίου	Αναφέρεται στην ικανότητα του ασθενούς να περπατάει μόνος του (N/O), NN.	Boolean
Άλλα ιατρικά προβλήματα	Λίστα με συνοδά ιατρικά προβλήματα που μπορεί να έχει ο ασθενής, NN.	Enum
Συστάσεις	Σημειώσεις.	Varchar(200)

Πίνακας 17: Ο πίνακας Εξέταση οστικής πυκνότητας.

Ιδιότητες	Περιγραφή	Τύπος
Κωδικός εξέτασης	Μοναδικός κωδικός που αντιστοιχεί στην εξέταση οστικής πυκνότητας, PK, NN.	Int
Κωδικός επίσκεψης	FK, το οποίο αναφέρεται στον πίνακα επίσκεψη, NN.	Int
ΑΜΚΑ ιατρού	FK, αναφέρεται στον πίνακα ιατρός, NN.	Int
Μέθοδος	Λίστα με τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για την συγκεκριμένη εξέταση, NN.	Enum
Τύπος	Λίστα με το σημείο σώματος, στο οποίο διενεργήθηκε η εξέταση, NN.	Set
T scores	Πρόκειται για τύπο αποτελέσματος μέτρησης, NN.	Float
Z scores	Πρόκειται για τύπο αποτελέσματος μέτρησης, NN.	Float
BMD	Αποτελέσματα πυκνότητας οστών, NN.	Float
Γνωμάτευση	Περιγραφή των αποτελεσμάτων και συμπεράσματα, NN.	Varchar(200)

Πίνακας 18: Ο πίνακας Καρδιολογική εξέταση.

Ιδιότητες	Περιγραφή	Τύπος
Κωδικός εξέτασης	Μοναδικός κωδικός που αντιστοιχεί στην καρδιολογική εκτίμηση, PK, NN.	Int
Κωδικός επίσκεψης	FK, το οποίο αναφέρεται στον πίνακα επίσκεψη, NN.	Int
ΑΜΚΑ ιατρού	FK, αναφέρεται στον πίνακα ιατρός, NN.	Int
Πίεση αίματος	Μέτρηση πίεσης κατά την επίσκεψη, NN.	Float
Καρδιακός παλμός	Μέτρηση σφύξεων, NN .	Int
Καρδιολογικό πρόβλημα	Λίστα με καρδιολογικά προβλήματα, NN.	Enum
Εξέταση Holter	24-ωρη παρακολούθηση μέσω συσκευής, NN.	Boolean
Holter.Αποτελέσματα	Συμπεράσματα.	Varchar(200)
Κορεσμός οξυγόνου	Μέτρηση των επιπέδων οξυγόνου, NN.	Decimal
Καρδιογράφημα(ECG)	Πεδία με μετρήσεις που γίνονται κατά το καρδιογράφημα (π.χ QRS axis).	Time
ECG.Αποτελέσματα	Συμπεράσματα.	Varchar(200)
Triplex	Πεδία με μετρήσεις που γίνονται κατά του triplex (π.χ κλάσμα εξώθησης).	Varchar(45)
Triplex.Αποτελέσματα	Συμπεράσματα.	Varchar(200)
Συμπτώματα	Λίστα με καρδιολογικά συμπτώματα. NN	Set

Πίνακας 19: Ο πίνακας Νευρολογική εξέταση.

Ιδιότητες	Περιγραφή	Τύπος
Κωδικός εξέτασης	Μοναδικός κωδικός που αντιστοιχεί στην νευρολογική εκτίμηση, PK, NN.	Int
Κωδικός επίσκεψης	FK, το οποίο αναφέρεται στον πίνακα επίσκεψη, NN.	Int
ΑΜΚΑ ιατρού	FK, αναφέρεται στον πίνακα ιατρός, NN.	Int
Μυοτονία	Λίστα με αποτελέσματα της εξέτασης που αφορά τη τροφικότητα μυών, NN.	Set
Κράμπες	Λίστα με σημεία στα οποία εμφανίζει κράμπες ο ασθενής, NN.	Set
Πόνοι	Λίστα με σημεία στα οποία ο ασθενής έχει πόνο, NN.	Set
Επεισόδια ραβδομυόλυσης	Ύπαρξη επεισοδίων κατά τα οποία η ταχεία καταστροφή των σκελετικών μυών συνοδεύεται από αποβολή στα ούρα, NN.	Boolean
Επ.ραβδ.Συχνότητα	Πόσο συχνά συμβαίνει.	Timestamp
Επεισόδια επιληψίας	Ύπαρξη επιληπτικών επεισοδίων.	Boolean
Επ.επιληψίας.συχνότητα	Πόσο συχνά συμβαίνει.	Timestamp
Τύπος επιληπτικής κρίσης	Λίστα με τους τύπους επιληπτικών κρίσεων.	Enum
Ηλεκτρομυογράφημα	Εξέταση κατά την οποία εκτιμάται η λειτουργία των περιφερικών νεύρων.	Varchar(45)
Εγχεφαλογράφημα	Εξέταση κατά την οποία εκτιμάται η ηλεκτρική η δραστηριότητα του εγκεφάλου.	Varchar(45)
Μυϊκός τόνος	Λίστα με τα αποτελέσματα της εξέτασης, κατά την οποία μετράται η σύσπαση των μυών.	Enum
Εξέταση άνω και κάτω άκρων	Λίστα με τα σημεία στα οποία γίνεται νευρολογική εκτίμηση.	Enum
Σημείο Gower	Περιγραφή του τρόπου έγερσης από το έδαφος.	Char

Πίνακας 20: Ο πίνακας Πνευμονολογική εξέταση.

Ιδιότητες	Περιγραφή	Τύπος
Κωδικός εξέτασης	Μοναδικός κωδικός,ο οποίος αντιστοιχεί στην πνευμονολογική εξέταση, PK, NN.	Int
Κωδικός επίσκεψης	FK,το οποίο αναφέρεται στον πίνακα επίσκεψη, NN.	Int
ΑΜΚΑ ιατρού	FK, αναφέρεται στον πίνακα ιατρός, NN.	Int
Σπιρομέτρηση	Εξέταση σπιρομέτρησης NN.	Boolean
Σπιρομέτρηση.Αποτελέσματα	Τιμές που μετρούν την κατάσταση των πνευμόνων.	Decimal
SPO2, ETCO2	Μέτρηση οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα στο αίμα.	Decimal
CPF(> 12gr.)	Τιμές της εξέτασης.	Decimal
Αναπνευστική υποστήριξη	Χρήση αναπνευστικών συσκευών για την υποστήριξη αναπνοής, NN.	Boolean
Τύπος αναπνευστικής υποστηρίξης	Λίστα με τύπους συσκευών υποστήριξης.	Enum
Είδος αναπνευστικής υποστήριξης	Λίστα με είδη συσκευών υποστήριξης.	Enum
Συχνότητα αναπνευστικής υποστήριξης	Πόσο συχνά λαμβάνει υποβοήθηση.	Timestamp
Ημ/νια έναρξης αν.υποστήριξης	Πότε ξεκίνησε.	Date
Ημ/νια διακοπής αν.υποστήριξης	Πότε σταμάτησε.	Date

Πίνακας 21: Ο πίνακας Νοσηλεία.

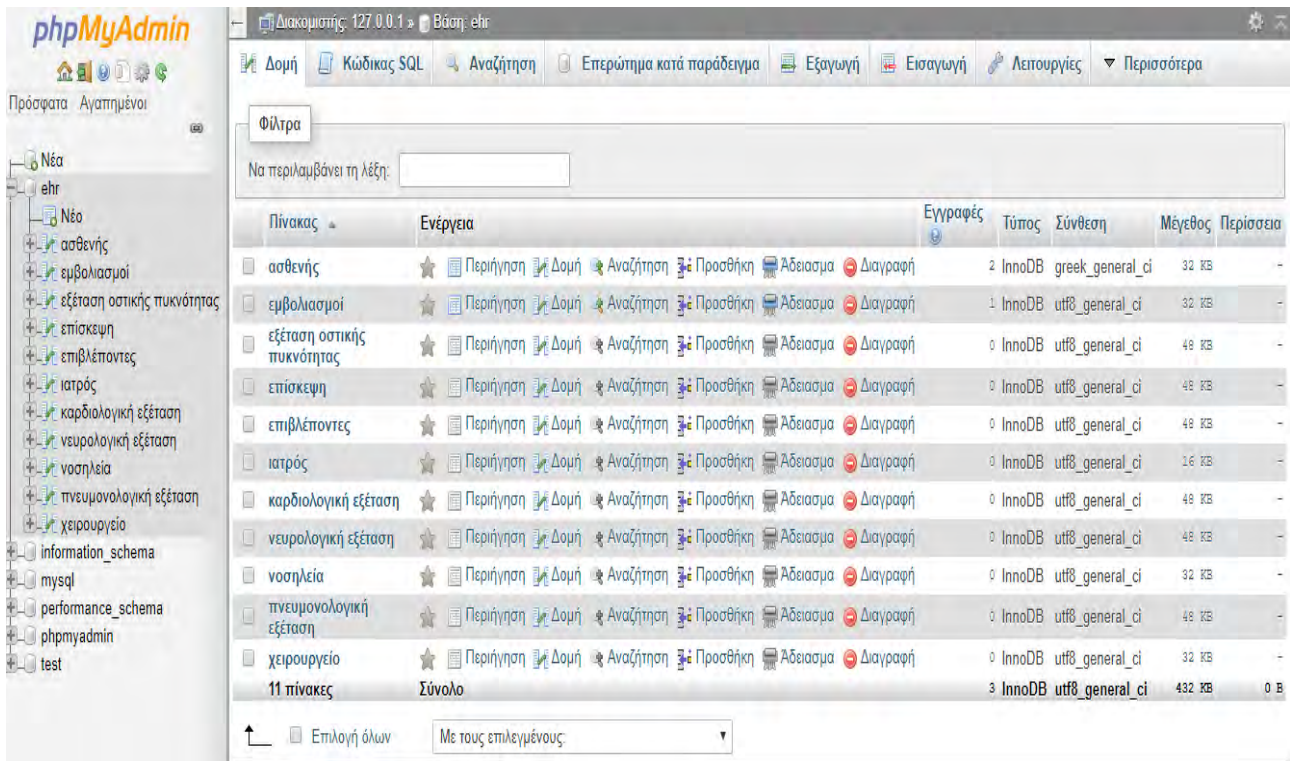
Ιδιότητες	Περιγραφή	Τύπος
Κωδικός νοσηλείας	PK του πίνακα, NN.	Int
Κωδικός ασθενούς	FK, αναφέρεται στον πίνακα ασθενής, NN.	Int
Ημ/νια εισαγωγής	Πότε εισήχθη, NN.	Date
Ημ/νια εξιτηρίου	Πότε βγήκε, NN.	Date
Είδος νοσηλείας	Λίστα με το είδος της νοσηλείας (π.χ έκτακτη) NN.	Enum
Τύπος νοσηλείας	Λίστα με τον τύπο της νοσηλείας (π.χ θεραπευτική), NN.	Enum
Συστάσεις	Σημειώσεις	Varchar(200)

Πίνακας 22: Ο πίνακας Χειρουργεία.

Ιδιότητες	Περιγραφή	Τύπος
Κωδικός χειρουργείου και κωδικός α- σθενούς	Συνιστούν το υπερκλειδί του πίνακα, NN.	Int
ΑΜΚΑ ιατρού	FK, το οποίο αναφέρεται στον πίνακα ιατρός, NN.	Int
Ημ/νια εισαγωγής	Πότε εισήχθη ο ασθενής στο νοσοκομείο, NN.	Date
Ημ/νια χειρουργείου	Πότε πραγματοποιήθηκε το χειρουργείο, NN.	Date
Είδος χειρουργείου	Λίστα με είδη χειρουργείων (π.χ Έκτακτο), NN.	Enum
Τύπος χειρουργείου	Λίστα με τύπους χειρουργείων (π.χ Σκωλη- κοειδίτιδα), NN.	Enum
Αναισθησία	Λίστα με είδη αναισθησιών, NN.	Enum
Επιπλοκές	Λίστα με είδη επιπλοκών, NN.	Enum
Συστάσεις	Σημειώσεις.	Varchar(200)

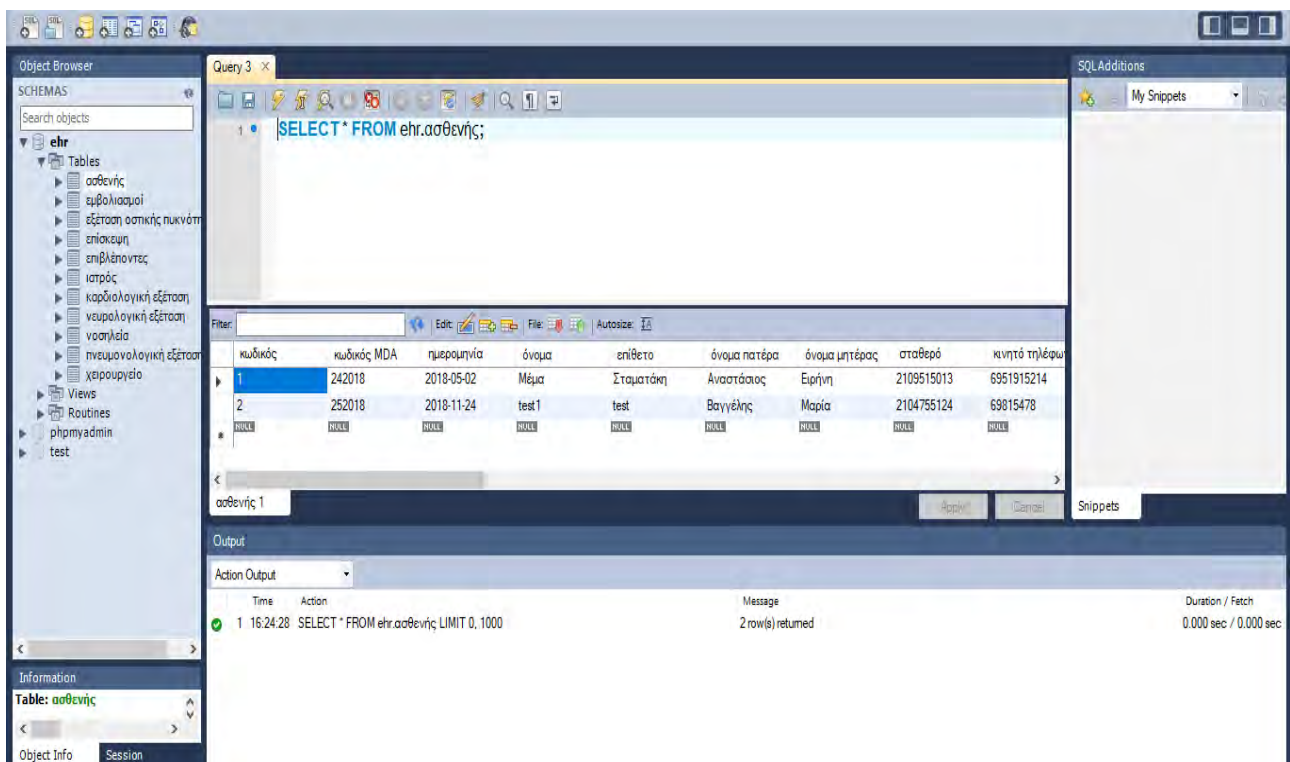
6.4 Υλοποίηση

Η βάση δεδομένων δημιουργήθηκε χρησιμοποιώντας τα εργαλεία MySQL Workbench και phpMyAdmin, τα οποία μας δίνουν την δυνατότητα να υλοποιήσουμε την βάση δεδομένων μέσα στη MySQL με βασικές γνώσεις προγραμματισμού. Η βάση είναι έτοιμη για την εισαγωγή δεδομένων και την εκτέλεση queries για να βρούμε τις πληροφορίες που μας ενδιαφέρουν χωρίς να χρειάζεται να τις ψάχνουμε ξεχωριστά σε κάθε πίνακα. Αυτή τη στιγμή στη βάση υπάρχει ένας χρήστης, στον οποίο έχουν δοθεί όλα τα privileges και έχουμε προσθέσει κάποια εικονικά δεδομένα για την δοκιμή αναζητήσεων.



Πίνακας	Ενέργεια	Εγγραφές	Τύπος	Σύνθεση	Μέγεθος	Περίσσεια
ασθενής	Περιήγηση Δομή Αναζήτηση Προσθήκη Αδειασμα Διαγραφή	2	InnoDB	greek_general_ci	32 KB	-
εμβολιασμοί	Περιήγηση Δομή Αναζήτηση Προσθήκη Αδειασμα Διαγραφή	1	InnoDB	utf8_general_ci	32 KB	-
εξέταση οστικής πυκνότητας	Περιήγηση Δομή Αναζήτηση Προσθήκη Αδειασμα Διαγραφή	0	InnoDB	utf8_general_ci	48 KB	-
επίσκεψη	Περιήγηση Δομή Αναζήτηση Προσθήκη Αδειασμα Διαγραφή	0	InnoDB	utf8_general_ci	48 KB	-
επιβλέποντες	Περιήγηση Δομή Αναζήτηση Προσθήκη Αδειασμα Διαγραφή	0	InnoDB	utf8_general_ci	48 KB	-
ιατρός	Περιήγηση Δομή Αναζήτηση Προσθήκη Αδειασμα Διαγραφή	0	InnoDB	utf8_general_ci	16 KB	-
καρδιολογική εξέταση	Περιήγηση Δομή Αναζήτηση Προσθήκη Αδειασμα Διαγραφή	0	InnoDB	utf8_general_ci	48 KB	-
νευρολογική εξέταση	Περιήγηση Δομή Αναζήτηση Προσθήκη Αδειασμα Διαγραφή	0	InnoDB	utf8_general_ci	48 KB	-
νοσηλεία	Περιήγηση Δομή Αναζήτηση Προσθήκη Αδειασμα Διαγραφή	0	InnoDB	utf8_general_ci	32 KB	-
πνευμονολογική εξέταση	Περιήγηση Δομή Αναζήτηση Προσθήκη Αδειασμα Διαγραφή	0	InnoDB	utf8_general_ci	48 KB	-
χειρουργείο	Περιήγηση Δομή Αναζήτηση Προσθήκη Αδειασμα Διαγραφή	0	InnoDB	utf8_general_ci	32 KB	-
11 πίνακες	Σύνολο	3	InnoDB	utf8_general_ci	432 KB	0 B

Σχήμα 33: Η βάση δεδομένων στο phpMyAdmin localhost Η σύνδεση επιτυγχάνεται μέσω του XAMPP.



Σχήμα 34: Η βάση δεδομένων στο MySQL Workbench. Υπάρχει η δυνατότητα διαχείρισης των εγγραφών και εκτέλεσης queries.

7 Συμπεράσματα και μελλοντικοί στόχοι

Οι ταχύτατες τεχνολογικές εξελίξεις σε συνδυασμό με τις υψηλές απαιτήσεις στον τομέα της Υγείας αποτελούν ένα πολύ σημαντικό και ενδιαφέρον πεδίο έρευνας. Τα τεχνολογικά επιτεύγματα στο τομέα της Πληροφορικής τις τελευταίες δεκαετίες, έχουν κάνει πρόσφορο το έδαφος για την "υιοθέτηση" τους από όλους τους εμπλεκόμενους φορείς της υγείας. Από την άλλη, ο εκσυγχρονισμός και η αναβάθμιση των παρεχόμενων ιατρικών υπηρεσιών, προκειμένου να ικανοποιούνται με τον καλύτερο τρόπο οι ανάγκες των ασθενών αποτελεί επιτακτική ανάγκη. Οι εφαρμογές της Πληροφορικής στον κλάδο της Ιατρικής, μπορούν και πρέπει να χρησιμοποιηθούν με στόχο μια πιο ασθενοκεντρική προσέγγιση, ειδικότερα στο φάσμα των σπάνιων ασθενειών. Αυτή η τάση παρατηρείται παγκοσμίως τα τελευταία χρόνια, ειδικά στις αναπτυγμένες χώρες. Ωστόσο, η Ελλάδα στο κομμάτι αυτό φαίνεται να είναι πίσω, καθώς δεν έχουν αξιοποιηθεί πλήρως όλες οι δυνατότητες που παρέχει η τεχνολογία. Η παρούσα πτυχιακή εργασία εστίασε στις εφαρμογές της πληροφορικής στο κλάδο της υγείας.

Πιο συγκεκριμένα, στο θεωρητικό μέρος αναλύθηκαν οι μυϊκές δυστροφίες Duchenne/Becker, μελετήθηκαν και παρουσιάστηκαν εφαρμογές της πληροφορικής, όπως τα μητρώα καταγραφής ασθενών, οι βιολογικές βάσεις δεδομένων και ο ηλεκτρονικός φάκελος υγείας στο πεδίο των σπάνιων ασθενειών, αλλά και συγκεκριμένα για τις μυϊκές δυστροφίες Duchenne και Becker. Επιπρόσθετα, στο πρακτικό μέρος προτάθηκε ένα μοντέλο βάσης δεδομένων για χρήση ηλεκτρονικού φακέλου ασθενών, ο οποίος θα περιέχει πληροφορίες που αφορούν τον ελληνικό πληθυσμό με Duchenne/Becker.

Οι μυϊκές δυστροφίες DMD/BMD εντάσσονται στο πεδίο των σπάνιων ασθενειών και χρήζουν μεγάλου ερευνητικού ενδιαφέροντος λόγω της ετερογένειάς της νόσου. Αυτό σημαίνει ότι ο μηχανισμός της ασθένειας δεν ακολουθεί κάποιο συγκεκριμένο μοτίβο, όπως για παράδειγμα στο Σύνδρομο Down. Το γεγονός αυτό έδωσε το κίνητρο και την ώθηση στους επιστήμονες να κατασκευάσουν μητρώα καταγραφής και βάσεις δεδομένων, για ενδελεχή μελέτη της ασθένειας με στόχο την εύρεση εν τέλει μιας μόνιμης θεραπείας.

Συμπερασματικά, μπορούμε να πούμε ότι τα μητρώα ασθενών και οι βάσεις δεδομένων αποτελούν βασικά μέσα για την ανάπτυξη κλινικής έρευνας στον τομέα των σπάνιων νόσων, για τη βελτίωση της περίθαλψης των ασθενών και του σχεδιασμού υγειονομικής περίθαλψης. Είναι ο μόνος τρόπος να συγκεντρωθούν δεδομένα με στόχο την επίτευξη ενός επαρκούς μεγέθους δείγματος για επιδημιολογική ή/και κλινική έρευνα. Είναι ζωτικής σημασίας για την αξιολόγηση των κλινικών δοκιμών, τη διευκόλυνση του σχεδιασμού των κατάλληλων κλινικών δοκιμών και την παρότρυνση εγγραφής των ασθενών. Τα μητρώα που περιέχουν ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ορφανά φάρμακα είναι ιδιαίτερα σημαντικά, καθώς επιτρέπουν τη συλλογή στοιχείων σχετικά με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και τις πιθανές παρενέργειές της. Ακόμη, κατευθύνουν τους ασθενείς στις κατάλληλες δοκιμές, συμβάλλοντας στην εγκυρότητα των αποτελεσμάτων. Επιπλέον, παρέχουν στήριξη στους ασθενείς και τις οικογένειές του σε καθολικό επίπεδο. Οι βάσεις δεδομένων λειτουργούν ως ένα αποθηκευτικό μέσο αυτών των πληροφοριών με δομημένη μορφή και ανάλογα με το περιεχόμενο μπορούν να χωριστούν σε διάφορους τύπους. Είναι εξίσου σημαντικά εργαλεία, καθώς η πρόσβαση τις περισσότερες φορές είναι ελεύθερη και υπάρχει η δυνατότητα μελέτης αλλά και υποβολής δεδομένων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την απρόσκοπτη διεξαγωγή ερευνών παγκοσμίως, μεμονωμένα ή μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών, καθώς και την παροχή χρήσιμων πληροφοριών αναφορικά με την ασθένεια. Από την άλλη, ο ηλεκτρονικός φάκελος υγείας ή ασθενούς αποτελεί ένα βοηθητικό εργαλείο για τόσο τους εργαζόμενους στο τομέα της υγείας όσο και τους ίδιους τους ασθενείς, περιέχοντας όλες τις χρήσιμες πληροφορίες για την κατάσταση υγείας ενός ατόμου. Ενώ αρκετά νοσοκομεία και φορείς υγείας χρησιμοποιούν πληροφοριακά συστήματα που μπορούν να υποστηρίξουν τη χρήση ηλεκτρονικών φακέλων οι χειρόγραφες ιατρικές σημειώσεις επικρατούν. Αυτό συμβαίνει γιατί το προσωπικό δεν είναι εξοικειωμένο με την χρήση τέτοιων συστημάτων και πολλές φορές τα αντιμετωπίζει αρνητικά, όπως επίσης διότι δεν υπάρχει κάποιο πρωτόκολλο ή πρότυπο. Οι συζητήσεις για τον ηλεκτρονικό φάκελο είναι μακροχρόνιες και αναμένεται υπουργική απόφαση, η οποία θα θεσπίζει ακριβώς το περιεχόμενο των φακέλων σε εθνικό επίπεδο. Όλοι οι εμπλεκόμενοι φορείς πρέπει να συνεργαστούν και να υπερπηδήσουν τις όποιες δυσκολίες ή γραφειοκρατικά εμπόδια υπάρχουν, έτσι ώστε να τεθεί σε λειτουργία η ηλεκτρονική καταγραφή πληροφοριών υγείας με στόχο το κοινό και ιδιοτελές καλό.

Από τη μελέτη στο θεωρητικό μέρος διαπιστώθηκε πως σε οποιαδήποτε προσπάθεια ανάπτυξης ενός ηλεκτρονικού φακέλου ασθενών είναι αναγκαίο να υπάρχει προσαρμογή στις απαιτήσεις και στους στόχους που πρέπει να επιτευχθούν. Επομένως, ο αρχικός σχεδιασμός αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την επιτυχία του εγχειρήματος. Η δική μας πρόταση για έναν ηλεκτρονικό φάκελο ασθενών με μυϊκές δυστροφίες Duchenne/Becker έγινε με γνώμονα την καλύτερη δυνατή εξυπηρέτηση των αναγκών των ασθενών, καθορίζοντας βήμα-βήμα τον σχεδιασμό. Τα περιεχόμενά του προέκυψαν ύστερα από συζητήσεις με ειδικούς και μελέτη της ασθένειας έτσι ώστε τα πεδία να αποτυπωθούν και να προσαρμοστούν στα ελληνικά δεδομένα. Η βάση δεδομένων στην οποία κατασκευάστηκε ο ηλεκτρονικός φάκελος έχει δημιουργηθεί με τέτοιο τρόπο ώστε να είναι εύκολη η τροποποίηση και η επέκτασή του. Η ανάπτυξή του δεν βρίσκεται σε τελικό στάδιο, αλλά αποτελεί μια αξιολογη πρώτη προσπάθεια δημιουργίας ενός ηλεκτρονικού φακέλου ασθενών με DMD/BMD. Άμεσοι μελλοντικοί μας στόχοι είναι η τελειοποίηση της βάσης με τα υπόλοιπα πεδία που έχουμε σχεδιάσει, ο εμπλουτισμός της βάσης με επιπλέον λειτουργίες, όπως η εισαγωγή και

χρήση ενός προτύπου κωδικοποίησης (π.χ. ICD-10), η ανάπτυξη ενός γραφικού περιβάλλοντος διεπαφής χρήστη, η χρήση κρυπτογραφικών μεθόδων για την διασφάλιση της ιδιωτικότητας των ευαίσθητων δεδομένων των ασθενών και φυσικά η εφαρμογή του και η εισαγωγή πραγματικών δεδομένων των ασθενών.

References

- [1] Emery AE. The muscular dystrophies. *The Lancet*, 359(9907):687—695, 2002. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07815-7. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11879882>.
- [2] Basil T Darras, Caroline C Menache-Starobinski, Veronica Hinton, and Louis M Kunkel. Dystrophinopathies. In *Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence (Second Edition)*, pages 551–592. Elsevier, 2014.
- [3] Jennifer L Anderson, Stewart I Head, C Rae, and John W Morley. Brain function in duchenne muscular dystrophy. *Brain*, 125(1):4–13, 2002.
- [4] P Kieny. Evolution of life expectancy of patients with duchenne muscular dystrophy at afm yolaine de kepper centre between 1981 and 2011. 2012.
- [5] Maria Sofia Falzarano, Chiara Scotton, Chiara Passarelli, and Alessandra Ferlini. Duchenne muscular dystrophy: from diagnosis to therapy. *Molecules*, 20(10):18168–18184, 2015.
- [6] Sophie Mavrogeni, Antigoni Papavasiliou, Kostas Spargias, Pantelis Constandoulakis, George Papadopoulos, Evangelos Karanasios, Dimitris Georgakopoulos, Genovefa Kolovou, Eftichia Demerouti, Spyridon Polymeros, Loukas Kaklamanis, Anastasios Magoutas, Evangelia Papadopoulou, Vyron Markussis, and Dennis V. Cokkinos. Myocardial inflammation in duchenne muscular dystrophy as a precipitating factor for heart failure: a prospective study. *BMC Neurology*, 10(1):33, May 2010. doi: 10.1186/1471-2377-10-33. URL <https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-33>.
- [7] Alan E. H. Emery and Rosalind Skinner. Clinical studies in benign (becker type) x-linked muscular dystrophy. *Clinical Genetics*, 10(4):189–201. doi: 10.1111/j.1399-0004.1976.tb00033.x. URL <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1399-0004.1976.tb00033.x>.
- [8] National Organization for Rare Disorders (NORD). Muscular dystrophy, becker. URL <https://rarediseases.org/rare-diseases/muscular-dystrophy-becker/>.
- [9] Eric Olson. Correction of duchenne mutations by crispr/cas9 gene editing., 2016. [WEBINAR]What is CRISPR/Cas9?
- [10] Catherine L Bladen, David Salgado, Soledad Monges, Maria E Foncuberta, Kyriaki Kekou, Konstantina Kosma, Hugh Dawkins, Leanne Lamont, Anna J Roy, Teodora Chamova, et al. The treat-nmd dmd global database: analysis of more than 7,000 duchenne muscular dystrophy mutations. *Human mutation*, 36(4):395–402, 2015.
- [11] Lina Florentin, Ariadni Mavrou, Kiriaki Kekou, and Catherine Metaxotou. Deletion patterns of duchenne and becker muscular dystrophies in greece. *Journal of medical genetics*, 32(1):48–51, 1995.
- [12] Albena Todorova, Juliana Bronzova, Marta Miorin, Maurizio Rosa, Ivo Kremensky, and Gian Antonio Danieli. Mutation analysis in duchenne and becker muscular dystrophy patients from bulgaria shows a peculiar distribution of breakpoints by intron. *American journal of medical genetics*, 65(1):40–43, 1996.
- [13] Kiriaki Kekou, Lina Florentin, and Catherine Metaxotou. 3' acceptor splice site mutation in intron 50 leads to mild duchenne muscular dystrophy phenotype. *Human mutation*, 11(S1):S209–S212, 1998.
- [14] K Kekou, A Mavrou, C Sofocleous, and C Metaxotou. Identification of three polymorphisms in the dystrophin gene. *Molecular and cellular probes*, 13(6):453–454, 1999.
- [15] Jim Atherton. Development of the electronic health record. *The virtual mentor : VM*, 13(3):186–189, 2011. ISSN 1937-7010. doi: 10.1001/virtualmentor.2011.13.3.mhst1-1103. URL <https://doi.org/10.1001/virtualmentor.2011.13.3.mhst1-1103>.
- [16] CP Waegemann. The five levels of electronic health records. *M.D. computing : computers in medical practice*, 13(3):199–203, 1996. ISSN 0724-6811. URL <http://europepmc.org/abstract/MED/8935995>.
- [17] Daniel Gordon, Glen Geiger, Nina Lowe, and Joan Jickling. What is an electronic patient record? In *Proceedings of the AMIA Symposium*, page 240. American Medical Informatics Association, 1998. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2232170/pdf/procamiasymp00005-0276.pdf>.

- [18] Margreet B Michel-Verkerke, Robert A Stegwee, and Ton AM Spil. The six p's of the next step in electronic patient records in the netherlands. *Health Policy and Technology*, 4(2):137 – 143, 2015. ISSN 2211-8837. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hlpt.2015.02.011>. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211883715000258>.
- [19] Krish Thiru, Alan Hassey, and Frank Sullivan. Systematic review of scope and quality of electronic patient record data in primary care. *BMJ*, 326(7398):1070, 2003. ISSN 0959-8138. doi: 10.1136/bmj.326.7398.1070. URL <https://www.bmj.com/content/326/7398/1070>.
- [20] Linda M Spooner and Kimberly A Pesaturo. The medical record. *Fundamental Skills for Patient Care in Pharmacy Practice*, page 37, 2013.
- [21] Toni Hebda, Patricia Czar, and Cynthia Mascara. *Handbook of informatics for nurses and health care professionals*. Pearson Prentice Hall, 2005.
- [22] Don E Detmer, Elaine B Steen, Richard S Dick, et al. *The computer-based patient record: an essential technology for health care*. National Academies Press, 1997.
- [23] Murtaza Ali Khan and Faizan UrRehman. Free and open source software: Evolution, benefits and characteristics. *International Journal of Emerging Trends & Technology in Computer Science (IJETTCS)*, 1(3): 1–7, 2012.
- [24] Abu Dhabi. A preliminary open source software infrastructure for the health sector in the uae.
- [25] Pablo Pazos Gutiérrez. Ehrserver v1.3 guide. clinical data management and sharing platform. URL https://docs.google.com/viewerng/viewer?url=https://cloudehrserver.com/pages_en/guide/EHRServer+v1.3+Guide.pdf.
- [26] Bilan Jones, Xiaohong Yuan, Emmanuel Nuakoh, and Khadija Ibrahim. Survey of open source health information systems. *Health Informatics-An International Journal*, 3:23–31, 2014.
- [27] Thomas A Workman. Engaging patients in information sharing and data collection: the role of patient-powered registries and research networks. 2013. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK164513/>.
- [28] TREAT-NMD. What is a patient registry?, 2017. URL <http://www.treat-nmd.eu/resources/patient-registries/what/>.
- [29] National Quality Registry Network. What is a clinical data registry?, 2014. URL <https://www.abms.org/media/1358/what-is-a-clinical-data-registry.pdf>.
- [30] TREAT-NMD. Registries tool kit., 2018. URL <http://www.treat-nmd.eu/resources/patient-registries/toolkit/>.
- [31] TREAT-NMD. Different types of registries., 2017. URL <http://www.treat-nmd.eu/resources/patient-registries/what/types/>.
- [32] Richard E Gliklich, Nancy A Dreyer, Michelle B Leavy, et al. *Registries for evaluating patient outcomes: a user's guide*. Number 13. Government Printing Office, 2014. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK208631/>.
- [33] TREAT-NMD. List of registries by disease., 2017. URL <http://www.treat-nmd.eu/resources/patient-registries/list/>.
- [34] Sunil Rodger, Hanns Lochmüller, Adrian Tassoni, Kathrin Gramsch, Kirsten König, Kate Bushby, Volker Straub, Rudolf Korinthenberg, and Janbernd Kirschner. The treat-nmd care and trial site registry: an online registry to facilitate clinical research for neuromuscular diseases. *Orphanet journal of rare diseases*, 8(1):171, 2013. URL <https://ojrd.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1750-1172-8-171>.
- [35] Catherine L Bladen, Karen Rafferty, Volker Straub, Soledad Monges, Angélica Moresco, Hugh Dawkins, Anna Roy, Teodora Chamova, Velina Guergueltcheva, Lawrence Korngut, et al. The treat-nmd duchenne muscular dystrophy registries: Conception, design, and utilization by industry and academia. *Human mutation*, 34(11):1449–1457, 2013.

- [36] Vanessa Rangel, Ann S Martin, and Holly L Peay. Duchenneconnect registry report. *PLoS currents*, 4, 2012. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3299489/>.
- [37] Richard T. Wang, Florian Barthelemy, Ann S. Martin, Emilie D. Douine, Ascia Eskin, Ann Lucas, Jenifer Lavigne, Holly Peay, Negar Khanlou, Lee Sweeney, Rita M. Cantor, M. Carrie Miceli, and Stanley F. Nelson. Dmd genotype correlations from the duchenne registry: Endogenous exon skipping is a factor in prolonged ambulation for individuals with a defined mutation subtype. *Human Mutation*, 39(9):1193–1202, 2018. doi: 10.1002/humu.23561. URL <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/humu.23561>.
- [38] Richard T Wang, Cheri A Silverstein Fadlon, J Wes Ulm, Ivana Jankovic, Ascia Eskin, Ake Lu, Vanessa Rangel Miller, Rita M Cantor, Ning Li, Robert Elashoff, et al. Online self-report data for duchenne muscular dystrophy confirms natural history and can be used to assess for therapeutic benefits. *PLoS currents*, 6, 2014. URL https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4207635/#__sec4title.
- [39] Domenica Taruscio, Emanuela Mollo, Sabina Gainotti, Manuel Posada de la Paz, Fabrizio Bianchi, and Luciano Vittozzi. The epiRare proposal of a set of indicators and common data elements for the european platform for rare disease registration. *Archives of Public Health*, 72(1):35, 2014. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4210567/>.
- [40] Stephen B Johnson, Glen Whitney, Matthew McAuliffe, Hailong Wang, Evan McCreedy, Leon Rozenblit, and Clark C Evans. Using global unique identifiers to link autism collections. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 17(6):689–695, 2010. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3000750/>.
- [41] Yaffa R Rubinstein and Pamela McInnes. Nih/ncats/grdr® common data elements: A leading force for standardized data collection. *Contemporary clinical trials*, 42:78–80, 2015. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4450118/>.
- [42] Peter Schattner. *Genomes, Browsers and Databases: Data-Mining Tools for Integrated Genomic Databases*, pages i–vi. Cambridge University Press, 2008.
- [43] Dong Zou, Lina Ma, Jun Yu, and Zhang Zhang. Biological databases for human research. *Genomics, proteomics & bioinformatics*, 13(1):55–63, 2015. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4411498/>.
- [44] Gulshan Wadhwa, P Shanmughavel, Atul Kumar Singh, and Jayesh R Bellare. Current trends in bioinformatics: An insight. 2018.
- [45] Andreas D Baxevas and BF Francis Ouellette. *Bioinformatics: a practical guide to the analysis of genes and proteins*, volume 43. John Wiley & Sons, 2004.
- [46] Ixca Khandelwal, Aditi Sharma, Pavan Agrawal, and Rahul Shrivastava. *Bioinformatics Database Resources*. 01 2017. doi: 10.4018/978-1-5225-1871-6.ch004. URL https://www.researchgate.net/publication/313822768_Bioinformatics_Database_Resources.
- [47] Jingshan Huang, Glen M Borchert, Dejing Dou, Jun Huan, Wenjun Lan, Ming Tan, and Bin Wu. *Bioinformatics in microRNA research*. Springer, 2017.
- [48] Christophe Bérout, Dalil Hamroun, Gwenaëlle Collod-Bérout, Catherine Boileau, Thierry Soussi, and Mireille Claustres. Umd (universal mutation database): 2005 update. *Human mutation*, 26(3):184–191, 2005.
- [49] Ivo F. A. C. Fokkema, Peter E. M. Taschner, Gerard C. P. Schaafsma, J. Celli, Jeroen F. J. Laros, and Johan T. den Dunnen. Lovd v.2.0: the next generation in gene variant databases. *Human Mutation*, 32(5): 557–563, 2011. doi: 10.1002/humu.21438. URL <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/humu.21438>.
- [50] Ivo FAC Fokkema, Johan T den Dunnen, and Peter EM Taschner. Lovd: easy creation of a locus-specific sequence variation database using an “lsdb-in-a-box” approach. *Human mutation*, 26(2):63–68, 2005.

A Παράρτημα πινάκων και σχημάτων

List of Figures

1	Θέση του γονιδίου της δυστροφίνης.	2
2	Απεικόνιση των ομάδων του γονιδίου της δυστροφίνης.	3
3	Απεικόνιση τρόπου κληρονομικότητας υπολειπόμενων φυλοσύνδετων γονιδίων (X-linked disease).	4
4	Μέγεθος γονιδίου. Αποτελείται από 79 εξόνια, τα οποία κωδικοποιούν την πρωτεΐνη ενώ υπάρχουν και ενδιάμεσες αλληλουχίες που ονομάζονται ιντρόνια. Αυτές οι αλληλουχίες κόβονται από το snRNA, απομακρύνονται και τα εξόνια συρράπτονται μεταξύ τους.	4
5	Μύες του ανθρώπινου σώματος που επηρεάζονται.	5
6	Σημεία του ανθρώπινου σώματος που επηρεάζονται από τη μυϊκή δυστροφία Becker.	7
7	Διαγραμματική απεικόνιση διαφορών μεταξύ ασθενών με DMD και BMD. Οι διαφορές εντοπίζονται στην ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων, στην ηλικία απώλειας κινητικότητας και χρήσης αναπηρικού αμαξιδίου και στην ηλικία θανάτου.	8
8	Hotspot σημείο μεταλλάξης ορίζεται μια περιοχή του DNA, η οποία έχει ασυνήθιστα υψηλό ποσοστό να μεταλλαχθεί. Τα hotspot αποτελούν σχεδόν το 80% των μεταλλάξεων σε παγκόσμιο επίπεδο φαίνονται χρωματισμένα έτσι ώστε να υποδηλώνεται ο τομέας στον οποίο ανήκουν [9].	9
9	Παραδείγματα μεταλλάξεων του γονιδίου της δυστροφίνης και οι επιπτώσεις τους στην παραγωγή της πρωτεΐνης.	10
10	Γεωγραφική ανάλυση ανά ήπειρο των μεταλλάξεων του γονιδίου της δυστροφίνης της TREAT-NMD DMD Global Database.	11
11	Μέγεθος και έκταση μεταλλάξεων διαγραφής σε Έλληνες ασθενείς με DMD/BMD στο γονίδιο της δυστροφίνης. Οι λεπτές γραμμές συμβολίζουν διαγραφές που εντοπίστηκαν χρησιμοποιώντας cDNA ανάλυση, οι πιο έντονες γραμμές συμβολίζουν έναν διπλασιασμό που βρέθηκε με cDNA και τα τρίγωνα σ συμβολίζουν διαγραφές που εντοπίστηκαν με τη χρήση PCR.	12
12	Κατανομή σημείων διαγραφής ανά ιντρόνιο. Κάθε ένα ανεστραμμένο τρίγωνο αντιστοιχεί σε ένα σημεία διακοπής σε ένα ιντρόνιο για τους πληθυσμούς (a) της Βουλγαρίας, (b) της Ελλάδας, (c) της Τουρκίας.	13
13	Μεταλλάξεις ελληνικού πληθυσμού από τη βάση δεδομένων UMD-DMD. Εξόνια 1-63. Οι λεπτές γραμμές αναπαριστούν διπλασιασμούς, οι έντονες γραμμές διαγραφές και τα παραλληλόγραμμα σημειακές μεταλλάξεις του γονιδίου της δυστροφίνης.	14
14	Το Bahmni μπορεί να συνδεθεί με MySQL για το OpenMRS και με την PostgreSQL για τα υπόλοιπα τρία στοιχεία.	19
15	Το υποσύνολο ενότιτων του GNU Health. Ο πυρήνας του συστήματος ονομάζεται Health βρίσκεται στο κέντρο και περιέχει τα βασικά μοντέλα και κλάσεις, έτσι ώστε να κληρονομηθούν και στις υπόλοιπες ενότητες. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την δυνατότητα προσαρμογής και επεκτασιμότητας χωρίς να παραλείπονται σημαντικά στοιχεία για την δημόσια υγεία.	19
16	Στιγμιότυπο της βάσης δεδομένων OpenEMR. Το διάγραμμα οντοτήτων συσχετίσεων περιέχει πίνακες, όπως για παράδειγμα ο πίνακας patient_data όπου αποθηκεύει τα δημογραφικά στοιχεία του ασθενούς, ο πίνακας procedure_report που περιέχει πληροφορίες σχετικά με την παροχή υπηρεσιών και εργαστηριακών αποτελεσμάτων, ή ο πίνακας history_data που αποθηκεύει πληροφορίες για το ιστορικό του ασθενούς και πολλοί άλλοι.	21
17	Στιγμιότυπο της βάσης δεδομένων OpenMRS. Ομαδοποιείται σε δέκα τομείς, οι οποίοι μεταξύ άλλων περιέχουν πίνακες σχετικά με τις πληροφορίες ασθενούς, χρηστών και δημογραφικά στοιχεία, κλινικές παρατηρήσεις, κωδικοποιήσεις, εξετάσεις κ.α.	22
18	Βήματα για την δημιουργία ενός καινούργιου μητρώου καταγραφής σπάνιων ασθενειών όπως προτείνονται από το δίκτυο νευρομυϊκών ασθενειών TREAT-NMD.	29
19	Υποχρεωτικό και συνιστώμενο data set για DMD και SMA.	32
20	Απεικόνιση εγγεγραμμένων ασθενών στο Duchenne Registry ανά κατηγορία.	34
21	Ταξινόμηση βιολογικών βάσεων δεδομένων σύμφωνα με τον σκοπό που εξυπηρετούν.	36
22	Σχήμα των κύριων αντικειμένων που υπάρχουν στη βάση δεδομένων. Τα βέλη υποδηλώνουν τη εξειδίκευσης-γενίκευσης.	39
23	Σχήμα των κύριων αντικειμένων που υπάρχουν στη βάση δεδομένων. Τα βέλη υποδηλώνουν τη εξειδίκευσης-γενίκευσης.	39
24	Το σχεσιακό μοντέλο της βάσης.	41
25	Αναζήτηση μεταλλάξεων του γονιδίου της δυστροφίνης ανά εξόνιο.	41

26	Σύνθετη αναζήτηση βάσει κριτηρίων. Μπορούμε να αναζητήσουμε μεταλλάξεις ανάλογα με τον φαινότυπο, την μετάλλαξη, το φύλο του ασθενούς, ανάμεσα σε συγκεκριμένα εξόνια, τα δεδομένα της μυϊκής βιοψίας κ.α.	42
27	Εγγραφές ελληνικών μεταλλάξεων	43
28	Παράδειγμα εγγραφών στην βάση LOVD-DMD.	44
29	Στιγμιότυπο της βάσης LOVD-DMD. Ο πίνακας Gene Sequence Variant περιέχει τις περισσότερες πληροφορίες που υπάρχουν στη βάση δεδομένων.	45
30	Στιγμιότυπο της βάσης δεδομένων και οι συσχετίσεις μεταξύ των πινάκων.	49
31	Στιγμιότυπο της βάσης δεδομένων και οι συσχετίσεις μεταξύ των πινάκων.	50
32	Στιγμιότυπο της βάσης δεδομένων και οι συσχετίσεις μεταξύ των πινάκων.	51
33	Η βάση δεδομένων στο phpMyAdmin localhost Η σύνδεση επιτυγχάνεται μέσω του XAMPP. . . .	60
34	Η βάση δεδομένων στο MySQL Workbench. Υπάρχει η δυνατότητα διαχείρισης των εγγραφών και εκτέλεσης queries.	61

List of Tables

1	Μεταλλάξεις σε δείγμα 35 ασθενών.	14
2	Λειτουργικότητα. Ο πίνακας αυτός συγκρίνει τα εργαλεία ανοιχτού κώδικα βάσει του λειτουργικού συστήματος, των βάσεων δεδομένων, της γλώσσας προγραμματισμού που χρησιμοποιούν, καθώς και των εξαρτώμενων προγραμμάτων που χρειάζονται για να λειτουργήσουν.	23
3	Δημοτικότητα/Υποστήριξη. Ποιοι οργανισμοί χρησιμοποιούν τα συγκεκριμένα εργαλεία ανοιχτού κώδικα.	24
4	Συντήρηση. Καταγράφονται οι τελευταίες ημερομηνίες όπου έγινε συντήρηση ή αναβάθμιση των OSS από την κοινότητα. Πρέπει να σημειωθεί ότι αυτές ίσως διαφέρουν, καθώς η έρευνα μας πραγματοποιήθηκε αρκετούς μήνες πριν.	24
5	Νομικά ζητήματα και ζητήματα αδειοδότησης. Ο πίνακας αυτός αναφέρεται στις άδειες κάτω από τις οποίες λειτουργούν τα εξεταζόμενα εργαλεία.	25
6	Χρησιμότητα. Ο πίνακας αυτός περιγράφει γραφικό περιβάλλον διεπαφής χρήστη (GUI), βάσει του οποίου οι χρήστες μπορούν να αλληλεπιδράσουν με το λογισμικό μέσω εικονιδίων ή άλλων οπτικών ενδείξεων, καθώς και το command interface, βάσει του οποίου οι χρήστες μπορούν να αλληλεπιδράσουν με το σύστημα μέσω εντολών.	25
7	Ευελιξία. Κατά πόσο είναι εύκολο να προσαρμοστεί στις ανάγκες μας και να τροποποιηθεί καταλλήλως.	25
8	Ιδιωτικότητα και ασφάλεια. Ο πίνακας αυτός περιέχει τις λειτουργίες με τις οποίες το εκάστοτε λογισμικό διασφαλίζει την προστασία των ευαίσθητων δεδομένων των ασθενών, όπως επίσης και τον έλεγχο πρόσβασης.	26
9	Κόστος. Κατά την περίοδο μελέτης επικεντρωθήκαμε σε αυτά που παρέχοντα δωρεάν. Ωστόσο, το EHR Server πλέον απαιτεί πληρωμή, η οποία διαφέρει ανάλογα με το πακέτο που θα επιλέξει ο χρήστης.	26
10	Περιγραφή δεδομένων που συλλέγονται στο CTSR.	31
11	Αριθμός μεταλλάξεων στην βάση δεδομένων UMD.	40
12	Ο πίνακας ασθενής.	52
13	Ο πίνακας Ιατρός	53
14	Ο πίνακας Εμβολιασμοί	53
15	Ο πίνακας Επιβλέποντες.	53
16	Ο πίνακας Επίσκεψη.	54
17	Ο πίνακας Εξέταση οστικής πυκνότητας.	55
18	Ο πίνακας Καρδιολογική εξέταση.	56
19	Ο πίνακας Νευρολογική εξέταση.	57
20	Ο πίνακας Πνευμονολογική εξέταση.	58
21	Ο πίνακας Νοσηλεία.	59
22	Ο πίνακας Χειρουργεία.	59

