

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

Zveřejněná podle §31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2019-400

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

A61B 18/10

(2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



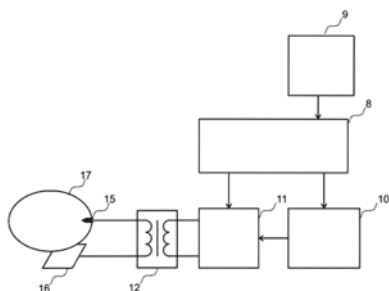
ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **21.06.2019**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **05.08.2020**
(**Věstník č. 32/2020**)

- (71) Přihlašovatel:
Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno, Staré
Brno, CZ
Vysoké učení technické v Brně, Brno, Veveří, CZ
- (72) Původce:
MUDr. Zdeněk Stárek, PhD., Brno, Židenice, CZ
MUDr. Martin Pešl, PhD., Brno, Veveří, CZ
Ing. Jiří Wolf, Nedakonice, CZ
Guido Caluorj, PhD., Brno, Staré Brno, CZ
Ing. Dalibor Červinka, PhD., Kobylnice, CZ
Ing. Jan Martiš, PhD., Řícmanice, CZ
Ing. Veronika Novotná, PhD., Křepice, CZ
- (74) Zástupce:
Kania, Sedlak, Smola, s.r.o., Mendlovo náměstí
907/1a, 603 00 Brno, Staré Brno

(54) Název přihlášky vynálezu:
Střídavý elektroporační generátor

- (57) Anotace:
Střídavý elektroporační generátor, kde obsahuje řídicí jednotku (8) propojenou s ovládací jednotkou (9), stejnosměrným zdrojem (10), a výkonovým měničem (11), obsahujícím akumulaci kondenzátor a čtveřici výkonových tranzistorů typu MOSFET, zapojených do H-mostu, v jehož úhlopříčce je zapojeno primární vinutí výstupního vysokofrekvenčního impulzního transformátoru (12) na ferritovém jádru, jehož sekundární vinutí je spojeno s alespoň jednou aplikační elektrodou.



Střídavý elektroporační generátor

- 5 Oblast techniky
Vynález se týká střídavého elektroporačního generátoru, tedy zdroje vysokonapětových pulzů pro účely elektroporace.
- 10 Dosavadní stav techniky
Katérová ablace srdečních arytmií je standardním terapeutickým přístupem pro pacienty trpícími poruchami rytmu rezistentními na léky. Jejím principem je vznik tepla v okolí elektrody, která je v kontaktu s vodivou tkání, kde následně zvýšení teploty indukuje okamžitou, zároveň však lokalizovanou buněčnou nekrózu. V procesu hojení následně vzniká elektricky nevodivá jizva, která brání patologickému šíření vzruchu.
- 15
20 Nejrozšířenější technikou je radiofrekvenční ablace, ve zkratce „RFA“, jejíž přínosy jsou vzhledem k povaze léčby limitovány riziky a omezenou účinností. Příklady rizik zahrnují poškození okolních struktur, např. jícnu, frenického nervu či koronárních cév, a vznik takzvaných „popů“, rapidně vznikajících expanzí páry při přehřátí myokardu v místě kontaktu hrotu katetru s tkání vedoucí k poškození myokardu až s možností protržení stěny srdeční. Limity účinnosti spočívají v relativně časté recidivě arytmií, která je dána obnovením vedení srdečních vzruchů při hojení ablačních lézí, což je způsobeno nedostatečnou velikostí a hloubkou ablačních lézí.
- 25
30 Vhodnou alternativou překonávající výše zmíněné limity jsou netermální metody ablací, kterými se lze vyhnout komplikacím typických pro standardní ablační terapie. Technika ireverzibilní elektroporace, ve zkratce „IRE“, je známa již více než třicet let a v současnosti je používána pro likvidaci některých druhů nádorů. Obecně lze elektroporaci vyvolat jak stejnosměrnými (DC), tak střídavými (AC) krátkými vysokonapětovými pulzy.
- 35
40 V současnosti existují generátory s vysokým výkonem, které umožňují zajistit dostatečnou intenzitu elektrického pole pro vyvolání tvorby pórů buněčných membrán uvnitř tkáně po dostatečně dlouhou dobu potřebnou k vyvolání řízené remodelace a tvorbu jizev, používané v onkologické terapii. Generátory s vysokým výkonem, které by byly určeny pro specifickou terapii srdečních arytmií, jsou zatím komerčně nedostupné. Přímé využití stávajících generátorů DC IRE v oblasti kardiologie není možné vzhledem k řadě potenciálních rizik. Závažným rizikem je vznik elektrolytického plynu při aplikaci DC IRE pomocí stejnosměrného proudu v podobě bublin s následným rizikem embolizace do mozku. Současně může dojít k nekróze buněk v důsledku změn pH v oblasti aplikace DC IRE. Účinek DC IRE impulzů vyvolává život ohrožující fibrilaci komor. DC pulzy spouští kontrakce kosterního svalstva, což je pro pacienta velmi nepříjemné a bolestivé a výkony s použitím DC IRE je nutno provádět v celkové anestezii, což komplikuje a prodražuje ablační výkon. Řešením by mohlo být zkracování délky pulzů či snižování hodnoty napětí, nicméně tím se snižuje účinnost terapie. Pokles efektu lze kompenzovat prodloužením doby aplikace (zvýšení počtu aplikovaných pulzů). To však současné IRE generátory umožňují pouze v úzkém rozmezí. Experimentálně bylo však prokázáno, že aplikace jakýchkoliv DC pulzů v oblasti myokardu je riziková.
- 45
50 V případě aplikování sekvence AC pulzů je nežádoucí reakce srdce výrazně nižší. I v případě chyby v synchronizaci aplikačního AC pulzu a EKG signálu a při přivedení pulzu v nejméně vhodném okamžiku, je sice reakce zachytitelná na EKG signálu, ale nevede k život ohrožující komorové fibrilaci. Tato okolnost výrazně zvyšuje bezpečnost zákroku a snižuje nároky na přesnost a spolehlivost synchronizace s EKG signálem oproti DC IRE.
- 55 Prvním komerčně dostupným zařízením pro ablací pomocí DC IRE je od roku 2009 zařízení

NanoKnife od americké firmy AngioDynamics. NanoKnife je schválen obecně pro chirurgickou ablaci měkkých tkání, nikoli však pro terapii určité specifické diagnózy. Zařízení využívá pulzy vysokého stejnosměrného napětí o nízké energii v bipolární konfiguraci, tzn., že elektrický proud prochází mezi dvěma elektrodami zanořenými do ablované tkáně. Stejnosemřené elektrické pole, které vzniká mezi aplikačními elektrodami, podněcuje vytvoření nanopórů v buněčné membráně. Tímto je narušena homeostáza buněk, a ty pak umírají buněčnou smrtí. NanoKnife umožňuje použití až šesti elektrod, minimálně však dvou. Nevýhodou tohoto zařízení je využití stejnosměrného proudu. Jak je uvedeno výše, je nutné, aby byl pacient v celkové anestezii, a navíc mu musí být podávány také svalové relaxanty, aby nedošlo k nežádoucím spazmům kosterních svalů a souvisejícím pohybům těla při zákroku. Dále je nutné aplikační pulzy synchronizovat s EKG signálem, aby nedošlo k aplikaci pulzu ve vulnerabilní fázi cyklu komor, což by vedlo k jejich fibrilaci.

Obdobné funkce jako systém NanoKnife zajišťuje experimentální stejnosměrný elektroporační generátor publikovaný v článku „High-Voltage Pulse Source for Cell Electroporation“, In Mechatronics 2017. Stejně jako NanoKnife generuje desítky mikrosekund dlouhé pulzy stejnosměrného vysokého napětí. Požadované funkce je dosaženo použitím rozměrného transformátoru s jádrem z železných plechů, jehož primární vinutí je napájeno z jednočinného propustného měniče z tranzistorů IGBT a sekundární vinutí je připojeno k diodovému usměrňovači. Z pohledu praktické aplikace však toto řešení skýtá stejnou nevýhodu, která byla popsána výše a která je dána principiálně použitím stejnosměrného napětí.

Tento generátor je však pro aplikaci v kardiologii nevhodný, a to z důvodu nepřipustných svalových kontrakcí, které jsou způsobeny aplikací pulzů stejnosměrného napětí.

V následujících letech se začalo zvažovat použití střídavého napětí, kde odpadá nutnost anestezie, svalové relaxace a případně i synchronizace s EKG signálem. Patentový dokument US 2010/0023004 se týká systému a metod pro ablaci srdeční tkáně pomocí elektroporace. Generátor má na výstupu napětí 200 až 700 V a vytváří pulzy dlouhé 50 až 200 μ s, s mezerami mezi pulzy v rozsahu 100 až 400 μ s. Tyto pulzy a mezery tvoří shluky. Shluky mají délku 200 až 1000 ms a mezery mezi shluky jsou dlouhé okolo 1 s. Dohromady pak tvoří sekvenci dlouhou 2 až 6 s. Nevýhodou však je, že aplikační elektrody jsou připojeny přímo na výstup tranzistorového H-mostu. V případě selhání tranzistoru nebo řídicích obvodů se na aplikační elektrodě může objevit plné stejnosměrné napájecí napětí 750 V, což je pro pacienta nebezpečné a pro zdravotnický přístroj nepřipustné.

Patentová přihláška US 2012/0310237 A1 se týká systémů a metod pro vysokonapěťovou ablaci. Konkrétně pro minimálně invazivní terapii atriální fibrilace za použití bipolárních kleští s elektrodami i monopolárního aplikátoru. Týká se spíše aplikátoru pulzu než systému, který pulzy dodává. Maximální aplikované napětí v jedné z konfigurací je 3000 V. Zmínka o systému využívající střídavé napětí, je jen ve smyslu potenciální ochrany proti vzniku ventrikulární tachykardie nebo fibrilace při aplikaci vysokonapěťových pulzů.

Patentová přihláška US 2015/0201991 A1 se zabývá ablaci myokardu pomocí nanosekundových elektrických pulzních polí. Zařízení je určeno pro léčení atriálních i ventrikulárních arytmií. Napěťové pulzy mají délku 1 až 1000 ns s amplitudou 1 až 100 kV. Dokument nijak nespécifikuje zařízení produkující pulzy takto extrémních parametrů, ani nereflektuje řadu bezpečnostních rizik.

Patentová přihláška US 2016/0331441 A1 popisuje asymetrický vlnový průběh pro krátké sekvence střídavého proudu AC ireverzibilní elektroporaci na srdci. Uvádí, že tento typ vlny lze použít jak pro AC, tak pro DC elektroporaci. Předmětem dokumentu je elektroporační generátor, který na výstupu tvoří sekvenci skládající se z kladných a záporných proudových pulzů. Sekvence není detailně popsána a ani průběh asymetrické vlny není číselně specifikován. Je popsán tak, že se skládá z první pozitivní fáze a první negativní fáze. Každá z těchto fází má daný proud a čas tak, že první proud je větší než druhý a druhý čas je větší než první. Tento asymetrický průběh je

konfigurován pro ireverzibilní elektroporaci cílové tkáně. Z textu dokumentu nevyplývá, že by průběhy měly vysokofrekvenční charakter, tj. ve stovkách kHz.

5 Patentová přihláška US 2017/0035499 A1 se týká srdeční pulzní ablace. Je popsána metoda, která zahrnuje dodání série bipolárních pulzů o nejméně 60 pulzech. Každý bipolární pulz je tvořen jedním kladným a jedním záporným pulzem, kdy každý z nich má 1 až 15 μ s a napětí v rozmezí 300 až 4000 V. Záporný pulz navazuje na kladný buď ihned, nebo do 5 μ s. Mezi jednotlivými bipolárními pulzy jsou mezery dlouhé 5 až 800 μ s. Pulz je aplikován 70 až 100 ms po vlně R EKG signálu. Zařízení tedy umožňuje také analýzu EKG signálu. Při aplikaci takto dlouhých sekvencí pulzů však může dojít ke změně Ph na rozhraní elektrody a tkáně způsobené elektrolyzou.

15 Nejnovějším příspěvkem v této oblasti je článek „Ablation of atrial fibrillation with pulsed electric fields: An ultra-rapid, tissue-selective modality for cardiac ablation“, kde autoři provedli klinickou studii nového endokardiálního a epikardiálního ablačního systému využívající pulzní elektrické pole, ve zkratce „PEF“. Systém pro tuto ablací sestává z jednoúčelového generátoru vysokonapěťových pulzů a katetrů. První katetr obsahuje pět sektorů, kdy každý má čtyři oddělené elektrody sloužící k aplikaci pulzů. Tento katetr slouží pro endokardiální ablací. Druhý katetr použitý pro epikardiální ablací má formu pružné smyčky s elektrodami, kdy vždy dvě elektrody jsou aktivní a cyklicky se střídají. Generátor produkuje blíže nespecifikované bipolární milisekundové pulzy. Jediným nastavitelným parametrem pulzů je jejich napětí v rozsahu 900 až 20 2500 V, ostatní vlastnosti pulzu jsou pevně dány. Nevýhodou je však nutnost celkové anestezie a svalové relaxace.

25 Cílem vynálezu je představit snadno realizovatelný a bezpečný elektroporační generátor, odstraňující výše uvedené nedostatky současného stavu techniky.

Podstata vynálezu

30 Výše zmíněné nedostatky odstraňuje do značné míry střídavý elektroporační generátor, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje řídicí jednotku propojenou s ovládací jednotkou, stejnosměrným zdrojem, a výkonovým měničem, obsahujícím akumulaci kondenzátor a čtveřici výkonových tranzistorů typu MOSFET, zapojených do H-mostu, v jehož úhlopříčce je zapojeno primární vinutí výstupního vysokofrekvenčního impulzního transformátoru na ferritovém jádru, jehož sekundární vinutí je spojeno s alespoň jednou aplikační elektrodou.

V jiném výhodném provedení je aplikační elektroda jedna nebo dvě.

40 V jiném výhodném provedení jsou aplikačními elektrodami alespoň dva katetry s jednou kontaktní ploškou, nebo alespoň jeden katetr s více kontaktními ploškami, nebo katetr v kombinaci s velkoplošnou kontaktní elektrodou pro umístění do kontaktu s povrchem těla pacienta.

45 V jiném výhodném provedení je impulzní transformátor výhodně ve formě výměnného modulu umožňujícího jeho záměnu za jiný typ transformátoru s jiným poměrem mezi velikostí výstupního napětí a proudu.

V jiném výhodném provedení je stejnosměrný zdroj napájen usměrněným síťovým napětím, přičemž je jím proměnný stejnosměrný zdroj napětí, jež umožňuje nastavení velikosti napětí 50 výstupních pulzů.

V jiném výhodném provedení obsahuje na výstupu dále proudový snímač, umožňující prostřednictvím zobrazovacího zařízení zobrazit průběh proudu elektroporačního pulzu přiváděného do aplikačních elektrod.

V jiném výhodném provedení je řídicí jednotka určena pro ovládání výkonového měniče, čímž umožňují nastavení všech parametrů jím vytvořeného pulzu.

5 V jiném výhodném provedení dále obsahuje EKG snímací elektrodu propojenou s EKG monitorem propojeným s blokem analýzy EKG a synchronizace pulzů propojeným s řídicí jednotkou.

10 Výše zmíněné nedostatky odstraňuje do značné míry rovněž použití střídavého elektroporačního generátoru podle některého z nároků pro kardiologii.

Objasnění výkresů

15 Vynález bude dále přiblížen pomocí obrázků, kde obr. 1 představuje blokové schéma střídavého elektroporačního generátoru podle vynálezu, obr. 2 představuje blokové schéma jedné z variant střídavého elektroporačního generátoru podle vynálezu, obr. 3 představuje časový průběh výstupního napětí střídavého elektroporačního generátoru podle vynálezu, obr. 4 představuje proudovou odezvu měřenou během aplikace střídavého elektroporačního generátoru podle vynálezu, obr. 5 představuje synchronizaci aplikace pulzů AC IRE se signálem EKG, obr. 6
20 představuje elektrogram před AC IRE ablací, a obr. 7 představuje elektrogram po AC IRE ablaci.

Příklad uskutečnění vynálezu

25 Střídavý elektroporační generátor podle vynálezu je zobrazen na obr. 1 a obsahuje řídicí jednotku 8 propojenou s ovládací jednotkou 9, stejnosměrným zdrojem 10, a výkonovým měničem 11, přičemž měnič 11 je propojen jak se stejnosměrným zdrojem 10, tak s primárním vinutím izolačního impulzního transformátoru 12 s ferritovým jádrem, jehož sekundární vinutí je připojeno k aplikačním elektrodám, sloužícím k přivedení elektroporačního pulzu do tkáně. Mohou jimi být
30 například alespoň dva katetry 15 s jednou kontaktní ploškou, nebo jeden nebo více katetrů 15 s více kontaktními ploškami, nebo katetr 15 v kombinaci s velkoplošnou kontaktní elektrodou 16 pro umístění do kontaktu s povrchem těla pacienta 17.

35 Ovládací jednotka 9 obsahuje ovládací prvky pro nastavení parametrů pulzů, jako jsou napětí, frekvence, délka pulzu, délka mezery mezi pulzy a jejich počet. Obsahuje též displeje, zobrazující tyto nastavované parametry.

40 Ve výhodném provedení generátor podle vynálezu, představený na obr. 2, obsahuje EKG snímací elektrodu 5 propojenou s EKG monitorem 6 propojeným s blokem 7 analýzy EKG a synchronizace pulzů propojeným s řídicí jednotkou 8.

EKG snímacími elektrodou 5 je standardní nalepovací elektroda využívající měřící zesilovač či EKG monitor běžné konstrukce.

45 Blok 7 analýzy EKG a synchronizace pulzů může být realizován pomocí PC vybaveného měřicími kartami. Prostředí PC umožňuje snadné posouzení průběhu EKG a stanovení vhodného okamžiku aplikace elektroporačního pulzu.

50 Řídicí jednotka 8 obsahuje řídicí a ochranné obvody, které ovládají výkonový měnič 11, čímž zajišťují realizování pulzů požadovaných parametrů. Řídicí jednotka 8 je výhodně spojena s externím monitorem EKG, tj. prostřednictvím bloku analýzy EKG a synchronizace pulzů 7, z důvodu zajištění funkce synchronizace elektroporačního pulzu se signálem EKG. Řídicí jednotka 8 je tímto blokem 7 analýzy EKG a synchronizace pulzů spouštěna. V případě, že není využívána synchronizace s EKG, pracují její řídicí obvody autonomně a produkují pulzy s konstantní
55 periodou nastavenou na ovládacím panelu.

Stejnosemřný zdroj 10 je napájen ze sítě a výhodně jím může být proměnný stejnosemřný zdroj napětí, díky němuž je umožněno nastavení velikosti amplitudy napětí výstupních pulzů.

- 5 Výkonový měnič 11 obsahuje akumulací kondenzátor a čtveřici výkonových tranzistorů, výhodně typu MOSFET, zapojených do H-mostu, v jehož úhlopříčce je zapojeno primární vinutí výstupního impulzního transformátoru 12.

10 Výstupní impulzní transformátor 12 zajišťuje změnu velikosti výstupního napětí pulzů na požadovanou hodnotu a též galvanické oddělení výstupního střídavého napětí od stejnosemřného zdroje. Jeho primární vinutí je zapojeno k výkonovému měniči 11 a sekundární vinutí je připojeno na výstup střídavý elektroporačnického generátoru podle vynálezu např. do katetru 15 a kontaktních elektrod 16. Vinutí transformátoru 12 má s ohledem na bezpečnost vícenásobnou izolaci mezi primární a sekundární částí. Tato izolační vrstva může být vytvořena například z 1 mm silné vrstvy izolačnického plastu. Vinutí je vzhledem k přítomnosti vysoké frekvence navinuto na ferritovém jádru.

15 Díky přítomnosti tohoto transformátoru 12 je v případě poškození tranzistorů ve výkonovém měniči 11 vyloučena možnost trvalého připojení stejnosemřného napětí na jeho výstup. Pokud by totiž došlo ke zkratu tranzistoru či závadě řídicích obvodů vedoucí k jeho trvalému sepnutí, naroste během několika mikrosekund magnetizační proud transformátoru 12

20 natolik, že se tranzistory samočinně nevratně přeruší a krátce na to tak odpojí primární vinutí transformátoru 12 od akumulací kondenzátoru měniče a od stejnosemřného zdroje 10. Tuto vlastnost střídavého elektroporačnického generátoru nelze zaručit v případě, kdyby na výstupu transformátor 12 přítomen nebyl.

- 25 Sekundární vinutí transformátoru 12 je připojeno k aplikačnickým elektrodám sloužícím k aplikaci pulzů do tkáň. Konfigurace aplikačnických elektrod může být bipolární nebo unipolární. V případě bipolárního provedení, jsou elektrody tvořeny například dvěma katetru 15, nebo dvěma či více kontaktními ploškami obsaženými v jednom katetru 15. V případě unipolárního provedení aplikačnických elektrod je jedna aplikační elektroda tvořena například katetrem 15 a velkoplošnou kontaktní elektrodou 16 umístěnou na povrchu těla pacienta 17.
- 30

Transformátor 12 je proveden výhodně ve formě výměnného modulu, umožňujícího jeho záměnu za jiný typ, provedením a rozměry naprosto stejný a o stejném výkonu, ale s rozdílným počtem sekundárních závitů. Tím lze s minimálním servisním zásahem do generátoru snadno získat pulzy s jiným poměrem proudu a napětí, dle požadavků dané aplikační elektrody. Výstupní střídavé napětí bude například 1,5 krát vyšší a proud 1,5 krát nižší. K napájení transformátoru 12 je využíván výkonový měnič 11 napájený ze stejnosemřného zdroje 10.

35

40 Jak je patrné z obr. 2, sekundární vinutí transformátoru 12 je výhodně opatřeno proudovým snímačem 13 vyvedeným na zobrazovací zařízení 14. Proudový snímač 13 je galvanicky oddělen a má velkou šířku pásma. Umožňuje tak zobrazit průběh proudu elektroporačnického pulzu do aplikačnických elektrod, prostřednictvím zobrazovacího zařízení 14, tvořeného například osciloskopem. Jelikož je amplituda střídavého napětí v průběhu pulzu téměř konstantní, lze z velikosti a tvaru proudové odezvy posoudit kvalitu aplikační elektrody s tkání, a tak posoudit

45 úspěšnost aplikace pulzů.

Střídavý elektroporačnický generátor podle vynálezu generuje pulzy buď autonomně, nebo na základě synchronizačnického signálu získaného měřením a analýzou signálů EKG.

- 50 Obvykle jsou řídicí jednotkou 8 aplikovány desítky až stovky mikrosekund dlouhé pulzy střídavého napětí o frekvenci stovek kHz a o variabilní velikosti řádově stovek voltů, které jsou vzájemně odděleny mezerami o délce desetin až jednotek sekund, viz obr. 3, kde 1 je perioda vysokofrekvenčnického napětí, 2 je amplituda napětí, 3 je doba pulzu, 4 je doba mezery mezi pulzy, t představuje čas.
- 55

Pro různé typy využívaných aplikačních elektrod je výhodná určitá kombinace napětového a proudového rozsahu.

- 5 Příprava k aplikaci pulzů probíhá obdobně jako u běžné radiofrekvenční katérové ablace, zkratka „RFA“.
- Cestou tříselné žíly eventuálně tříselné tepny jsou v lokální anestezii zavedeny katetry 15 do srdečních dutin.
 - Po umístění diagnostických katetrů 15 je provedena diagnostika arytmie.
 - 10 - Poté je ablační katetr 15, či v případě bipolární konfigurace katetry 15, umístěny na vhodné místo ablace, kde později proběhne aplikace AC IRE. Typický průběh pulzu je možné vidět na obr. 4.
 - Pomocí intrakardiálního EKG, eventuálně s pomocí fluoroskopie či anatomického 3D mapovacího systému se ověří kontakt tkáně a katetrem 15. Kardiostimulace o stále frekvenci v rozsahu 80 až 120 pulzů/min umožňuje bezpečněji cílit aplikaci pulzu mimo refrakterní periodu, což znamená během 150 ms od QRS komplexu.
 - 15 - Bloky 5 až 7 provedou detekci a analýzu EKG signálu v reálném čase. Na obr. 5 lze vidět synchronizovaný AC IRE pulz s EKG signálem. Průměrné zpoždění mezi QRS komplexem a aplikačním pulzem je 75 ms. Obdélníkový signál je získaný z kontrolní LED.
 - 20 - Následně se změří impedance mezi hrotem ablačního katetru 15 a jeho referencí před a po aplikaci pulzu, což umožní hodnocení jeho výsledného efektu.
 - Poté se spustí série pulzů, a to automaticky a synchronizovaně dle EKG, dle přednastavených hodnot. Pro nejlepší možný výsledek jsou aplikovány desítky až stovky pulzů, např. 60, o šířce 10 až 150 μ s, s odstupy závislými na srdečním rytmu nebo stimulaci (pacing) a s frekvencí střídavého pulzu 70 až 450 kHz. Účinné rozmezí energie pulzu je v řádu desítek J.
 - 25 - V průběhu pulzů se měří proud katetrem 15 za pomoci proudového čidla 13 a jeho hodnota se odečte na zobrazovacím zařízení 14. Ze zobrazeného průběhu proudu lze usuzovat na úspěšnost aplikace pulzu. Příliš malý proud signalizuje přerušení vodičů katetru 15.
 - 30 Kontrolní měření impedance s poklesem 15 až 20 % je považováno za známku účinné aplikace, obdobně jako u RFA. V následném období pak pacient krom sebe-monitorace využije kontinuálního 24h EKG Holterovského monitorování, či smyčkových EKG nahrávačů. Za úspěšnou může být ablace považována při absenci rekurence arytmie po vysazení antiarytmicky působících léků po zaslepeném období, což je u RFA po cca 6 až 12 týdnech.
 - 35 Střídavý elektroporační generátor podle vynálezu je vhodný pro arytmiologickou/kardiologickou aplikaci IRE, jelikož bifázické impulzy, odpovídající krátkým sekvencím střídavého proudu (AC), generované speciálním AC generátorem IRE jsou výhodnější než DC pulzy. Rovněž zde nedochází k elektrolyze a tvorbě bublin, aplikace AC IRE nevyvolává fibrilaci srdečních komor a indukce kontrakcí kosterních svalů je nižší než v případě DC IRE.
 - 40 Střídavý elektroporační generátor podle vynálezu poskytuje dostatečnou energii k účinné IRE ablaci myokardu, viz obr. 6 a 7.
 - 45 Obr. 6 představuje elektrogram před AC IRE ablací, kde záznamy 1-2 jsou záznamy povrchového EKG; signály 3-7 jsou intrakardiální signály z ostia plicní žíly, signály 8-9 jsou intrakardiální signály z pravé komory, záznam 10 je invazivní měření krevního tlaku a detail 11 je detail síňového potenciálu z plicní žíly snímané cirkulárním katetrem
 - 50 Obr. 7 představuje elektrogram po AC IRE ablací, kde záznamy 1-2 jsou záznamy povrchového EKG, signály 3-7 jsou intrakardiální signály z ostia plicní žíly; signály 8-9 jsou intrakardiální signály z pravé komory, záznam 10 je invazivní měření krevního tlaku a detail 11 je detail vymizení síňového potenciálu z plicní žíly po aplikaci energie, což bylo snímáno cirkulárním katetrem.

Funkčnost elektroporačního generátoru podle vynálezu je patrna z porovnání detailů 11 na obr. 6 a 7. Nežádoucí síňový potenciál z plicní žíly snímaný cirkulárním katetrem před zákrokem je na obr. 6 v signálech 3-7 jasně patrný, přičemž na obr. 7, tedy po zákroku, již patrný není.

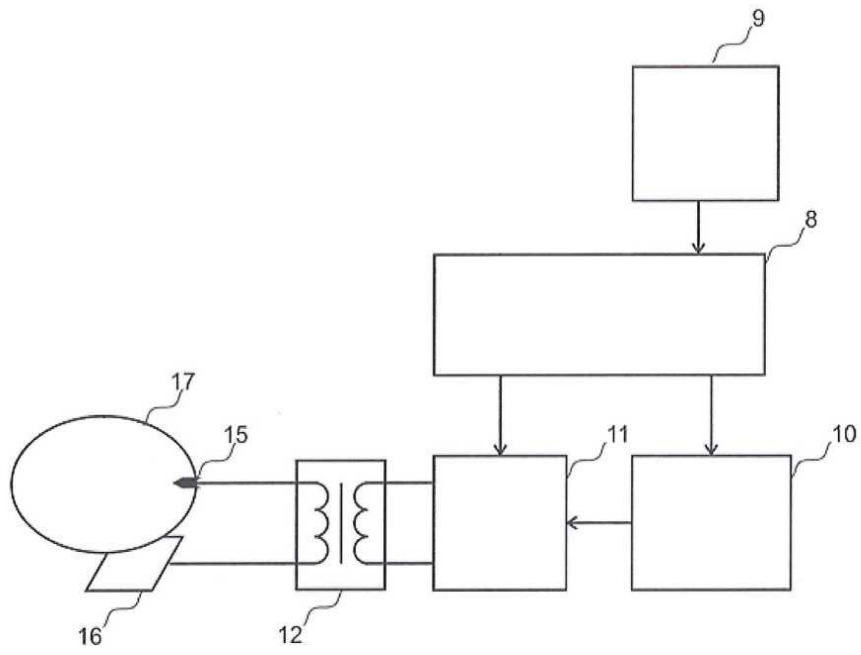
- 5 Velkým přínosem střídavého elektroporačního generátoru podle vynálezu je mimořádná variabilita nastavení parametrů elektroporačních pulzů:
- napětí až jednotky tisíc V,
 - frekvence desítky až stovky kHz,
 - 10 - délky pulzů desítky až stovky μ s,
 - délky mezer mezi pulzy stovky ms až jednotky s nebo na základě EKG signálu,
 - výstupní proudy desítky A.
- 15 Výhodou představeného vynálezu je, že přítomnost impulzního transformátoru na výstupu generátoru podle vynálezu jednak podstatně zvyšuje provozní bezpečnost zdroje z pohledu ochrany před nebezpečným dotykovým napětím, ale hlavně z principu neumožňuje nekontrolovatelné dlouhodobé či trvalé přenesení stejnosměrného napětí ze stejnosměrného napájecího zdroje přímo na výstup, v případě poruchy výkonových tranzistorů měniče, čímž významně snižuje riziko pro pacienta.
- 20 Střídavý elektroporační generátor podle vynálezu je rovněž vybaven galvanicky odděleným proudovým čidlem 13 výstupního proudu do katetru 15, které je připojeno k zobrazovacímu zařízení 14 nebo k libovolné měřicí kartě. Jelikož má pulz konstantní střídavé napětí, lze z velikosti proudové odezvy posoudit kvalitu kontaktu aplikační elektrody s tkání i během aplikace pulzu.
- 25 Velikost amplitudy proudu a její časová změna v průběhu aplikace pulzu může odhalit závady generátoru nebo aplikačních elektrod, což je pro operátora důležitá informace.

Střídavý elektroporační generátor podle vynálezu je zamýšlen jako základní prvek elektrofyziologické laboratoře, v rámci kardiologických pracovišť.

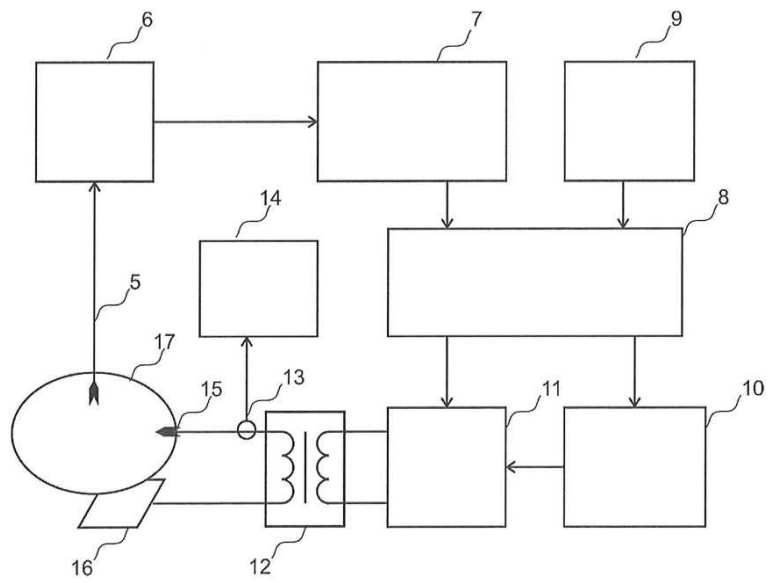
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Střídavý elektroporační generátor, **vyznačující se tím, že** obsahuje řídicí jednotku (8) propojenou s ovládací jednotkou (9), stejnosměrným zdrojem (10), a výkonovým měničem (11), obsahujícím akumulaci kondenzátor a čtveřici výkonových tranzistorů typu MOSFET, zapojených do H-mostu, v jehož úhlopříčce je zapojeno primární vinutí výstupního vysokofrekvenčního impulzního transformátoru (12) na ferritovém jádru, jehož sekundární vinutí je spojeno s alespoň jednou aplikační elektrodou.
2. Střídavý elektroporační generátor podle některého z nároků 1 až 2, **vyznačující se tím, že** aplikační elektroda je jedna nebo dvě.
3. Střídavý elektroporační generátor podle nároků 1 až 3, **vyznačující se tím, že** aplikačními elektrodami jsou alespoň dva katetry (15) s jednou kontaktní ploškou, nebo alespoň jeden katetr (15) s více kontaktními ploškami, nebo katetr (15) v kombinaci s velkoplošnou kontaktní elektrodou (16) pro umístění do kontaktu s povrchem těla pacienta (17).
4. Střídavý elektroporační generátor podle nároků 1 až 4, **vyznačující se tím, že** impulzní transformátor (12) je výhodně ve formě výměnného modulu umožňujícího jeho záměnu za jiný typ transformátoru s jiným poměrem mezi velikostí výstupního napětí a proudu.
5. Střídavý elektroporační generátor podle některého z nároků 1 až 5, **vyznačující se tím, že** stejnosměrný zdroj (10) je napájen usměrněným síťovým napětím, přičemž je jím proměnný stejnosměrný zdroj napětí, jež umožňuje nastavení velikosti napětí výstupních pulzů.
6. Střídavý elektroporační generátor podle některého z nároků 1 až 6, **vyznačující se tím, že** na výstupu dále obsahuje proudový snímač (13), umožňující prostřednictvím zobrazovacího zařízení (14) zobrazit průběh proudu elektroporačního pulzu přiváděného do aplikačních elektrod.
7. Střídavý elektroporační generátor podle některého z nároků 1 až 7, **vyznačující se tím, že** řídicí jednotka (8) je určena pro ovládání výkonového měniče (11), čímž umožňují nastavení všech parametrů jím vytvořeného pulzu.
8. Střídavý elektroporační generátor podle některého z nároků 1 až 8, **vyznačující se tím, že** dále obsahuje EKG snímací elektrodu (5) propojenou s EKG monitorem (6) propojeným s blokem (7) analýzy EKG a synchronizace pulzů propojeným s řídicí jednotkou (8).
9. Použití střídavého elektroporačního generátoru podle některého z nároků 1 až 9 pro kardiologii.

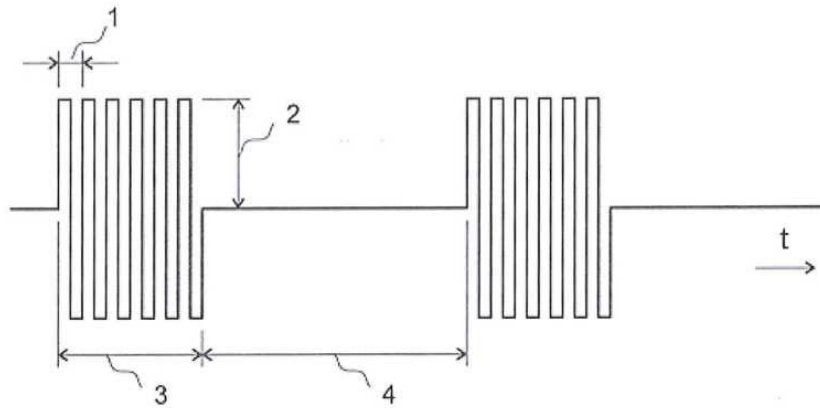
3 výkresy



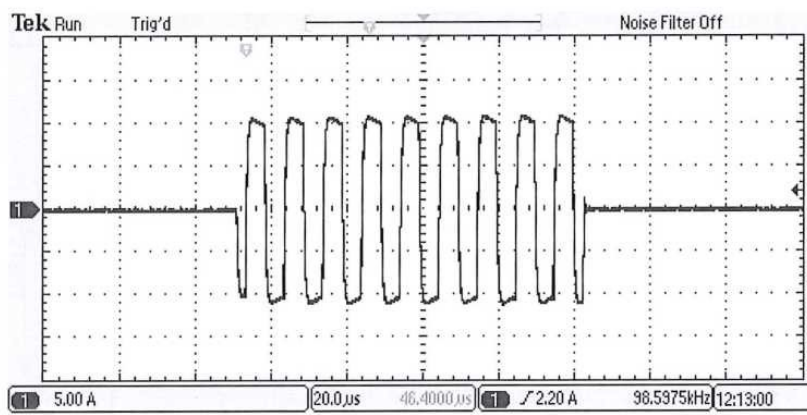
Obr. 1



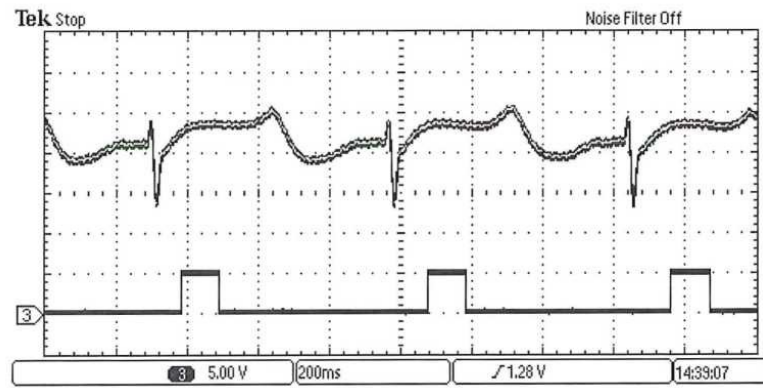
Obr. 2



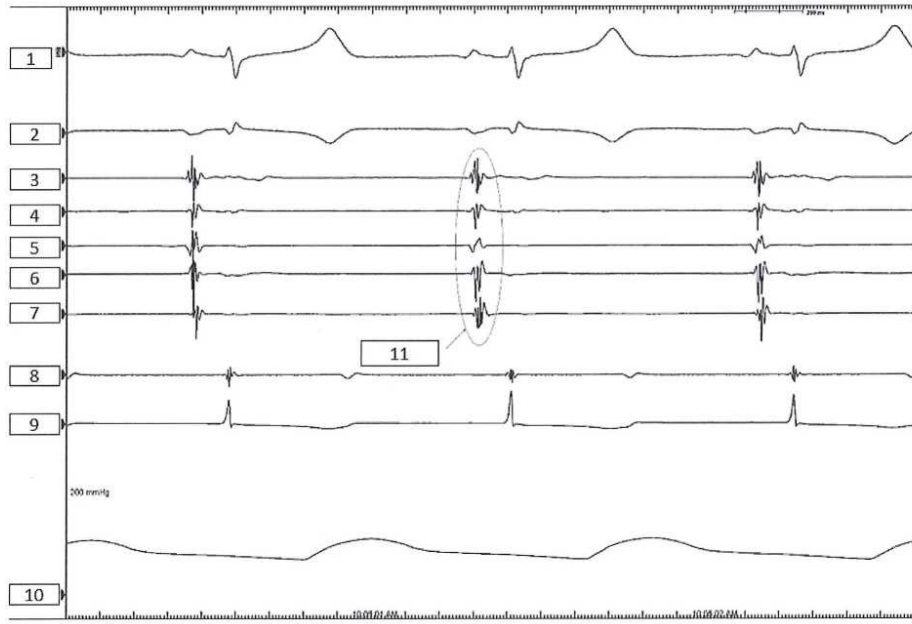
Obr. 3



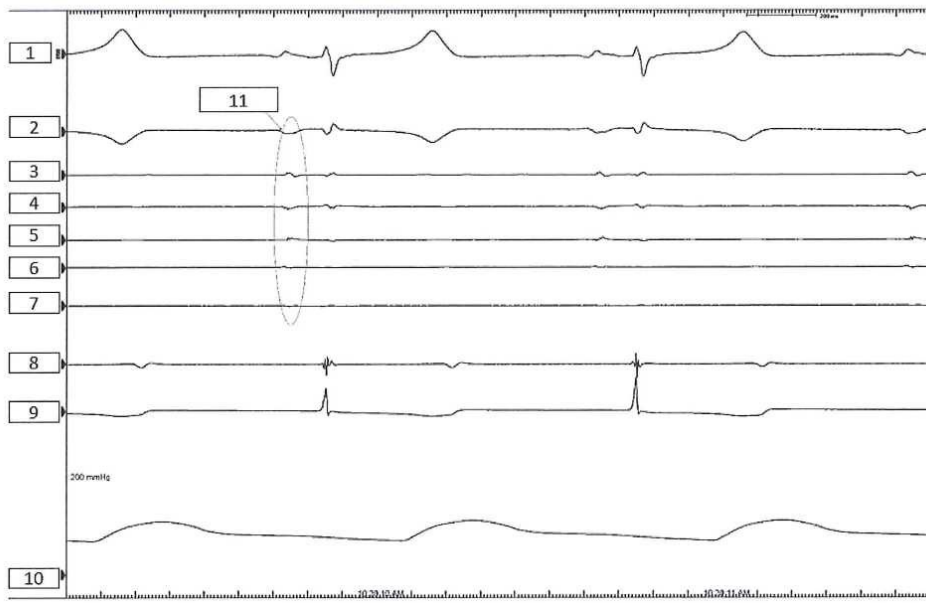
Obr. 4



Obr. 5



Obr. 6



Obr. 7