



Vliv signálů elektroporace na srdeční rytmus

Diplomová práce

Studijní program: N3963 – Biomedicínské inženýrství
Studijní obor: 3901T009 – Biomedicínské inženýrství

Autor práce: **Bc. Lukáš Müller**
Vedoucí práce: prof. Ing. Aleš Richter, CSc.





Effect of electroporation signals on heart rhythm

Master thesis

Study programme: N3963 – Biomedical engineering
Study branch: 3901T009 – Biomedical Engineering

Author: **Bc. Lukáš Müller**
Supervisor: prof. Ing. Aleš Richter, CSc.



Technická univerzita v Liberci
Fakulta zdravotnických studií
Akademický rok: 2015/2016

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Lukáš Müller**

Osobní číslo: **D15000031**

Studijní program: **N3963 Biomedicínské inženýrství**

Studijní obor: **Biomedicínské inženýrství**

Název tématu: **Vliv signálů elektroporace na srdeční rytmus**

Zadávací katedra: **Fakulta zdravotnických studií**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

Cíle práce:

1. Definovat fyzikální předpoklady elektroporace.
2. Provést analýzu signálů EKG a budících signálů elektroporace.
3. Pomocí generátorů signálů ověřit experimentálně možnou interakci signálů EKG a elektroporace.
4. Na základě vlastního teoretického a experimentálního výzkumu navrhnout doporučené průběhy elektroporačních signálů zejména v časové oblasti.
5. Vypracovat závěrečnou textovou dokumentaci diplomové práce a zhodnotit výsledky práce.

Teoretická východiska (včetně výstupu z kvalifikační práce):

Práce se bude zabývat interakcí elektroporace a srdeční aktivity. Tato interakce by mohla způsobovat arytmie a jiné poruchy srdečního rytmu, a proto je nutné zjistit, jak se tyto dva elektrické jevy navzájem ovlivní a jak tomu předejít.

Výzkumné předpoklady:

Pro úspěšné vypracování práce se předpokládá znalost funkce a mechanismů elektroporace. Dále je třeba analyzovat signál elektroporace a EKG a vyřešit jejich vzájemné interakce.

Metoda:

Teoretická studie lékařských databází, použití matematických modelů signálů EKG a elektroporace. Ověření experimentálně pomocí generátorů signálů.

Technika práce, vyhodnocení dat:

Analýza interakce elektroporace a elektrické aktivity srdce. Vyhodnocení bude provedeno na základě vlastního výzkumu.

Místo a čas realizace výzkumu:

Akademický rok 2016/2017 na TUL.

Vzorek:

Anonymní signály EKG a elektroporační signály získané z Krajské nemocnice Liberec, Fakulty elektrotechniky a komunikačních technologií VUT v Brně a Lékařské Fakulty Masarykovy univerzity.

Rozsah grafických prací:

Rozsah pracovní zprávy: **70-90**

Forma zpracování diplomové práce: **tištěná/elektronická**

Seznam odborné literatury: **viz příloha**

Vedoucí diplomové práce:

prof. Ing. Aleš Richter, CSc.

Ústav mechatroniky a technické informatiky

Datum zadání diplomové práce: **1. srpna 2016**

Termín odevzdání diplomové práce: **30. dubna 2017**



Mgr. Marie Froňková
pověřena vedením fakulty

V Liberci dne 30. listopadu 2016

Příloha zadání diplomové práce

Seznam odborné literatury:

ČIHÁK, Radomír, Miloš GRIM, Oldřich FEJFAR a Rastislav DRUGA. Anatomie. 3. upravené a doplněné vydání. Praha: Grada, 2016. ISBN 978-80-247-3817-8.

PUCZOK, Václav. Zdroj vysokonapěťových pulzů pro elektroporaci buněk [online]. Brno, 2016 [cit. 2016-10-11]. Dostupné z: https://dspace.vutbr.cz/bitstream/handle/11012/58837/PuczokV146936DP.pdf_sequer VUT Brno. Vedoucí práce Ing. Dalibor Červinka, Ph.D.

HAMPTON, John R. EKG stručně, jasně, přehledně. Praha: Grada, 2013. ISBN 978-80-247-4246-5.

DAS, Mithilesh K. a Douglas P. ZIPES. Electrocardiography of arrhythmias: a comprehensive review : a companion to Cardiac electrophysiology : from cell to bedside. 1st ed. Philadelphia, Pa.: Elsevier/Saunders, 2012. ISBN 9781455700851.

EISENBERGER, Martin, Alan BULAVA a Martin FIALA. Základy srdeční elektrofyzologie a katérových ablací. Vyd. 1. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-3677-8.

JOURABCHI, Natanel, Kouros BEROUKHIM, Bashir A. TAFTI, Stephen T. KEE a Edward W. LEE. Irreversible electroporation (NanoKnife) in cancer treatment. Gastrointestinal Intervention [online]. 2014, 3(1), 8-18 [cit. 2016-10-11]. DOI: 10.1016/j.gii.2014.02.002. ISSN 2213-1795. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213179514000078>

BERTACCHINI, C., P. M. MARGOTTI, E. BERGAMINI, A. LODI, M. RONCHETTI a R. CADOSSO. Design of an Irreversible Electroporation System for Clinical Use. Technology in Cancer Research & Treatment [online]. 2007, 6(4), 313-320 [cit. 2016-10-11]. DOI: 10.1177/153303460700600408. ISSN 1533-0346. Dostupné z:

<http://tct.sagepub.com/lookup/doi/10.1177/153303460700600408>

RUBINSKY, B. Irreversible Electroporation in Medicine. Technology in Cancer Research & Treatment [online]. 2007, 6(4), 255-259 [cit. 2016-10-11]. DOI: 10.1177/153303460700600401. ISSN 1533-0346. Dostupné z:

<http://tct.sagepub.com/lookup/doi/10.1177/153303460700600401>

MAOR, Elad, Antoni IVORRA a Boris RUBINSKY. Non Thermal Irreversible Electroporation: Novel Technology for Vascular Smooth Muscle Cells Ablation. PLoS ONE [online]. 2009, 4(3) [cit. 2016-10-11].

DOI:<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0004757>. ISSN 1932-6203.

Dostupné z:

http://journals.plos.org/plosone/article_id=10.1371/journal.pone.0004757

MAOR, E., A. IVORRA, J. LEOR a B. RUBINSKY. The Effect of Irreversible Electroporation on Blood Vessels. Technology in Cancer Research & Treatment [online]. 2007, 6(4), 307-312 [cit. 2016-10-11]. DOI:

10.1177/153303460700600407. ISSN 1533-0346. Dostupné z:

<http://tct.sagepub.com/lookup/doi/10.1177/153303460700600407>

SOUSA, Phlip. NanoKnife & IRE Introduction [online]. In: . [cit. 2016-10-11].

Dostupné z:

www.nanoknife.hk/Files/NanoKnife%20Training/1%20NanoKnife%20and%20IRE%20I

Prohlášení

Byl jsem seznámen s tím, že na mou diplomovou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb., o právu autorském, zejména § 60 – školní dílo.

Beru na vědomí, že Technická univerzita v Liberci (TUL) nezasahuje do mých autorských práv užitím mé diplomové práce pro vnitřní potřebu TUL.

Užiji-li diplomovou práci nebo poskytnu-li licenci k jejímu využití, jsem si vědom povinnosti informovat o této skutečnosti TUL; v tomto případě má TUL právo ode mne požadovat úhradu nákladů, které vynaložila na vytvoření díla, až do jejich skutečné výše.

Diplomovou práci jsem vypracoval samostatně s použitím uvedené literatury a na základě konzultací s vedoucím mé diplomové práce a konzultantem.

Současně čestně prohlašuji, že tištěná verze práce se shoduje s elektronickou verzí, vloženou do IS STAG.

Datum: 3. 5. 2017

Podpis:



Poděkování

V první řadě bych rád poděkoval prof. Ing. Aleši Richterovi, CSc. za pomoc se zadáním práce a s jejím vedením, za jeho rady a připomínky. Dále bych rád poděkoval Ing. Janu Černému z Kardiocentra Krajské nemocnice Liberec a doc. Ing. Zbyňkovi Koldovskému, Ph.D. za poskytnuté rady a konzultace. Poděkování patří také mojí rodině, přítelkyni a přátelům, kteří mne v průběhu zpracování této práce podporovali.

Anotace

Autor: Bc. Lukáš Müller
Instituce: Technická Univerzita v Liberci, Fakulta zdravotnických studií
Název práce: Vliv signálů elektroporace na srdeční rytmus
Vedoucí práce: prof. Ing. Aleš Richter, CSc.
Počet stran: 67
Počet příloh: 2
Rok obhajoby: 2017

Souhrn: Tato diplomová práce se zabývá vlivem elektroporace na srdeční rytmus člověka v průběhu terapie. Cílem práce bylo zhodnotit možné negativní vlivy elektroporace na srdeční rytmus a navrhnout možný časový průběh pulsů na základě synchronizace s elektrickými signály srdce. V první části práce předkládá čtenáři základní funkční principy a mechanismy, které se při aplikaci této poměrně nové ablační metody uplatňují. Následuje kapitola zabývající se vznikem a průběhy elektrických signálů v srdci. Poslední část práce se zaměřuje na praktické zpracování a návrh základního algoritmu pro synchronizaci elektroporačních pulsů.

Klíčová slova: elektroporace, elektrokardiogram, synchronizace

Annotation

Author: Bc. Lukáš Müller
Institution: Technical University of Liberec, Faculty of health studies
Title: Effect of electroporation signals on heart rhythm
Supervisor: prof. Ing. Aleš Richter, CSc.
Pages: 67
Appendix: 2
Year: 2017

Summary: This masters thesis deals with effects of electroporation on human heart rhythm during the treatment. Goal of this thesis is to evaluate possible negative effects of electroporation on heart rhythm and to propose a suitable timing of electroporation pulses based on synchronization with heart electrical signals. First part of this thesis submits basic function principals and concepts used in this relatively new ablation method. This part is followed by chapter about human heart and it's electrical signals. Final part of this thesis deals with processing of heart signals and proposes a basic algorithm for synchronization of electroporation pulses with heart rhythm.

Keywords: electroporation, electrocardiogram, synchronization

Obsah

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	12
SEZNAM POUŽITÝCH ZNAČEK A SYMBOLŮ	13
ÚVOD	14
1 ELEKTROPORACE	15
1.1 ÚVOD DO PROBLEMATIKY	15
1.2 ZÁKLADNÍ FUNKČNÍ PRINCIPY	15
1.3 ELEKTROPORAČNÍ PULSY	17
2 TKÁŇ V ELEKTRICKÉM POLI	19
2.1 ELEKTRICKÝ MODEL BUŇKY	19
2.2 ELEKTROPORAČNÍ PRAH	25
2.2.1 <i>Nejjednodušší případ</i>	25
2.2.2 <i>Simulace složitějších případů</i>	26
2.2.3 <i>Rozdělení prahů</i>	31
2.3 SHRNUTÍ	32
3 ELEKTRICKÉ SIGNÁLY SRDCE	33
3.1 ANATOMIE SRDCE	33
3.2 PŘEVODNÍ SYSTÉM SRDEČNÍ	35
3.3 VZNIK A PARAMETRY SIGNÁLU	38
3.4 MORFOLOGIE	39
3.4.1 <i>Vlna P</i>	39
3.4.2 <i>Komplex QRS</i>	40
3.4.3 <i>Vlna T</i>	42
3.5 REFRAKTERNÍ PERIODA SRDCE	43
4 ZPRACOVÁNÍ SIGNÁLU	45
4.1 ANALÝZA EKG SIGNÁLU	45
4.1.1 <i>Fourierova transformace</i>	46
4.2 FILTRACE	48
4.2.1 <i>Pásmová propust</i>	48
4.2.2 <i>Notch filtr</i>	50
4.3 DETEKCE R VLNY	54
5 ZÁVĚR	56
SEZNAM LITERATURY	57
SEZNAM OBRÁZKŮ	61
SEZNAM TABULEK	62
SEZNAM PŘÍLOH	63

Seznam použitých zkratk

AP	Akční potenciál
ARP	Absolutní refrakterní perioda
AV	Atrioventrikulární
EKG	Elektrokardiogram
EP	Elektroporace
ERP	Efektivní refrakterní perioda
fft	fast Fourier transform
FIR	Finite impulse response (filtr s konečnou impulsní odezvou)
IIR	Infinite impulse response (filtr s nekonečnou impulsní odezvou)
IRE	Ireverzibilní elektroporace
KMP	Klidový membránový potenciál
PSS	Převodní systém srdeční
RC	Ramus Circumflexus
RE	Revezibilní elektroporace
RIA	Ramus Intraventricularis Anterior
RRP	Relativní refrakterní perioda

Seznam použitých značek a symbolů

C	kapacita [F]
E	intenzita elektrického pole [$V.m^{-1}$]
F_s	vzorkovací frekvence (sampling frequency) [Hz]
f	frekvence [Hz]
θ	úhlová frekvence [$rad.s^{-1}$]
G	vodivost [S]
$H_{(z)}$	přenosová funkce filtru
R	elektrický odpor [Ω]
$R_1//R_2$	paralelní kombinace odporů
ρ	měrný elektrický odpor [$\Omega.m^{-1}$]
V_m	indukované membránové napětí [V]
Z	impedance [Ω]

Úvod

Tato diplomová práce si klade za cíl nejprve seznámit čtenáře se základními principy využívanými v relativně nové, netermální ablační metodě nazývané elektroporace. Tato metoda se využívá v několika oborech od biologie až po terapii nádorových onemocnění.

Základním principem je vystavení buněk velmi krátkým elektrickým pulsům, které však mají velmi vysoké napětí a proud. Protože se používá elektrická energie, existuje možnost, že tato terapie může negativně ovlivnit srdeční rytmus pacienta a to ve smyslu vzniku arytmií, především pak komorové fibrilace, která je přímo život ohrožující. K takovému ovlivnění srdečního rytmu by mohlo dojít ve chvíli, kdy bude tento elektroporační puls aplikován v nevhodnou chvíli srdečního cyklu, proto je žádoucí, aby bylo spouštění EP pulsů synchronizované se srdeční činností.

V další části seznamuje práce se základy srdeční anatomie a elektrofyzologie a šířením elektrických vzruchů v srdci. Pochopení této látky je nutné ke správné interpretaci záznamů elektrické aktivity srdce, především pak EKG.

Následuje kapitola týkající se rozboru EKG křivek a jejich souvislosti s ději v srdci. Zde se pozornost upíná postupně na jednotlivé části EKG křivky, které dává do spojitostí s předchozí kapitolou.

Poslední část práce se věnuje návrhu vhodných filtrů a algoritmu, který bude detekovat významné body v EKG křivce a umožní tak, při implementaci do EP přístroje, synchronizaci s EKG. Tato synchronizace by měla minimalizovat riziko vzniku arytmií při terapii touto metodou.

1 Elektroporace

1.1 Úvod do problematiky

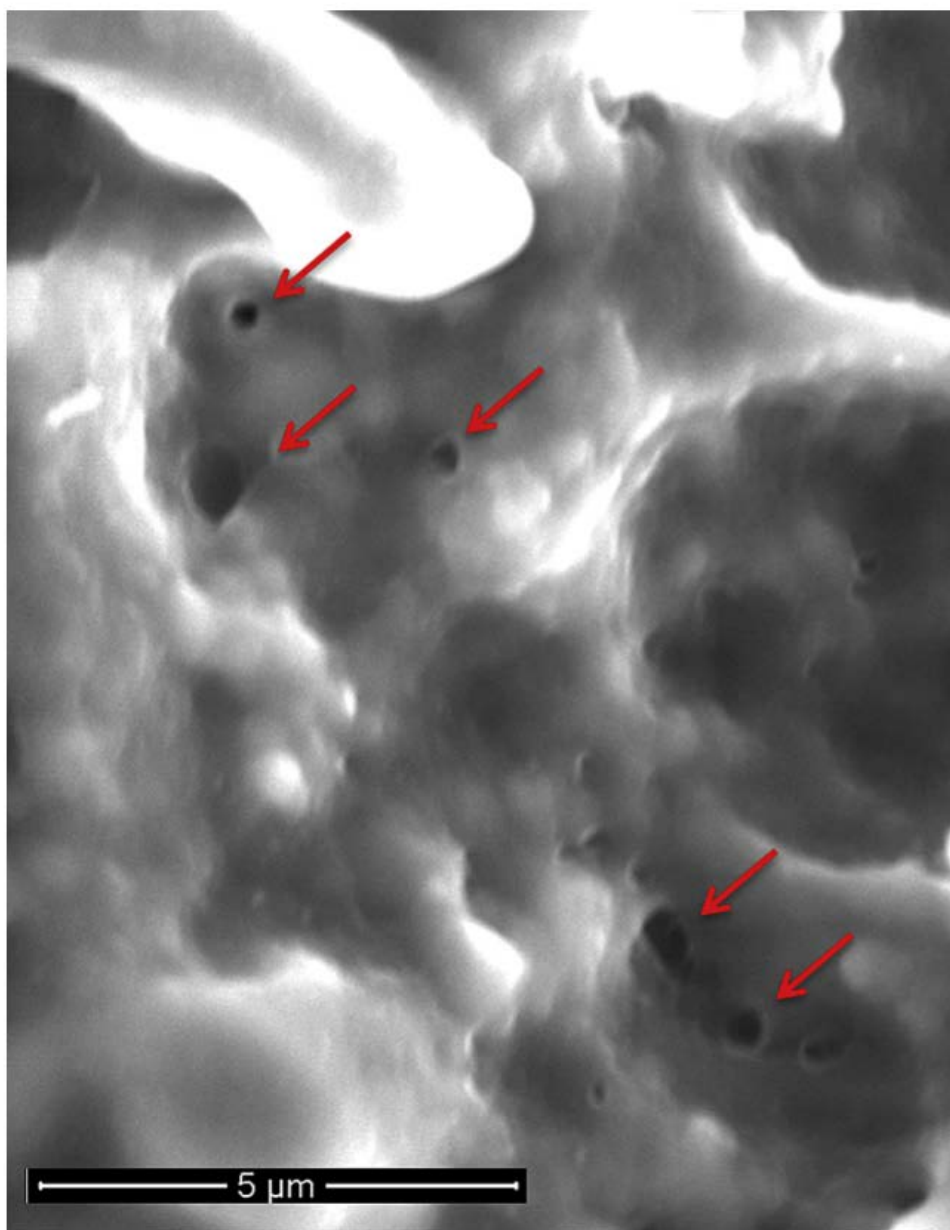
Elektroporace se v biologii a medicíně využívá již od 80. let minulého století. Jedná se o metodu, kdy se pomocí vysokonapěťových mikro až milisekundových pulsů zvýší permeabilita buněčné membrány a tím je umožněno dostat do buňky molekuly, které nemohou za normálních okolností buněčnou membránou projít (jedná se například o léky, geny atd.). V medicíně se dlouhou dobu používá reverzibilní elektroporace (RE). Tedy jev, kdy se permeabilita membrány buňky zvýší jen dočasně a buňka tento proces přežije. Avšak během výzkumů se zjistilo, že při překročení určité hranice dojde k ireverzibilnímu zvýšení permeability membrány a následnému úmrtí buňky, tento jev se nazývá ireverzibilní elektroporace (IRE) a v současné době se zkoumají možnosti využití tohoto jevu jako netermální ablační metody především při léčbě nádorových onemocnění. V této části se budu zabývat právě ireverzibilní elektroporací.

Na rozdíl od konvenčních, především teplotních metod ablace (RF ablace, kryoablace atd.), dosahujeme při elektroporaci, ať už reverzibilní (RE) nebo ireverzibilní (IRE), mnohem lepší fokusace cílové tkáně, kterou chceme zničit. A to především díky tomu, že elektrické pole se šíří pouze mezi elektrodami a není ovlivněné např. krevním tokem.

1.2 Základní funkční principy

Ireverzibilní elektroporace se dnes v klinické praxi využívá především pro léčbu nádorů. Jak už bylo řečeno ireverzibilní elektroporace způsobí nevratné poškození buněčné membrány ve formě pórů o rozměrech několika nanometrů (obrázek 1). Tyto póry umožňují volnou komunikaci extracelulárního a intracelulárního prostoru. To vede k volnému pohybu iontů a ostatních látek z a do buňky, což ve výsledku způsobí smrt buňky. Aby bylo dosaženo trvalého poškození buněčné membrány, je potřeba překonat

určitý gradient elektrického pole. Za tento práh je obecně považována hodnota $E=800 \text{ V.cm}^{-1}$.



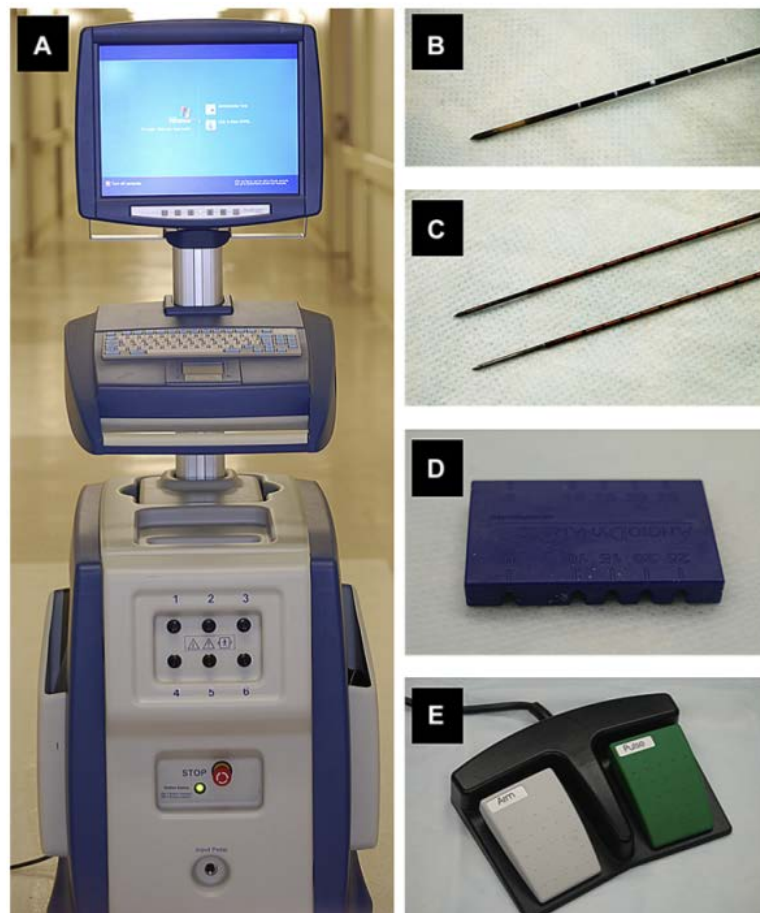
Obrázek 1 - Buňka prasečích jater po elektroporaci [1]

V dnešní době se pro aplikaci elektroporačních pulsů do hluboko uložených nádorů používají jehlové elektrody, tím se pacient vyhne otevřené operaci a jejím rizikům. Problém je však v dosažení požadovaného elektrického pole v celém objemu nádoru při omezeném počtu elektrod (typicky 2-6). Aby k elektroporaci došlo, musí mít pulsy vysokou amplitudu napětí (až 3000 V) a proudu (až 50 A). To klade vysoké nároky na samotný přístroj a bezpečnost při samotném zákroku, to však není předmětem této práce.

Mezi hlavní výhody elektroporace oproti konvenčním termálním ablačním metodám patří hlavně ostrá demarkace tkáně poškozené a nepoškozené, dále elektroporace není ovlivněna tokem krve a nepoškozuje vazivovou tkáň krevních cév, což zachovává kvalitní prokrvení a zlepšuje regeneraci po zákroku. [1,2,11]

1.3 Elektroporační pulsy

Typická elektroporační sekvence se skládá z 90 jednotlivých pulsů rozdělených do 9 úseků po 10 pulsech. Každý puls trvá 100 μ s, mezi jednotlivými pulsy je pauza 1 s a mezi skupinami 3,5 s. V současné době existuje komerčně využívaný přístroj NanoKnife od firmy AngioDynamics (obrázek 2), který je schopný vyvinout napětí až 3500 V a proud až 45 A.



Obrázek 2 - Přístroj NanoKnife (A), elektrody bipolární (B) a monopolární (C), šablona pro rozmístění elektrod (D) a ovládací pedály (E) [1]

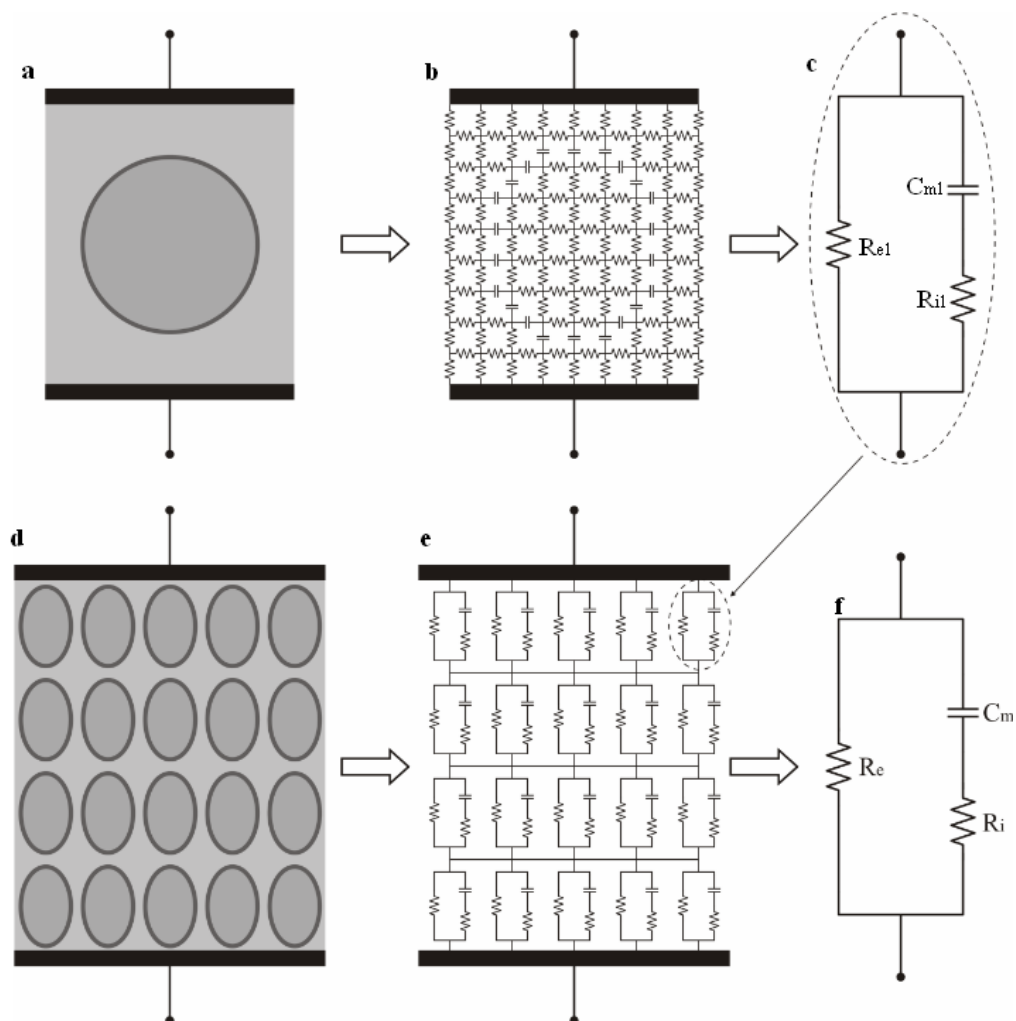
Přístroj vyvinutý na Fakultě elektrotechniky a komunikačních technologií Vysokého učení technického v Brně je schopný vyvinout napětí až 4000 V a proud až 50 A.

Problém by mohl nastat, pokud by byl puls dodán ve chvíli, kdy se srdeční tkáň nachází v takzvané citlivé periodě. Proto je žádoucí implementovat do přístrojů pro elektroterapii synchronizaci s EKG, tak aby se předešlo možnému vzniku arytmií. (viz kapitola 3.5). [3,4]

2 Tkáň v elektrickém poli

2.1 Elektrický model buňky

Abychom lépe pochopili k čemu při elektroporaci dochází, zavedeme náhradní elektrické schéma buňky a tkáně. Běžně používané náhradní schéma buňky vypadá následovně:



Obrázek 3 - Náhradní schéma buňky a tkáně [10]

Na obrázku 3a vidíme samostatnou buňku v extracelulárním médiu mezi dvěma elektrodami, tedy nejjednodušší případ pro vytvoření náhradního schématu. Protože extracelulární tekutina obsahuje množství iontů (především Na^+ a Cl^-), je poměrně dobře vodivá. To samé platí i pro intracelulární tekutinu, kde dominuje K^+ . Díky tomu lze tyto tekutiny nahradit prostým rezistorem. Jako hodnota měrného elektrického oboru

těchto kapalin se udávají hodnoty $\rho_e=0,66 \Omega \cdot m^{-1}$ pro extracelulární a $\rho_i=0,6 \Omega \cdot m^{-1}$ pro intracelulární.

Buněčná membrána je velmi tenká (7 nm) lipová dvojvrstva. Tato vrstva tvoří elektrickou izolaci mezi extra a intra celulárním prostorem. Protože je poměrně dobře propustná pro vodu a tuky, ale pro ionty je téměř nepropustná (s výjimkou iontových kanálů), dá se tak považovat za dobré dielektrikum. Vzhledem k tomu, že je tato nevodivá vrstva mezi dvěma vodivými médii, chová se jako kondenzátor, a proto se buněčná membrána nahrazuje právě kondenzátorem. Kapacita takového kondenzátoru byla experimentálně stanovena na hodnotu přibližně $0.01 \text{ F} \cdot m^{-2}$.

Na obrázku 3b už vidíme jednotlivé diferenciální přírůstky odporu extracelulární kapaliny reprezentované rezistory. Zhruba uprostřed se nacházejí kondenzátory, které reprezentují jednotlivé přírůstky kapacity buněčné membrány. Uvnitř této membrány nalezneme intracelulární médium reprezentované, stejně jako v případě extracelulárního prostoru, rezistory.

Schéma na obrázku 3b bylo pro jakékoliv výpočty zbytečně složité. Je však možné toto schéma zjednodušit a to tak, že všechny diferenciální přírůstky odporu extracelulární tekutiny můžeme nahradit jediným rezistorem R_{e1} (viz 3c). Stejně zjednodušení můžeme provést pro jednotlivé přírůstky kapacity membrány (C_1) a pro odpor intracelulární kapaliny (R_{i1}). Po tomto zjednodušení dostaneme schéma, které vidíme na obrázku 3c.

Obrázek 3d ukazuje část tkáně mezi dvěma elektrodami. V obrázku 3e je každá jedna buňka nahrazena náhradním schématem z obrázku 3c. Opět se dostáváme do situace, že náhradní schéma je poměrně složité a případné výpočty by byly velmi komplikované. Můžeme proto provést podobné zjednodušení jako v případě jedné buňky a nahradit odpory extracelulární tekutiny v okolí jednotlivých buněk celkovým odporem R_e reprezentujícím celkový odpor extracelulárního média mezi elektrodami. Podobně nahradíme jednotlivé kondenzátory reprezentující kapacity membrán jednotlivých buněk jediným kondenzátorem C_m . Odpor intracelulárních médií jednotlivých buněk byl nahrazen odporem R_i .

Celková impedance tkáně se pak spočítá podle vztahu (1)

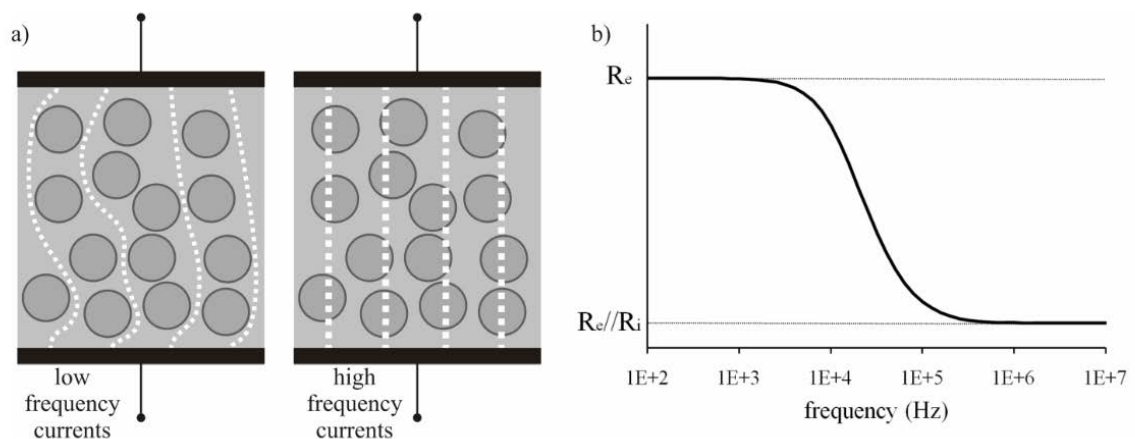
$$Z = \frac{R_e \cdot (Z_m + R_i)}{R_e + (Z_m + R_i)} [\Omega] \quad (1)$$

Kde R_e vyjadřuje odpor extracelulárního média, R_i je odpor intracelulárního média a Z_m je impedance buněčné membrány, která se spočítá podle vzorce (2)

$$Z_m = \frac{1}{j \cdot 2\pi \cdot f \cdot C_m} [\Omega] \quad (2)$$

Kde j je imaginární jednotka, f je frekvence elektrického proudu a C_m je kapacita membrány.

Ze základní elektrotechniky víme, že chování kondenzátoru závisí na frekvenci (viz rovnice 2). Pro nízké frekvence se kondenzátor chová jako rozpojený obvod a pro vysoké frekvence se chová jako zkrat. Z toho budou vyplývat i dráhy elektrického proudu v tkáni pro různé frekvence. Na obrázku 4a můžeme vidět, jak se liší dráha nízkofrekvenčních a vysokofrekvenčních proudů v tkáni. Protože se buněčná membrána chová jako kondenzátor, tak nízké frekvence nemohou přes tuto membránu projít a, proto proud prochází pouze mezi buňkami. Pro vysoké frekvence naopak membrána představuje zkrat a proud tak prochází skrze buňky.



Obrázek 4 - Dráhy proudu impedance v tkáni v závislosti na frekvenci [10]

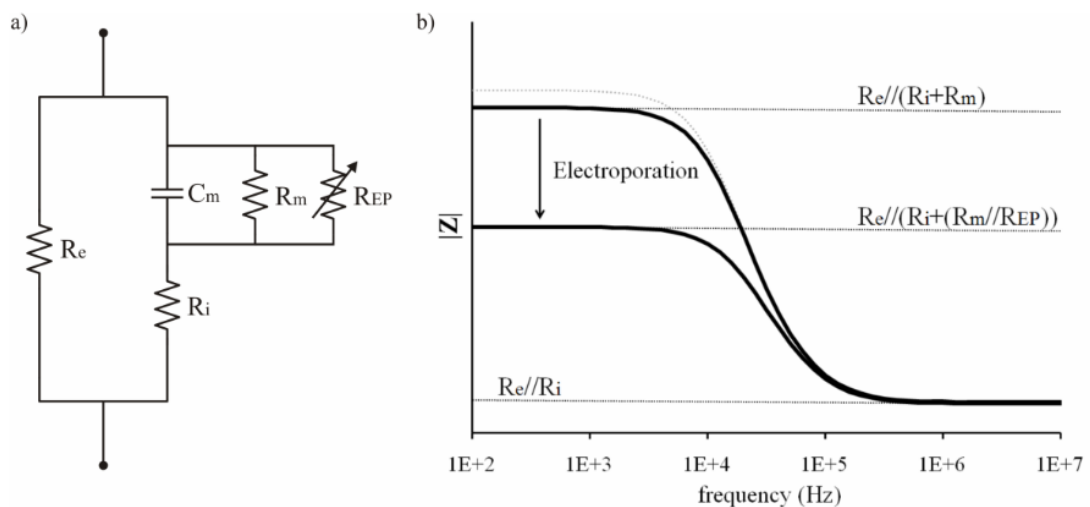
Obrázek 4b ukazuje velikost impedance v závislosti na frekvenci. Na svislé ose je impedance a na vodorovné je frekvence. Hodnota R_e představuje odpor extracelulární tekutiny, kterou proud prochází při nízkých frekvencích, protože membrána se chová jako kondenzátor, který se pro nízké frekvence jeví jako rozpojený obvod, a proto jím

neteče žádný proud. Hodnota $R_e//R_i$ představuje paralelní kombinaci odporů extra a intracelulární tekutiny, kterými prochází vysokofrekvenční proud. Tato hodnota se spočítá podle vztahu (3)

$$R = \frac{R_e \cdot R_i}{R_e + R_i} \text{ [}\Omega\text{]} \quad (3)$$

Výše uvedený model je velmi zjednodušený a pro účely elektroporace ne zcela vhodný, protože nezahrnuje zbytkovou vodivost buněčné membrány. Tato vodivost je způsobena, za normálních okolností, především iontovými kanály. To jsou útvary v membráně, které mají za úkol transport iontů a udržovat tak KMP a v případě neuronů a svalových buněk tvořit AP. Tyto kanály jsou specifické pro určité ionty a otevírají se v závislosti na různých parametrech (např. transmembránový potenciál).

Vzhledem k této skutečnosti je třeba modifikovat předchozí model buňky a zařadit do schématu parazitní vodivost způsobenou právě iontovými kanály.



Obrázek 5 - Modifikované schéma buňky [10]

Na obrázku 5a je tato parazitní vodivost reprezentována odporem R_m paralelně připojeném ke kondenzátoru představujícímu buněčnou membránu. Proměnný odpor R_{ep} představuje proměnlivou vodivost membrány způsobenou elektroporací.

Na obrázku 5b můžeme vidět, že došlo ke snížení impedance membrány pro nižší frekvence (křivka původního modelu tečkovaně). K tomuto snížení došlo díky

paralelnímu zapojení R_m , který umožňuje průtok proudu skrz buňku i při nízkých frekvencích. Celkový odpor při zahrnutí vodivosti membrány se vypočte podle (5). Impedanci membrány můžeme pro účely elektroporace zanedbat, protože se jedná o stejnosměrné pulsy, tedy kondenzátor se chová jako rozpojený obvod a nepoteče jím (v ustáleném stavu) žádný proud a neovlivní tedy celkový odpor tkáně.

$$R = \frac{R_e \cdot (R_i + R_m)}{R_e + (R_i + R_m)} [\Omega] \quad (5)$$

Kde R_e reprezentuje opět odpor extracelulární tekutiny. Součet $R_i + R_m$ vyjadřuje celkový odpor intracelulárního prostředí (R_i) a odpor membrány (R_m)

Třetí křivka na obrázku 5b reprezentuje změnu vodivosti membrány po aplikaci elektroporace. Očividně zde dochází k velmi výraznému poklesu impedance buněčné membrány a tedy ke zvýšení vodivosti. K této změně dochází díky zvýšení propustnosti membrány, ve schématu reprezentované proměnným odporem R_{ep} paralelně zapojeným k C_m a R_m . Ve skutečnosti je toto zvýšení vodivosti membrány způsobeno vytvořením nanoskopických pórů v membráně a tím otevření neregulované komunikace mezi extracelulárním a intracelulárním prostorem a to nejen pro ionty, ale i pro jiné látky. Odpor po aplikaci elektroporace se tedy sníží a vypočte se podle vzorce (6) a opět zanedbáváme efekt buněčné membrány.

$$R = \frac{R_e \cdot (R_i + R_m // R_{ep})}{R_e + (R_i + R_m // R_{ep})} [\Omega] \quad (6)$$

Kde značení R_e a R_i odpovídá předchozí rovnicím.

Výraz $R_m // R_{ep}$ zde reprezentuje paralelní zapojení rezistorů R_m (odpor membrány) a R_{ep} (změna odporu membrány po elektroporaci). Celkový odpor membrány po elektroporaci se spočítá podle rovnice (7)

$$R_m // R_{ep} = \frac{R_m \cdot R_{ep}}{R_m + R_{ep}} [\Omega] \quad (7)$$

Schéma z obrázku 5a můžeme považovat za dostatečné pro účely studia elektroporace z hlediska chování tkáně.

Vodivost vybraných tkání pro nízkofrekvenční proud můžeme najít v následující tabulce:

Tabulka 1 - Vodivost pro vybrané tkáně [8]

Tkáň	Průměrná vodivost G [S]	Směrodatná odchylka	Počet studií
Krevní plazma	1,09	0,849	3
Tuková tkáň	0,0573	0,0487	8
Srdeční sval	0,381	1,75	28
Srdeční sval (podélně)	0,394	0,0447	3
Srdeční sval (příčně)	0,216	0,0762	3
Játra	0,221	0,352	27
Sval	0,355	1,99	18
Sval (podélně)	0,435	0,189	5
Sval (příčně)	0,175	0,147	5

Z hodnot vyplývá, že největší vodivost má, podle očekávání krevní plazma. Touto hodnotou se také někdy nahrazuje vodivost extracelulární kapaliny.

Co se vodivosti tkání týče, podle zde dostupných údajů, nejsou příliš velké rozdíly. Všechny tkáně mají vodivost v řádu desetin S. Zajímavé jsou však rozdíly ve vodivosti svalů v závislosti na směru průchodu elektrického proudu. [8,9,10,11,]

2.2 Elektroporační práh

V první kapitole jsme se zmínili o obecném prahu pro vyvolání elektroporace. Ve skutečnosti tento práh závisí na několika faktorech a právě touto problematikou se budeme zabývat v následujícím textu.

Pokud tkáň vystavíme působení elektrického pole, dojde podobně jako u kondenzátoru k nabití membrány a tím pádem se změní napětí na buněčné membráně¹. Ve chvíli, kdy toto napětí překročí určitý práh, dojde k elektroporaci. Tento práh je většinou autorů stanoven v rozmezí 200 mV až 1 V [10].

2.2.1 Nejjednodušší případ

Velikost změny tohoto indukovaného membránového napětí závisí na několika parametrech a mění se i v rámci jedné buňky. Hodnota změny napětí pro sférickou buňku je vyjádřena podle (8)

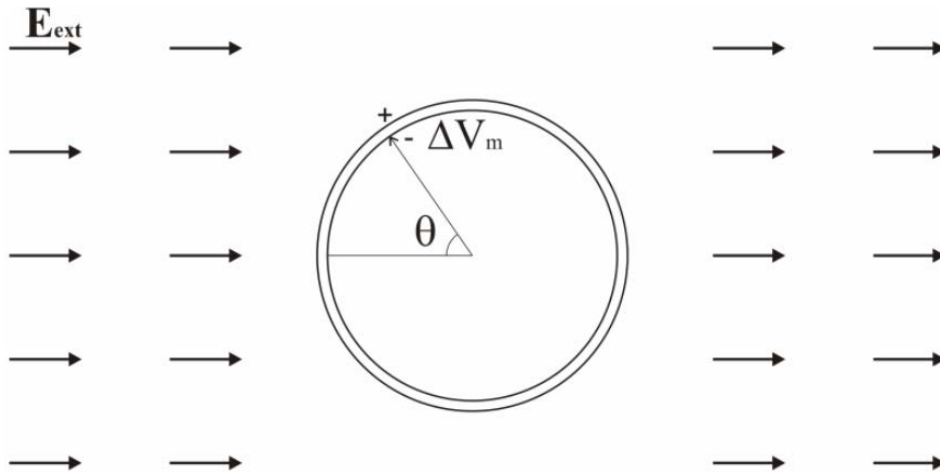
$$\Delta V_m = \frac{3}{2} |\mathbf{E}_{ext}| r \cos \theta [V] \quad (8)$$

Kde: \mathbf{E}_{ext} je velikost elektrického pole, r je poloměr buňky a θ je úhel mezi bodem membrány a elektrickým polem. (viz obrázek 6) [10]

Ze vzorce (8) a z obrázku 6 vyplývá, že největší hodnota indukovaného napětí V_m bude největší pro úhly $\theta = 0^\circ$ a 180° ($\cos(0^\circ) = 1$ a $\cos(180^\circ) = -1$) naopak pro úhly 90° a 270° bude hodnota indukovaného napětí V_m rovna 0 ($\cos(90^\circ) = \cos(270^\circ) = 0$), a proto zde k elektroporaci docházet nebude. Indukované napětí V_m je také přímo úměrné velikosti buňky, to znamená, že čím větší buňka, tím snadněji dosáhneme elektroporačního prahu.

¹ Normální membránový potenciál se liší podle druhu buňky, ale pohybuje se v řádu desítek mV

Toho se dá využít pro selektivní destrukci větších buněk v dané tkáni. Tato rovnice však platí pouze pro kulovou buňku v homogenním elektrickém poli a pro buňky jiného tvaru nebo pro tkáně, kde se buňky ovlivňují navzájem, je vhodnější použít počítačové modely. [3,10]

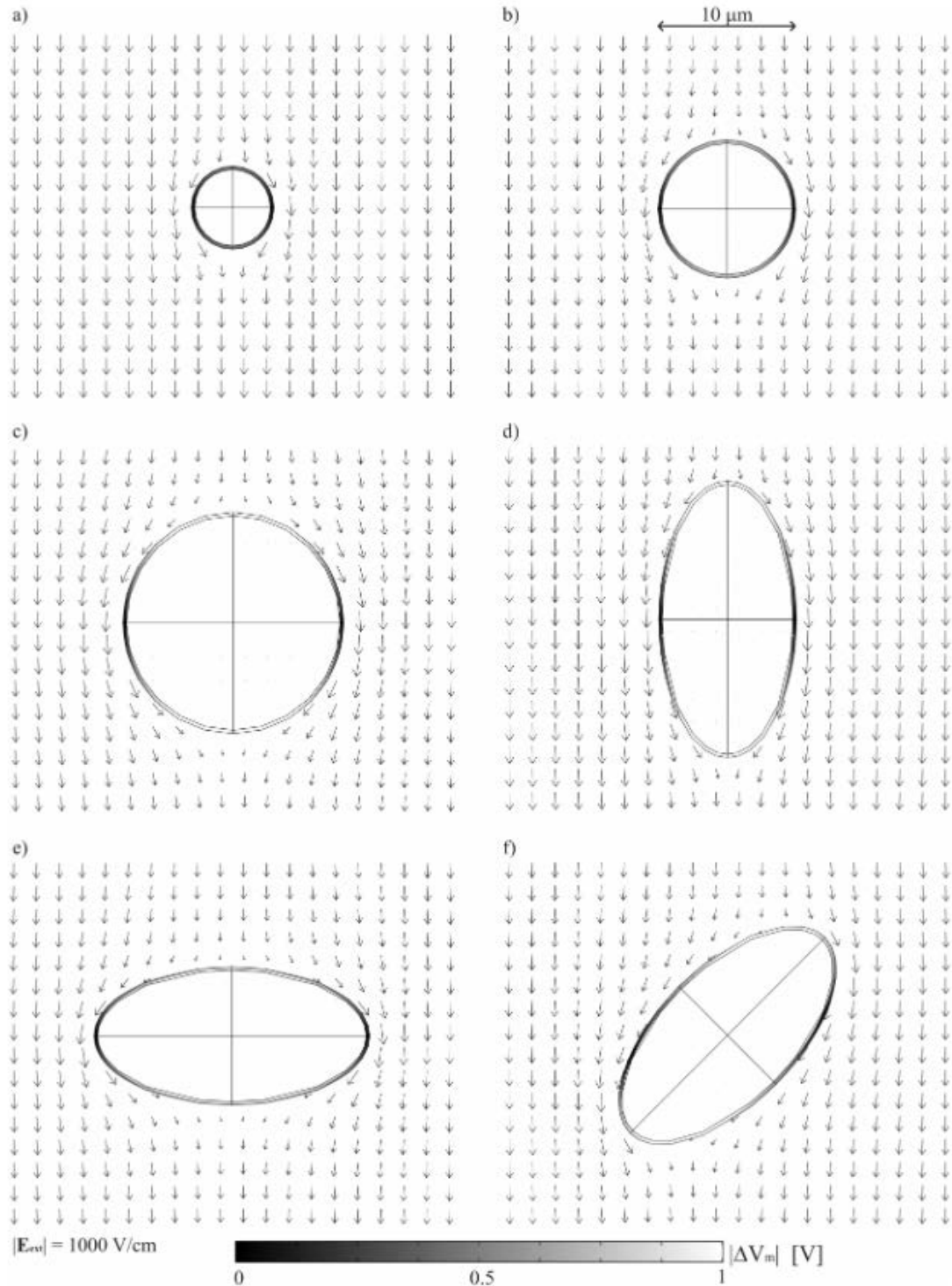


Obrázek 6 - Sférická buňka v elektrickém poli [10]

2.2.2 Simulace složitějších případů

Jak už bylo řečeno v předchozí části textu, pro složitější tvary buněk je velmi obtížné, nebo dokonce nemožné najít rovnici, která by vyjadřovala rozložení indukovaného napětí na membráně takové buňky. Proto je třeba využít možností výpočetní techniky a použít některou z numerických metod. Jednou z takových metod je například MKP.

Základní idea MKP je taková, že se složitý problém rozdělí na základní prvky, pro které se daný problém vyřeší a toto řešení se poté přenese na původní problém, v našem případě rozložení membránového napětí na buňce nebo buňkách v elektrickém poli.

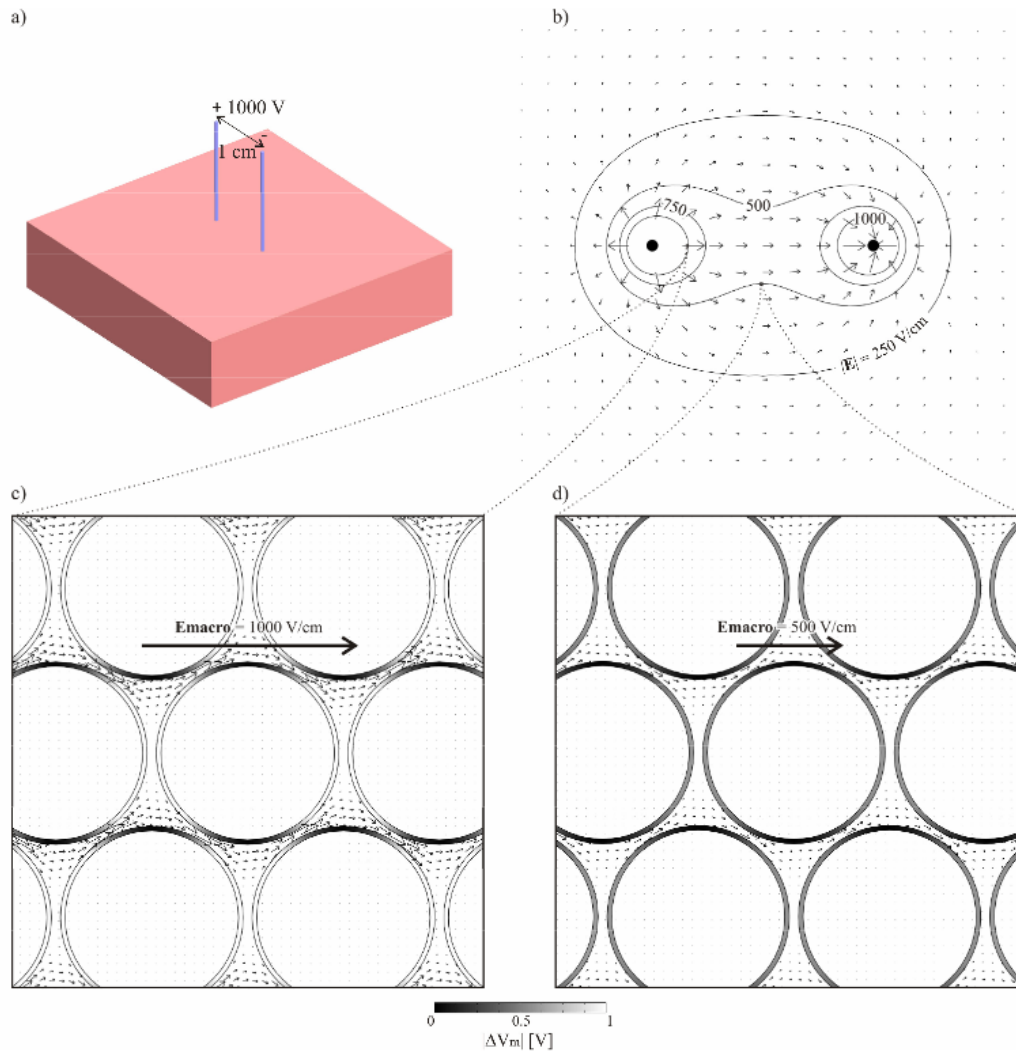


Obrázek 7 - Výsledky simulace MKP pro různé buňky v elektrickém poli [10]

Na obrázku 7 vidíme výsledky ze simulace pomocí MKP. Barva buněčné membrány vyjadřuje absolutní velikost indukovaného membránového napětí $|V_m|$. Černá=0V, bílá=1V. Šipky reprezentují směr a velikost elektrického pole v závislosti na poloze.

Velikost elektrického pole je ve všech případech $1000 \text{ V}\cdot\text{cm}^{-1}$. Na obrázcích a), b) a c) můžeme pozorovat, jak se mění velikost indukovaného napětí na membráně různě velké sférické buňky. Na buňce na obrázku a) dosahuje membránového napětí mnohem menších hodnot (do 0,5V) než na obrázku b), kde maximální hodnota dosahuje $|V_m|=0,75\text{V}$ a c) (maximální hodnota $|V_m| \Rightarrow 1\text{V}$). To potvrzuje pravdivost rovnice (8), ze které vyplynulo, že velikost změny membránového napětí je přímo úměrná velikosti buňky. Na dalších třech obrázcích vidíme různě orientovanou eliptickou buňku stejné velikosti vzhledem k elektrickému poli. Vidíme, jak se změnou orientace liší rozložení napětí na membráně buňky.

Výsledky na obrázku 8 jsou počítány pro jednu buňku v homogenním elektrickém poli, nebo pro případ, kdy jsou buňky natolik daleko od sebe, že se navzájem neovlivňují. V tkáni však toto neplatí a buňky jsou v těsné blízkosti, což ovlivní rozložení elektrického pole v tkáni a tím pádem dojde i k jinému rozložení napětí na membránách.



Obrázek 8 - Rozložení elektrického pole v tkáni s homogenní vodivostí [10]

Na obrázku 8 vidíme rozložení elektrického pole a membránového napětí v simulované tkáni tvořené buňkami o průměru $20\ \mu\text{m}$. Pole bylo do tkáně zavedeno pomocí dvou jehlových elektrod o průměru $0,5\ \text{mm}$ se vzájemnou vzdáleností $1\ \text{cm}$ (obr. 8a) a velikost použitého pole byla $1000\ \text{V}\cdot\text{cm}^{-1}$.

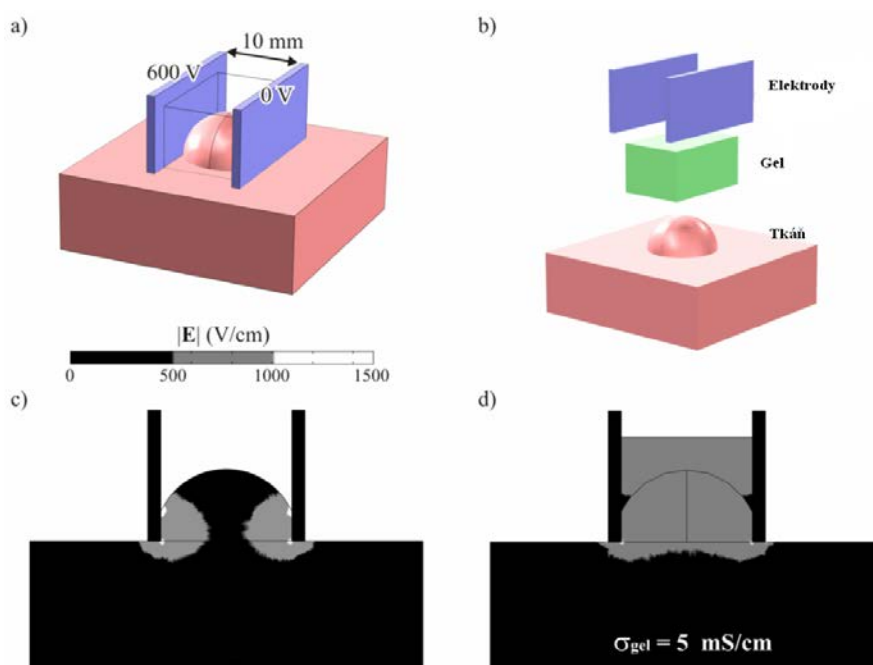
Obrázek 8b ukazuje makroskopické rozložení elektrického pole v tkáni s vyznačenými izoelektrickými liniemi² pro $250, 500, 750$ a $1000\ \text{V}\cdot\text{cm}^{-1}$.

Obrázky 8c a 8d poté obsahují detaily na jednotlivé buňky spolu s mikroskopickým rozložení elektrického pole a indukovaného membránového napětí. Detail na obrázku c) je z oblasti, kde je makroskopicky intenzita elektrického pole $E=1000\ \text{V}\cdot\text{cm}^{-1}$. Detail d) pak pochází z oblasti s intenzitou $E=750\ \text{V}\cdot\text{cm}^{-1}$.

² Místa se stejnou intenzitou elektrického pole

Aby byla léčba cílové tkáně elektroporací úspěšná, je potřeba v celém objemu tkáně dosáhnout elektroporačního prahu. Ale jak je vidět v předchozím textu, stanovit přesné rozložení elektrického pole v cílové tkáni není vůbec jednoduché, a proto se podobné modely využívají i v terapii, aby se co nejlépe nastavily parametry přístroje před samotným zákrokem a ten byl ve výsledku co nejefektivnější.

Jednu takovou simulaci zákroku můžeme vidět na obrázku 9. Na obrázku 9a je zobrazen geometrický model zdravé tkáně spolu s cílovou tkání (půlkulový útvar uprostřed) a dvě plošné elektrody. Napětí mezi nimi je nastaveno na 600 V a vzdálenost je 10 mm, takže dostáváme intenzitu elektrického pole $E = 600 \text{ V.cm}^{-1}$. Výsledek takovéto aplikace vidíme na obrázku 9c. Je jasně vidět, že bez použití vodivého média se na požadovanou úroveň membránového napětí pro elektroporaci (šedá a bílá barva) nedostane celá cílová tkáň. Při použití elektrického pole s vyšší intenzitou bychom takové výsledku dosáhnout mohli, ale za cenu poškození zdravé tkáně. Proto je na obrázku 9b aplikován vodivý gel s podobnou vodivostí jako tkáň, tak aby vyplnil prostor mezi elektrodami a tkání. Výsledek aplikace s použitím gelu je na obrázku 9d. Vidíme, jak se výrazně zlepšilo rozložení membránového napětí v cílové tkáni, a to při zachování intenzity elektrického pole. [3,10]



Obrázek 9 - Simulace zákroku [10]

2.2.3 Rozdělení prahů

V souvislosti s elektroporací můžeme definovat alespoň 3 úrovně elektrického pole, které charakterizují jevy, ke kterým v tkáni dochází při aplikaci těchto polí.

Nejnižší z těchto prahů bude ten pro vytvoření RE, tedy stavu, kdy se permeabilita membrány zvýší pouze dočasně a buňka tento proces přežije. Tuto intenzitu elektrického pole můžeme nazvat E_{rev} . Buňky, které se nacházejí v oblasti kde $E > E_{rev}$, budou zasaženy elektroporací. Nyní nadefinujeme intenzitu E_{ire} , při jejímž překročení dojde k trvalé, nevratné elektroporaci, tedy IRE. Pokud námi dodané elektrické pole E splňuje podmínku $E_{rev} < E < E_{ire}$, tak buňky v oblastech kde toto platí, zažijí RE.

Pokud hodnota E překročí práh E_{ire} , dojde v dané oblasti k ireverzibilní elektroporaci a buňky zemřou z důvodu porušení rovnováhy mezi vnitřním a vnějším prostředím. Můžeme však ještě nadefinovat práh $E_{thermal}$. Pokud dojde k překročení tohoto prahu, začne převažovat teplotní poškození buněk a dostáváme se od elektroporace k termální ablacii.

Tyto prahy jsou především důležité pro IRE, protože při aplikaci E , které překročí práh E_{ire} , ale nepřekročí $E_{thermal}$, dojde k destrukci buněk, ale zůstanou zachovány vazivové struktury např. cév, což usnadňuje hojení po zákroku.

Cílem simulací je tady zajistit nejen co nejvíce homogenní rozložení elektrického pole v cílové tkáni, ale také zajistit, aby toto pole mělo správnou intenzitu. Jak bylo popsáno v předchozím textu, velikost indukovaného membránového napětí závisí nejen na intenzitě elektrického pole, ale také na velikosti buněk a dalších parametrech. Proto v reálné tkáni není zaručeno, že i při drobném překročení prahu E_{ire} dojde k IRE u všech buněk, a proto je třeba počítat s určitou tolerancí. [3,10]

2.3 Shrnutí

Z předchozího textu vyplývá, že využití elektroporace v medicíně je zatím v začátcích a teprve čeká na své místo na slunci. Je jasné, že pokud dosáhneme při zákroku všech požadavků na rozložení a intenzitu elektrického pole můžeme dosáhnout velmi přesné a efektivní destrukce cílové tkáně a na rozdíl od termálních metod ablace zde nedochází k přenosu tepla do okolních tkání, což snižuje celkové zatížení pacienta a usnadňuje rekonvalescenci.

Další výhodou oproti konvečním ablačním metodám je časová náročnost. Čistý čas na zákrok u elektroporace s pohybuje kolem 2 minut, kdežto u konvenčních metod se pohybujeme v desítkách minut.

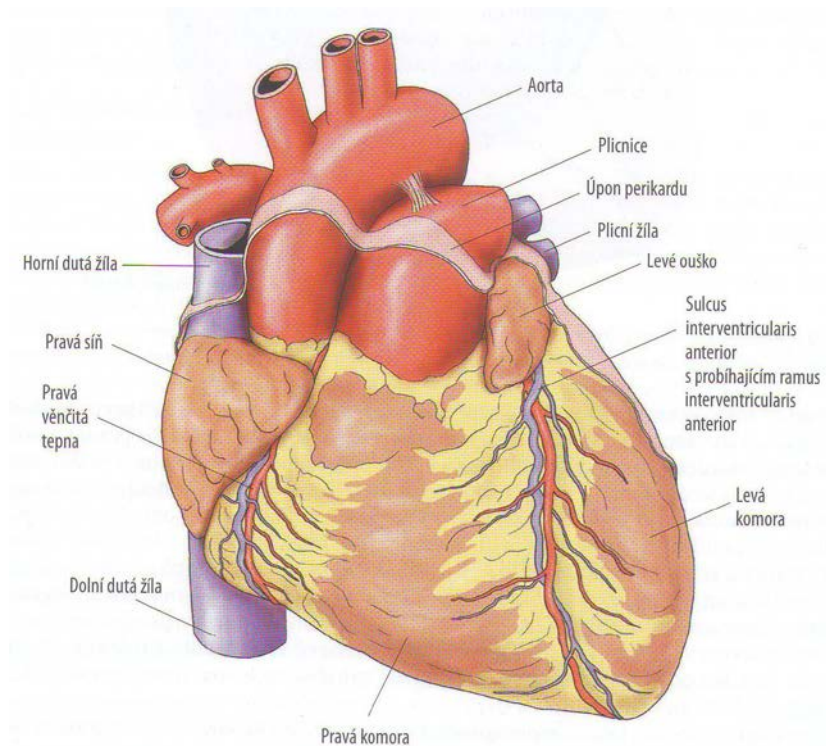
Protože hlavním médiem pro dosažení výsledků je elektrická energie je potřeba zajistit, aby nedošlo k ovlivnění srdečního rytmu, a právě tím se zabývám v dalším textu.

3 Elektrické signály srdce

Aby bylo možné synchronizovat elektroporační výboje se srdeční činností a zabránit tak vzniku arytmií, je nutné snímat a vyhodnocovat elektrickou aktivitu srdce. K tomuto účelu se využívá signál získaný buď z povrchových elektrod umístěných na hrudníku, nebo z katétrů zavedených přímo do srdce pacienta. V první části této kapitoly se nachází stručný přehled anatomie srdce, ve druhé části se pak zabývám rozborem EKG signálu.

3.1 Anatomie srdce

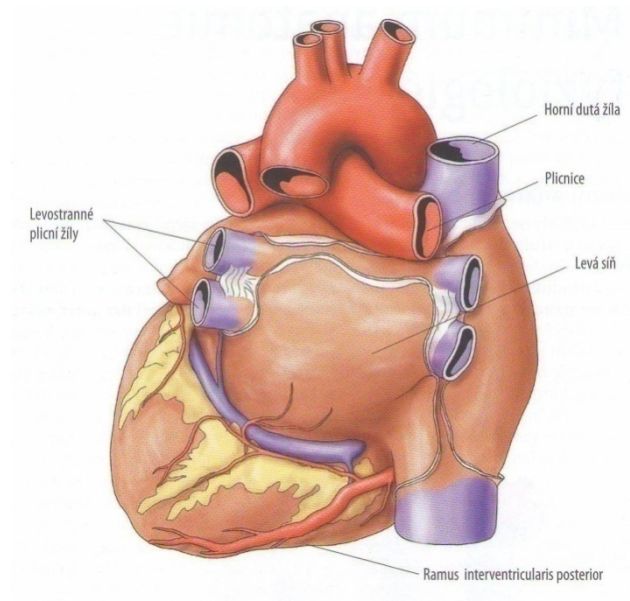
Předmětem této kapitoly není předložit čtenáři kompletní a detailní popis srdeční anatomie, ale uvést základní pojmy a části srdce tak, aby se čtenář orientoval v dalších částech práce.



Obrázek 10 - Pohled na srdce zředu [15]

Srdce je svalový orgán, uložený v mediastinu³, s dlouhou osou směřující shora a zprava doleva a dolů (směr, který má pravé předloktí při zasunutí ruky do kapsy). Srdce má čtyři dutiny, pravou a levou síň a pravou a levou komoru. Do pravé síně ústí horní dutá žíla (vena cava superior), která odvádí krev z horních končetin, hlavy a krku, a dolní dutá žíla (vena cava inferior), která odvádí krev ze zbytku těla. Z pravé síně se krev přes trikuspidální chlopeň dostává do pravé komory a odtud přes chlopeň pulmonální do plicnice. Z plic přitéká krev do levé síně čtyřmi plicními žilami. Levou síň a komoru odděluje mitrální chlopeň. Z levé komory je krev vypuzována skrze aortální chlopeň do aorty a dále pak do velkého krevního oběhu.

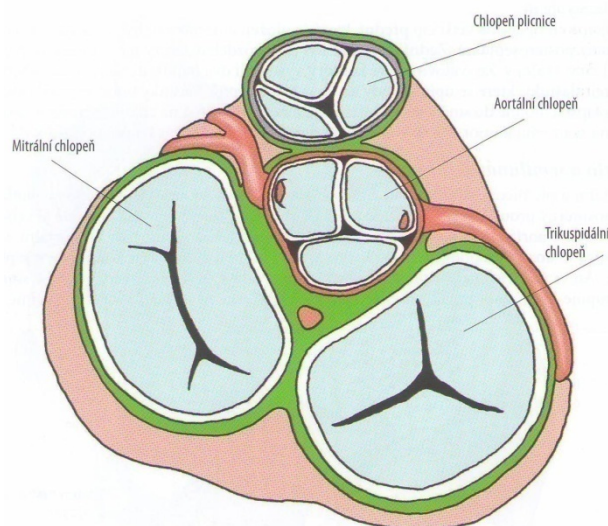
Srdce samotné je krví zásobeno systémem věnčitých tepen. Tyto tepny odstupují z aorty, jedná se o pravou věnčitou tepnu, která zásobuje pravou komoru a síň a také spodní stěnu levé komory. Levá věnčitá tepna se po odstoupení z aorty dělí na dvě hlavní větve a to ramus intraventricularis anterior (RIA) a na ramus circumflexus (RC). RIA zásobuje největší část levé komory a přední část mezikomorového septa. RC zásobuje zadní část levé komory.



Obrázek 11 - Pohled na srdce zezadu [15]

³ Mezihrudí – prostor mezi plicemi, hrudní kostí a páteří

Mezi síněmi a komorami se nachází vazivový srdeční skelet, který tvoří jednak oporu pro srdeční svalovinu (myokard) a srdeční chlopně, ale také elektricky izoluje síně od komor, aby docházelo k efektivnímu čerpání krve (obrázek 12). Jediné fyziologické elektrické spojení síní a komor je Hisův svazek (viz kapitola 3.2) [13,15,19]



Obrázek 12 - Vazivový skelet a srdeční chlopně [15]

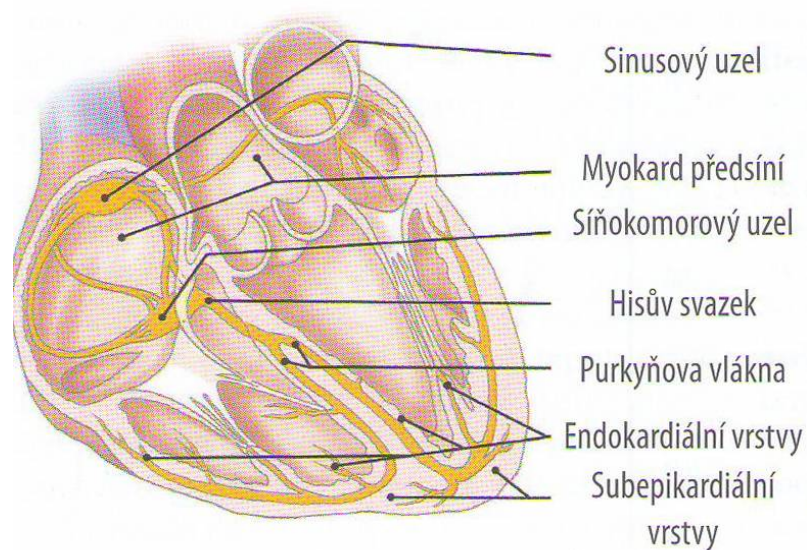
3.2 Převodní systém srdeční

Elektrický vzruch se v rámci srdeční svaloviny šíří takzvaným převodním systémem srdečním (PSS). Ten se skládá z několika úrovní, a pokud je nějaká z těchto úrovní poškozená, znamená to změnu ve vedení elektrického vzruchu v srdci.

První úrovní je sinoatriální (SA) uzel. Toto místo, nacházející se u ústí horní duté žíly v pravé komoře, je zdrojem vzruchu. Jedná se o epikardiální strukturu se schopností spontánní depolarizace, což umožňuje vznik akčního potenciálu, který se následně šíří na stěny síní. SA uzel hraje roli takzvaného primárního pacemakeru, tedy struktury, v níž se spontánní depolarizace odehrává s nejvyšší frekvencí. Nižší stupně převodního systému mají také schopnost spontánní depolarizace, ale s nižší frekvencí. Srdeční rytmus vycházející z SA uzlu se označuje jako sinusový.

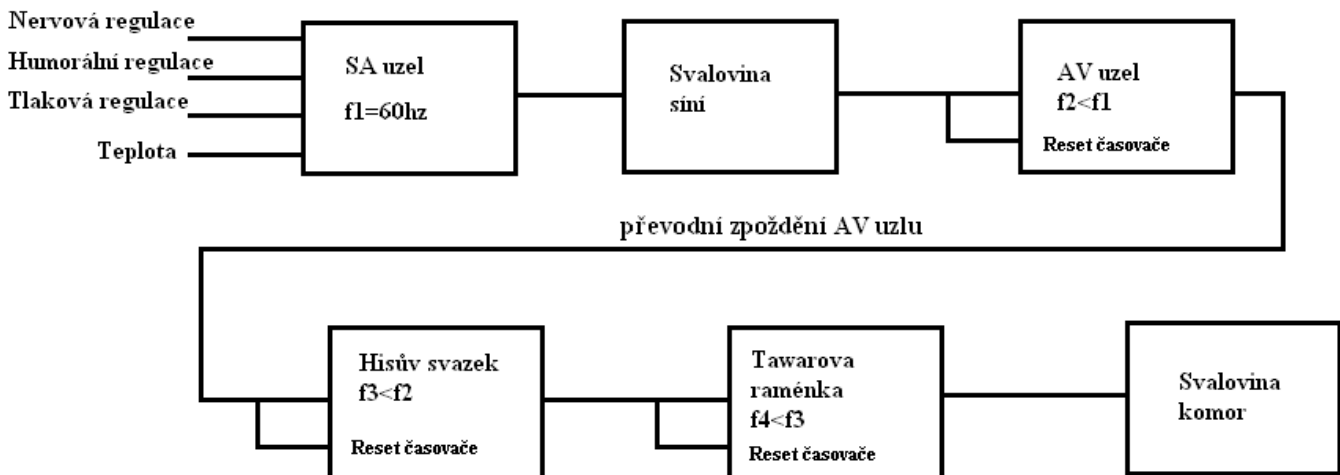
Přes stěny síní se vzruch pomocí takzvaných preferenčních drah dostává do atrioventrikulárního (AV) uzlu a Hisova svazku. AV uzel společně s Hisovým svazkem je jediné místo, kde může dojít k převodu elektrického vzruchu na komory, protože síně a komory jsou elektricky izolovány vazivovým skeletem. V AV uzlu dochází ke zpomalení vedení a ke zpoždění vzruchu o zhruba 0,1s (PQ interval na EKG, viz další kapitola). V případě dysfunkce SA uzlu přebírá AV uzel funkci pacemakeru a vydává vzruchy pro stah srdce, tento rytmus je však výrazně pomalejší.

Vzruch se dále z Hisova svazku šíří na levé a pravé Tawarovo raménko a následně na Purkyňova vlákna. Tawarova raménka probíhají svalovým mezikomorovým septem. Purkyňova vlákna zakončují převodní systém srdeční převodem vzruchu na myokard komor. Na rozdíl od AV uzlu, který vede vzruch nejpomaleji, mají raménka a Purkyňova vlákna nejvyšší rychlost vedení (až 4mm/s), což zajišťuje synchronizovanou kontrakci všech částí svaloviny komor. I buňky převodního systému komor mají schopnost vytvářet vzruchy, ale s ještě nižší frekvencí než buňky AV uzlu. [15, 16, 18, 19]



Obrázek 13 - Převodní systém srdeční [15]

Pokud se nad tímto systémem zamyslíme jako technici, můžeme vytvořit poměrně jednoduché blokové schéma převodního systému srdečního, kde budou jednotlivé etáže tohoto systému reprezentovány generátorem pulzů. Takové blokové schéma jsem vytvořil na obrázku 14.



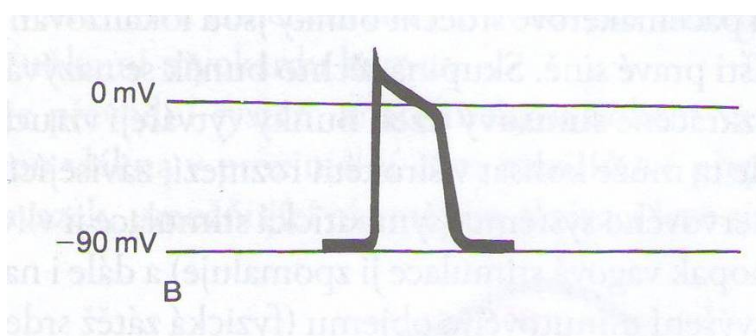
Obrázek 14 - Blokové schéma PSS, Zdroj: Autor

Můžeme vidět, že SA uzel i přesto, že vzruchy tvoří zcela autonomně, je regulován z hlediska frekvence několika vstupy. Je to nervová regulace zajištěná sympatickým a parasympatickým systémem⁴, regulace pomocí hormonů, regulace receptory krevního tlaku v aortě a frekvence také závisí na teplotě. Poté, co vzruch přejde pře svalovinu síní a vyvolá její kontrakci, dojde do AV uzlu. Tam dojde k jeho zpoždění a dojde k resetu časovače, který hlídá, jestli po určitou dobu přijde vzruch z SA uzlu. Pokud tento nepřijde, vyvolá AV uzel vlastní vzruch, který poté postupuje dál. Hodnota tohoto časovače je nastavena tak, aby AV uzel nevyvolal vlastní vzruch, dříve než je možné aby dorazil impuls z SA uzlu, a proto je frekvence vzruchů z AV uzlu nižší než z SA uzlu. Analogicky se chovají i další etáže PSS, s výjimkou převodní pauzy AV uzlu, která je v blokovém schématu prezentována delší spojnici. [20]

⁴ Autonomní nervový systém řídící některé tělesné funkce

3.3 Vznik a parametry signálu

Při záznamu srdeční aktivity využíváme změnu napětí na membráně buňky při aktivaci svalových buněk myokardu. Tento jev se nazývá akční potenciál a dochází při něm ke změně koncentrací Na^+ a K^+ iontů uvnitř a vně buňky. Tato změna napětí následně aktivuje napětím řízené iontové kanály na sousední buňce a tak dále dokud se vzruch nerozšíří ze sinoatriálního uzlu do celého srdce. Změnu napětí na buňce jsme schopni měřit. U izolované buňky myokardu vypadá takto (viz obr. 15):



Obrázek 15 - Akční potenciál kardiomyocytu [16]

Při záznamu povrchového EKG ale zaznamenáváme sumační signál z celého srdce, tedy souhrn elektrické aktivity v celém srdci v závislosti na čase, tento záznam má typický průběh, kterým se budu zabývat v další kapitole. Frekvenční spektrum povrchového EKG signálu se pohybuje v rozmezí 0,05-150Hz s amplitudou v řádu jednotek mV

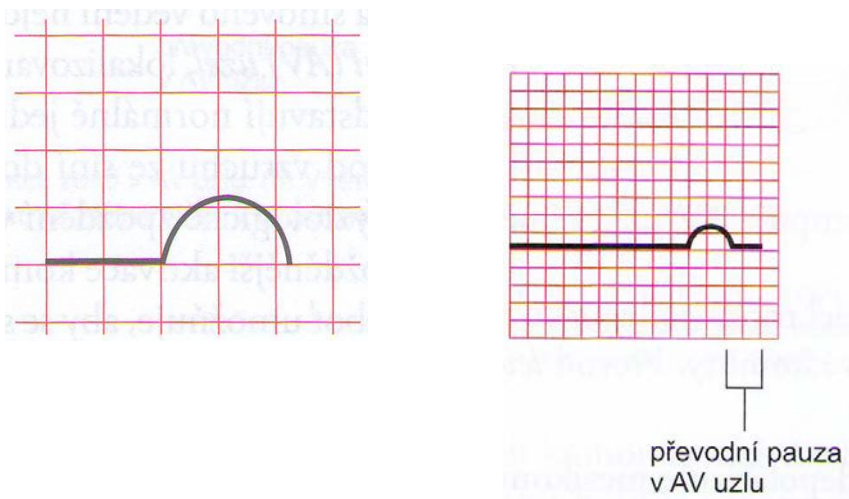
Další možností záznamu elektrické aktivity srdce je měření intrakardiálních signálů pomocí katétrů zavedených přímo do srdce. Tyto signály jsou velmi specifické, protože nám poskytují informaci o šíření vzruchu v srdci v místě, kde se katétr právě nachází a mají své uplatnění především v elektrofyziologii. Oproti povrchovému EKG mají širší frekvenční spektrum od 30 do 500Hz a amplitudy se liší podle místa snímání. V pravé síni měříme 0,5-5 mV v pravé komoře 5-20 mV.[16, 17]

3.4 Morfologie

V této kapitole se budu zabývat morfologií signálu zaznamenaného pomocí povrchového EKG. Protože nás zajímá synchronizace elektroprahačních pulsů se srdečním rytmem, je povrchové EKG jako zdroj informace o srdeční akci nejvhodnější, protože nám dává sumační signál z celého srdce, na rozdíl od intrakraniálních signálů.

3.4.1 Vlna P

Vlna P ukazuje elektrickou aktivitu, tedy depolarizaci a kontrakci síní. Vzhledem k tomu, že se SA uzel nachází v pravé síni, dochází nejprve k depolarizaci pravé síně a až těsně po té k depolarizaci levé síně. Vlna P (obrázek 16 vlevo) je oblá s nízkou amplitudou a má pravostrannou a levostrannou komponentu odpovídající depolarizaci pravé a levé síně. Po skončení depolarizace síní není na EKG patrná žádná aktivita díky zpoždění vzruchu v AV uzlu (obrázek 16 vpravo). [13, 16]

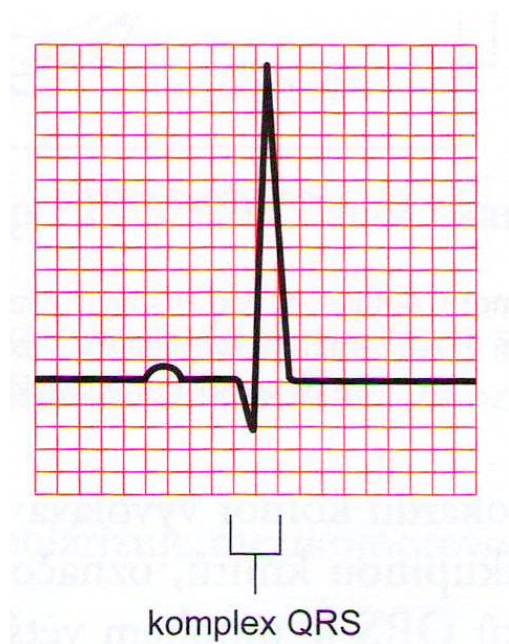


Obrázek 16 - Vlna P a převodní pauza AV uzlu [16]

3.4.2 Komplex QRS

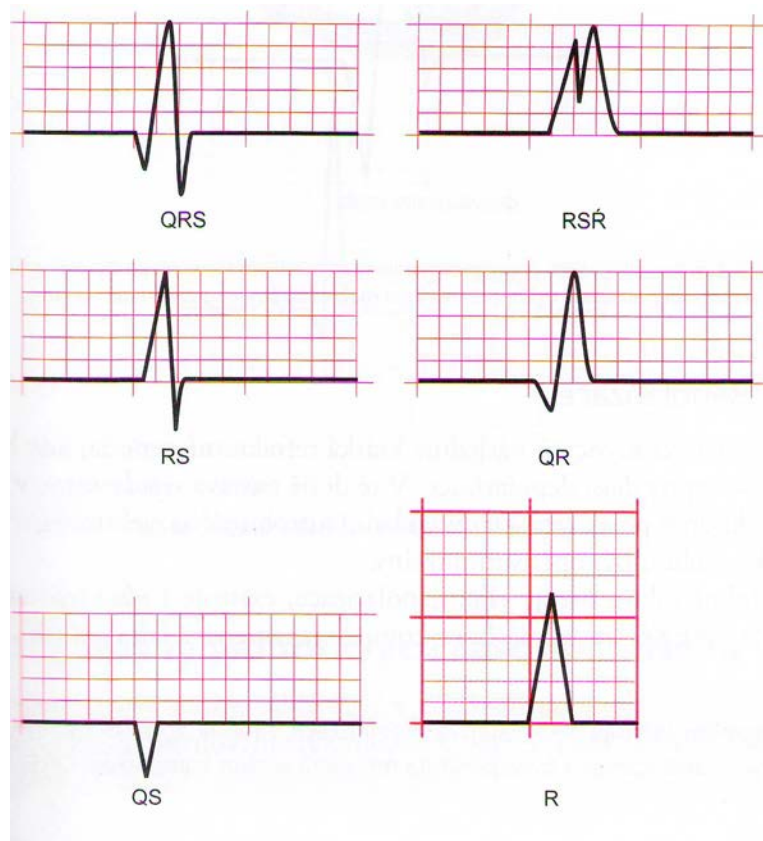
Komplex QRS je nejvýraznější komponenta EKG cyklu trvající 100ms a odpovídá depolarizaci komor. Skládá se ze tří různých vln, avšak ne všechny jsou vždy přítomny a naopak se některá může vyskytovat v jednom komplexu vícekrát.

První negativní vlna se nazývá vlna Q. První pozitivní vlna se označuje jako vlna R, a to bez ohledu na to, zda jí vlna Q předchází, nebo ne. Každá další záporná výchylka po vlně R je vlna S. Typický průběh QRS komplexu je na obrázku 17 (odtud také jeho název). [13, 16]



Obrázek 17 – Typický komplex QRS [16]

Další obvyklé tvary QRS komplexu vypadají následovně (obr 18):



Obrázek 18 - Další obvyklé tvary QRS komplexu [16]

Začátek QRS komplexu zaznamenává depolarizaci mezikomorového septa. Stěny obou komor se aktivují téměř současně, na EKG však dominuje záznam levé komory, protože její svalovina je až 3x mohutnější než ta pravé komory. [13, 16]

3.4.3 Vlna T

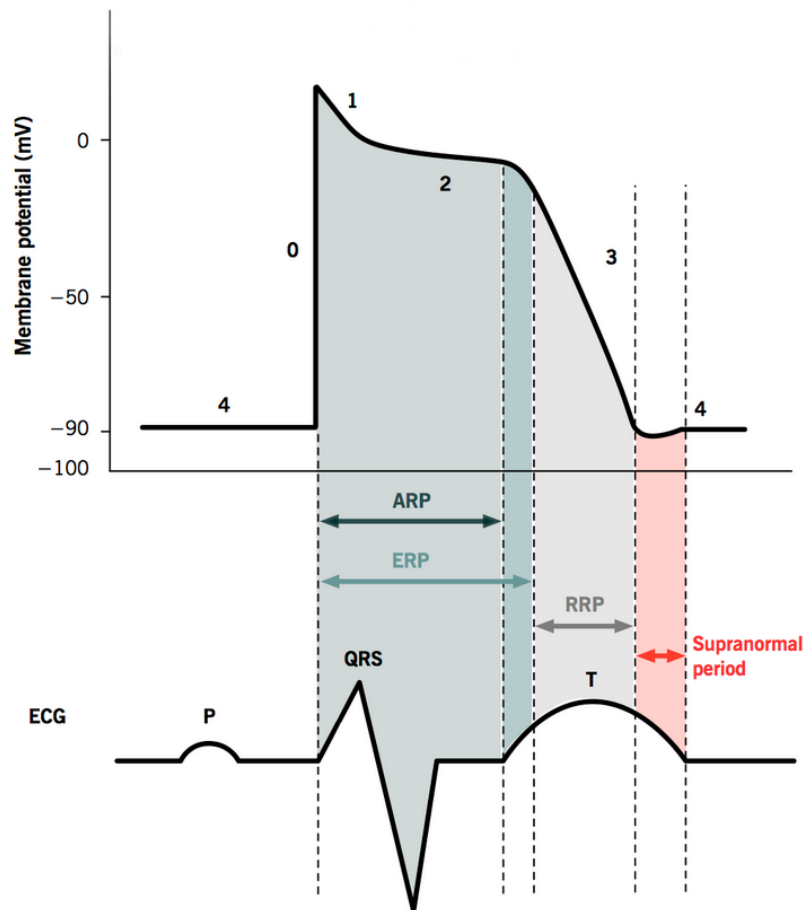
Jako vlna T (obr. 19) se označuje výchylka na EKG způsobená repolarizací komor. Vykresluje se jako oblá vlna s amplitudou nižší než u QRS komplexu. Repolarizace je doba, kdy se v buňkách svaloviny komor obnovuje klidový potenciál. Repolarizace trvá dále než depolarizace, a proto je vlna T delší než komplex QRS, který ji předchází. Repolarizace se samozřejmě uplatňuje i v síních, ale protože se tak děje ve stejnou dobu, kdy probíhá depolarizace komor, tak je její záznam překryt výrazně větším signálem QRS komplexu. [13, 16]



Obrázek 19 - Vlna T [16]

3.5 Refrakterní perioda srdce

Po skončení akčního potenciálu následuje takzvaná refrakterní perioda, tedy doba kdy není možné na buňce vyvolat nový akční potenciál. Refrakterní perioda má několik fází, které se dají přiřadit k jednotlivým částem EKG.



Obrázek 20 - Refrakterní periody srdce v čase [23]

Na obrázku 20 můžeme vidět jednotlivé refrakterní periody srdce v závislosti na EKG. ARP značí dobu, kdy není možné vyvolat AP žádným stimulem. V době označené jako ERP je možné vyvolat AP, který se nebude šířit dále a nevyvolá tedy srdeční stah nebo arytmií. RRP je doba, kdy je možné vyvolat normální AP pouze nadprahovým stimulem, tedy silnějším stimulem, než který vyvolá AP mimo refrakterní periodu. Poslední časový úsek označený na obr. 20 jako supranormal period, tedy citlivá perioda. V této době by neměly být elektroporační pulsy aplikovány, protože se jedná o dobu, kdy je možné AP vyvolat i slabým stimulem. Naopak nejbezpečnější z hlediska aplikace elektroporačních pulsů je ARP, trvající po celou dobu QRS komplexu. [22, 23]

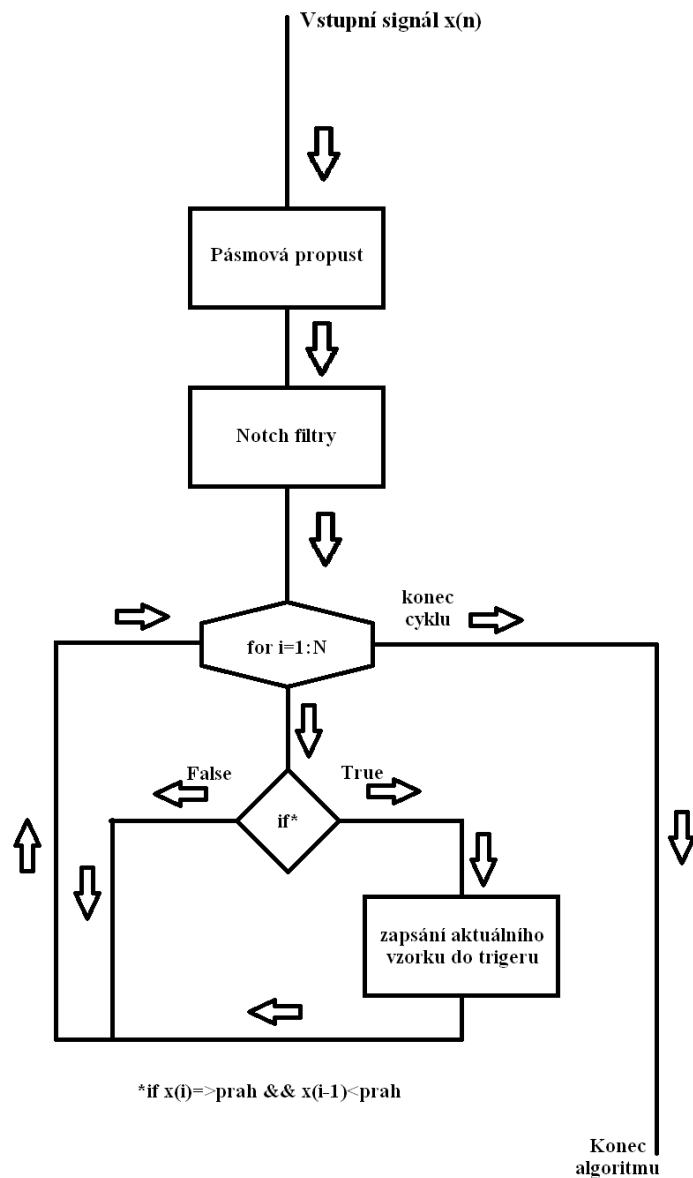
Podle výzkumu [21] se u 4 z 8 pacientů, u nichž nebyla využita synchronizace elektroporace s EKG, vyvinula přechodná komorová arytmie, u zbývajících 30 pacientů byla využita synchronizace s EKG a k rozvoji arytmií došlo pouze ve dvou případech. Z toho vyplývá, že při využití synchronizace EP s EKG můžeme snížit riziko výskytu arytmií a zvýšit tak bezpečnost celého zákroku.

Možnostem jak této synchronizace dosáhnout se věnuje následující kapitola.

4 Zpracování signálu

4.1 Analýza EKG signálu

Abychom mohli správně zpracovat EKG signál, je nejdříve potřeba znát jeho základní charakteristiky, především frekvenční rozsah. K jeho získání se nejvíce hodí Fourierova transformace. Poté jsem na základě získaných informací navrhl filtry k odstranění nežádoucích složek. Na filtrovaný signál jsem následně aplikoval algoritmus pro detekci R vlny, který jsem navrhl. K návrhu filtrů a algoritmů jsem využil Matlab. Pro první návrh algoritmu jsem vytvořil blokové schéma na obrázku 21.



Obrázek 21 - Blokové schéma algoritmu, Zdroj: Autor

Blokové schéma znázorňuje průchod signálu algoritmem. Začátek je nahoře, kde dojde k načtení vstupního signálu. Následně dojde k omezení frekvenčního spektra signálu pomocí filtru typu pásmová propust. K odstranění rušivých frekvencí z frekvenčního spektra použijí notch filtry. Jedná se o pásmové zadržky s velmi úzkou oblastí, takže potlačí jen cílovou frekvenci a její nejbližší okolí.

Následuje cyklus for, který v tomto algoritmu slouží pro projití, teď již filtrovaného signálu, po jednotlivých vzorcích (při zpracování v reálném čase by tento cyklus odpadl). Uvnitř cyklu je uzavřena podmínka, která má za úkol detekovat první vzorek který překročí námi stanovený práh a označit tak pozici tohoto vzorku do proměnné trigger.

Pomocí tohoto diagramu jsem postupoval při implementaci jednotlivých částí do kompletního programu vytvořeném v Matlabu.

4.1.1 Fourierova transformace

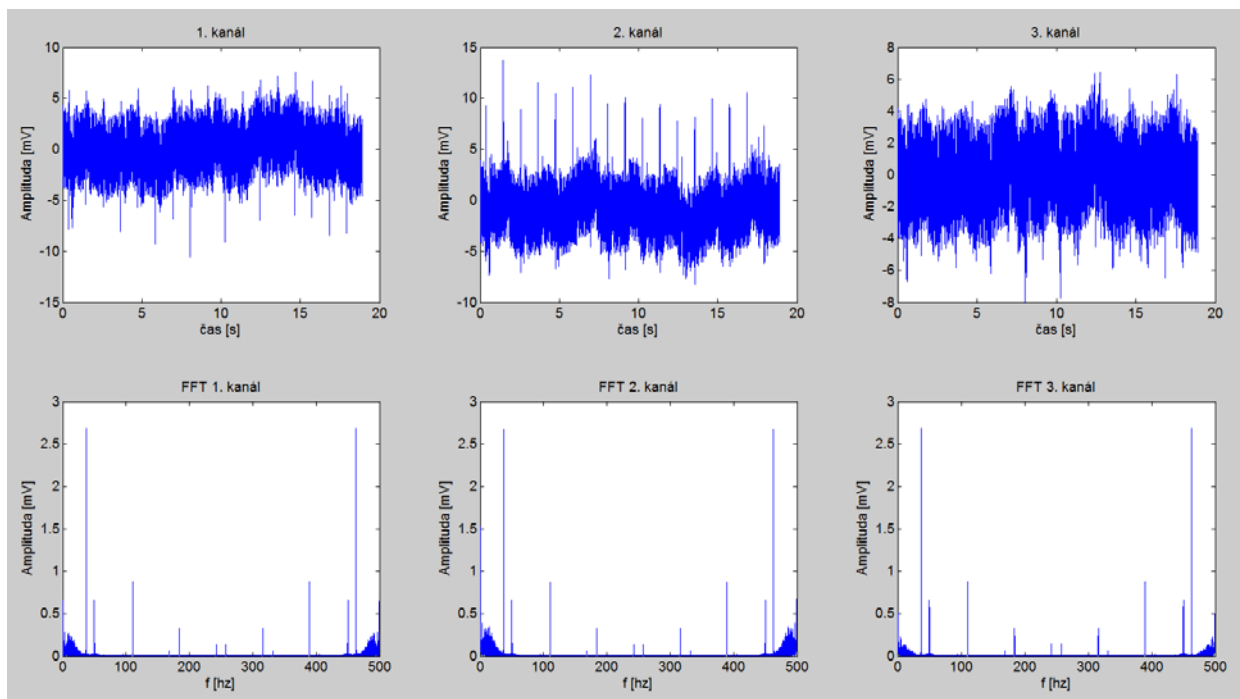
Fourierova transformace je algoritmus, který slouží k převodu signálu z časové do frekvenční oblasti. Pokud na signál aplikujeme Fourierovu transformaci, získáme jeho frekvenční spektrum, tedy z jakých základních složek (funkcí sin a cos o určitých frekvencích) se signál skládá a jak moc jsou které složky zastoupeny. Na základě této analýzy potom můžeme navrhnout vhodné filtry a zbavit se nežádoucích složek signálu a takzvaného šumu. N-vzorková diskrétní Fourierova transformace, která je výstupem funkce `fft()` v Matlabu se počítá podle vzorce (9)

$$X_k = \sum_{n=0}^{N-1} x_n \cdot e^{\frac{-j2\pi kn}{N}} \quad (9)$$

Kde: X_k jsou prvky výsledné Fourierovy transformace, x_n je původní signál, N je počet vzorků signálu.

V Matlabu je vestavěná funkce `fft()`, která vypočte právě frekvenční spektrum. Jako parametr se této funkci zadá vstupní signál a funkce nám vrátí vektor amplitud pro normalizované frekvence.

Na řádcích 20-22 zdrojového kódu (viz příloha B) aplikuji `fft` na jednotlivé kanály vstupního EKG signálu. Funkce `abs()` převede všechny hodnoty na kladné (absolutní hodnota) a vydělení počtem vzorků a následné vynásobení 2 zajistí, aby amplitudy měly správnou hodnotu.



Obrázek 22 - Původní signály a jejich frekvenční spektra, Zdroj: Autor

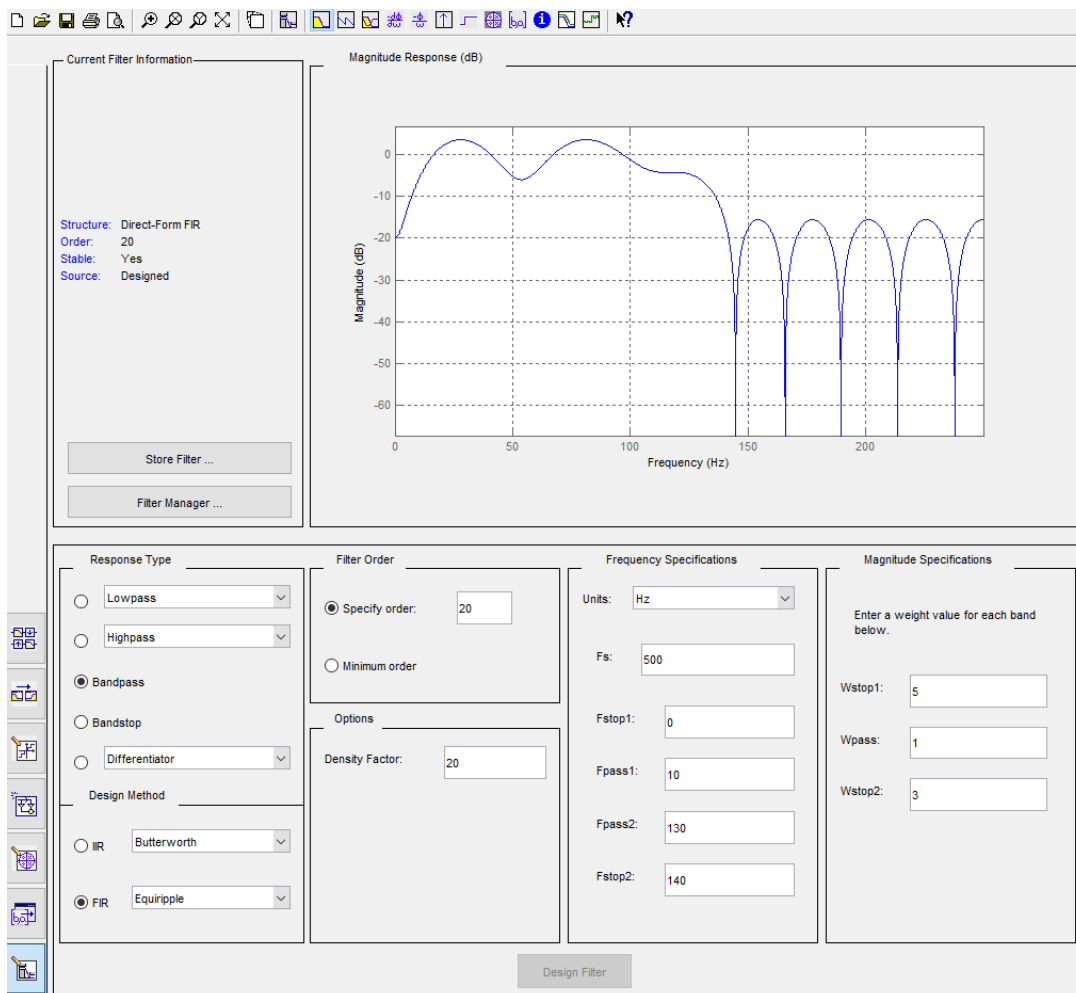
Na obrázku 22 nahoře můžeme vidět, že původní signály EKG jsou ve všech třech kanálech zatížené šumem natolik, že není možné rozeznat průběh EKG. Dolní část obrázku ukazuje jednotlivá frekvenční spektra, která jsou souměrná podle $\frac{1}{2}$ vzorkovací frekvence F_s . V mém případě $F_s=500\text{Hz}$. Vidíme, že z frekvenčního spektra vystupuje několik velmi výrazných peaků, které způsobují nečitelnost signálů. V textu výše jsem popsal frekvenční rozsah EKG mezi 0,05 – 150 Hz. Pro naše účely můžeme spodní hranici v návrhu filtru posunout směrem k vyšším frekvencím. Peaky, které nespadají do požadovaného frekvenčního rozsahu 10 – 150 Hz, odstraníme poměrně jednoduše pomocí filtru typu pásmová propust. Peaky v zájmové oblasti musíme odstranit pomocí notch filtru, který odstraní pouze jednu specifickou frekvenci. Tyto frekvence jsem stanovil, podle `fft`, na 36,8 Hz, 50 Hz a 110,5 Hz.

4.2 Filtrace

Filtrace slouží k odstranění určitých složek signálu, obecně nazývaných jako šum, abychom získali data, která nesou informaci. V případě EKG využíváme 3 základní filtry. Horní propust, dolní propust a notch filtr. Horní propust využíváme k odstranění nízkých frekvencí, které způsobují plavoucí izolinii u EKG. Dolní propustí odstraníme frekvence vysoké, které už nenesou pro nás zajímavou informaci. Horní a dolní propust můžeme nahradit vhodně navrženou pásmovou propustí, která propustí frekvence jen v požadovaném pásmu a okolní frekvence potlačí. Notch filtr slouží k odstranění síťového rušení ze signálu (typicky 50Hz). Tento filtr se chová jako pásmová zádrž avšak s velmi specifickou frekvencí.

4.2.1 Pásmová propust

V první části jsem pomocí FDAtool navrhl FIR pásmovou propust. FIR jsem zvolil z důvodu lineární fáze (všechny frekvence mají stejné zpoždění po průchodu filtrem). IIR filtry mají obecně nelineární fázi a zpoždění je tedy závislé na frekvenci.



Obrázek 23 - Návrh pásmové propusti, Zdroj: Autor

Na obrázku 23 vidíme, že přechodová charakteristika filtru není ideální, ale vzhledem ke skutečnosti, že výstupní signál nebude použit k diagnostice EKG, ale pouze k detekci R vlny tak jde především o co nejmenší zpoždění, které je přímo úměrné řádu filtru. Pro řád filtru 20, což je hodnota, kterou jsem po několika iteracích zvolil jako nejvhodnější, je zpoždění 10 vzorků. To při $F_s=500\text{Hz}$ odpovídá 20ms. Pokud bychom při detekci signálu použili vyšší F_s , jsme schopni toto zpoždění ještě snížit.

Koeficienty filtru jsou uloženy v souboru PP.mat a jsou do proměnné B_PP načteny na řádku 8. Samotná filtrace signálu potom probíhá na řádcích 65-67.

4.2.2 Notch filtr

Aby bylo možné odfiltrout specifickou frekvenci, která se nachází ve frekvenčním spektru AKG signálu je nutné použít filtr typu pásmová zadrž s velmi úzkou závěrnou oblastí. Takový filtr se často nazývá také notch filtr.

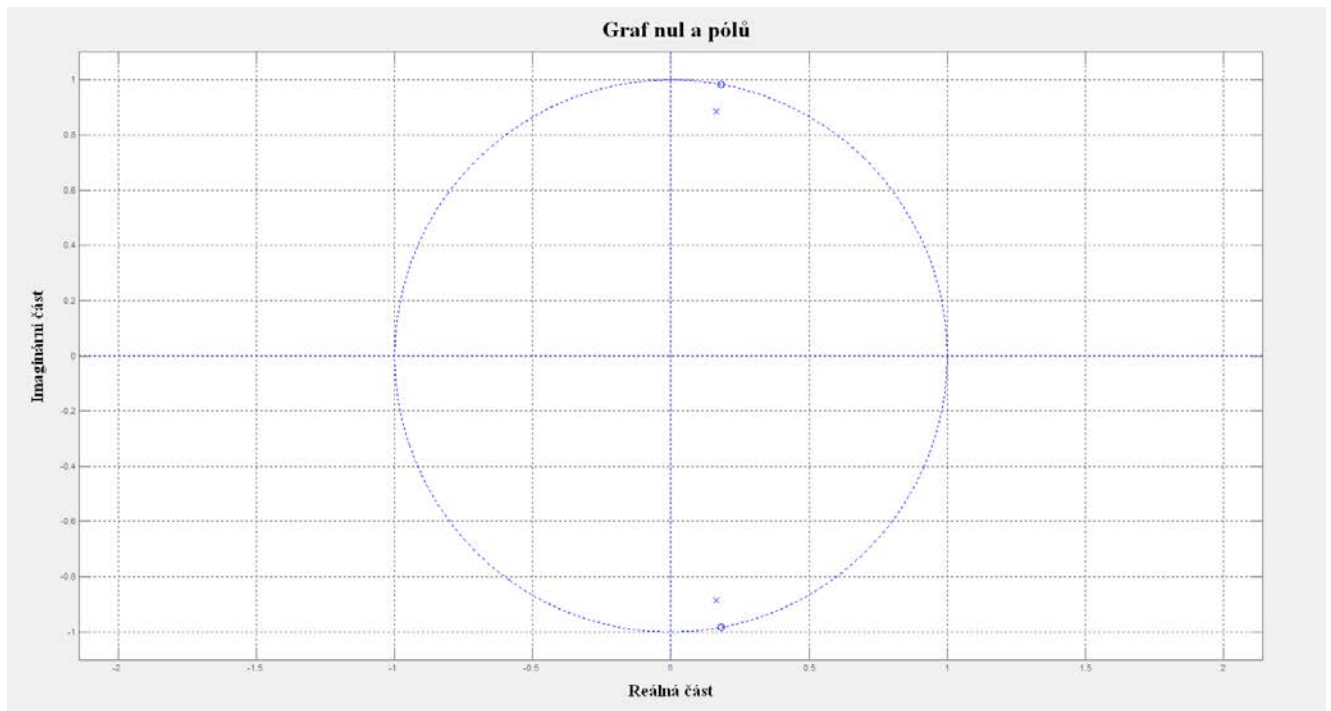
Při návrhu notch filtrů jsem vycházel z frekvencí, které je potřeba potlačit. Tyto frekvence jsou uloženy do proměnné f na řádce 70. V následujícím cyklu `for` jsou postupně upravovány koeficienty notch filtru podle jednotlivých frekvencí (řádky 76 a 77). Nejprve je však na řádce 75 příslušná frekvence převedena na úhlovou frekvenci θ odpovídající úhlu na jednotkové kružnici, kde jsou umístěny nuly a póly filtru. Parametry B vycházejí z polohy nul. Hodnoty v proměnné A z polohy pólů. Tyto parametry vycházejí z přenosové funkce (10 a 11) filtru. Parametr r se volí vhodně tak, aby se pól nacházel v blízkosti nuly, ale stále uvnitř jednotkové kružnice kvůli stabilitě. Já jsem zvolil $r=0,9$. Tento postup návrhu filtru vychází ze skutečnosti, že nuly umístěné na jednotkové kružnici potlačují frekvenci, která odpovídá úhlu nuly. Póly umístěné poblíž nul pak snižují její efekt na frekvence v okolí a dostáváme tak filtr s velmi úzkou závěrnou oblastí (obr. 24). [24, 25]

Přenosová rovnice notch filtru:

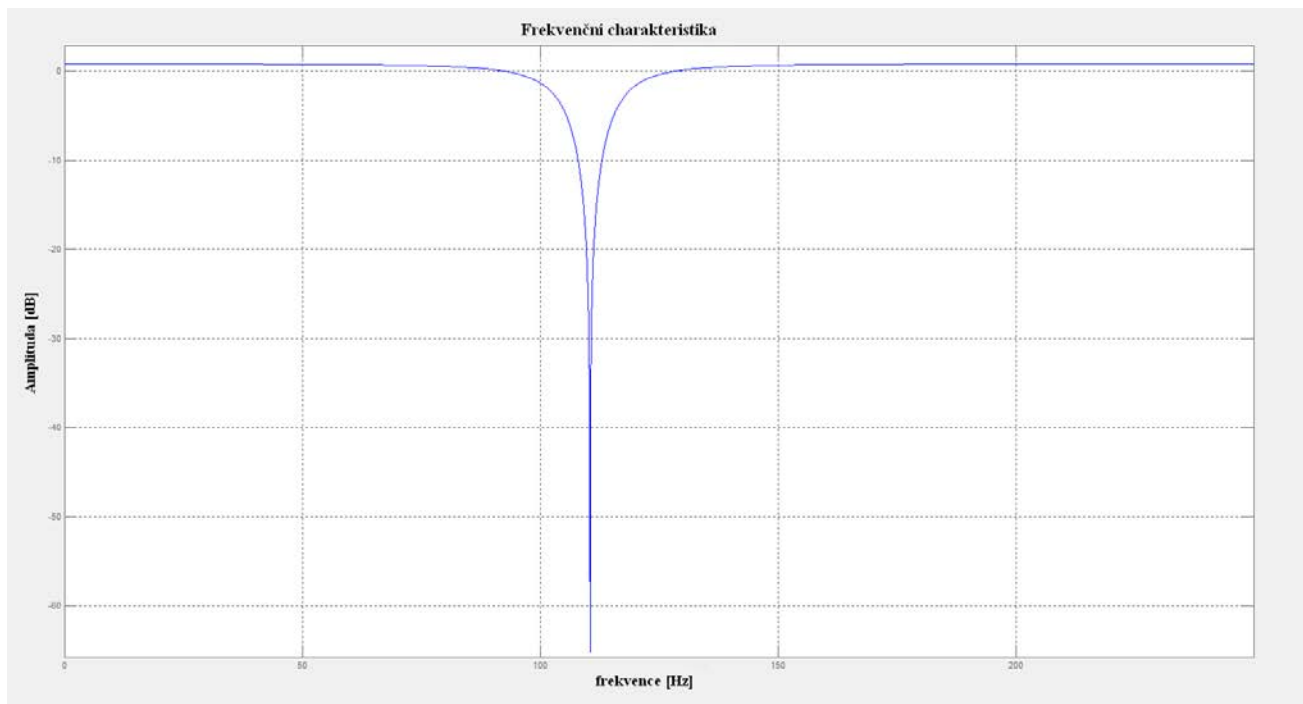
$$H(z) = \frac{(z - e^{j\theta}) \cdot (z - e^{-j\theta})}{(z - r \cdot e^{j\theta}) \cdot (z - r \cdot e^{-j\theta})} \quad (10)$$

Po úpravě:

$$H(z) = \frac{1 - (2 \cdot \cos\theta)z^{-1} + z^{-2}}{1 - (2 \cdot r \cdot \cos\theta)z^{-1} + r^2 z^{-2}} \quad (11)$$



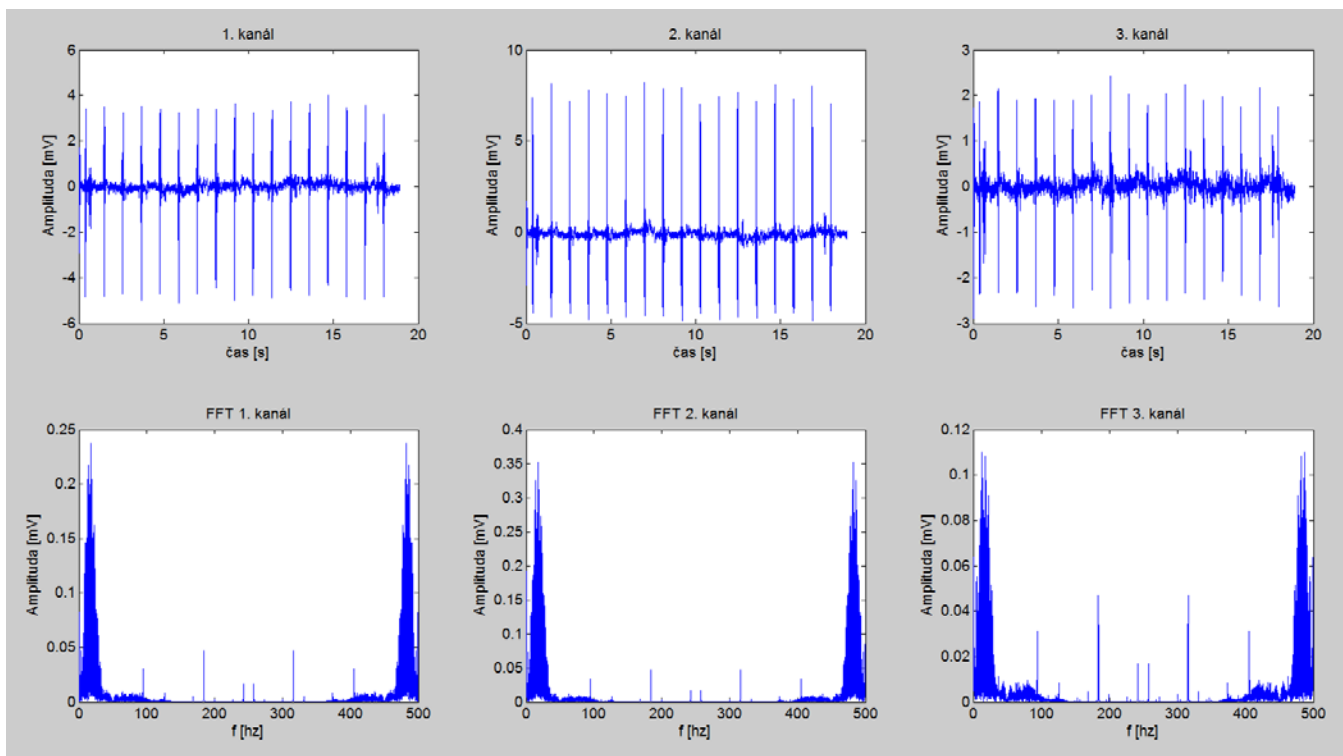
Obrázek 24 – Nuly (o) a póly (x) notch filtru pro $f=110,5$ Hz, Zdroj: Autor



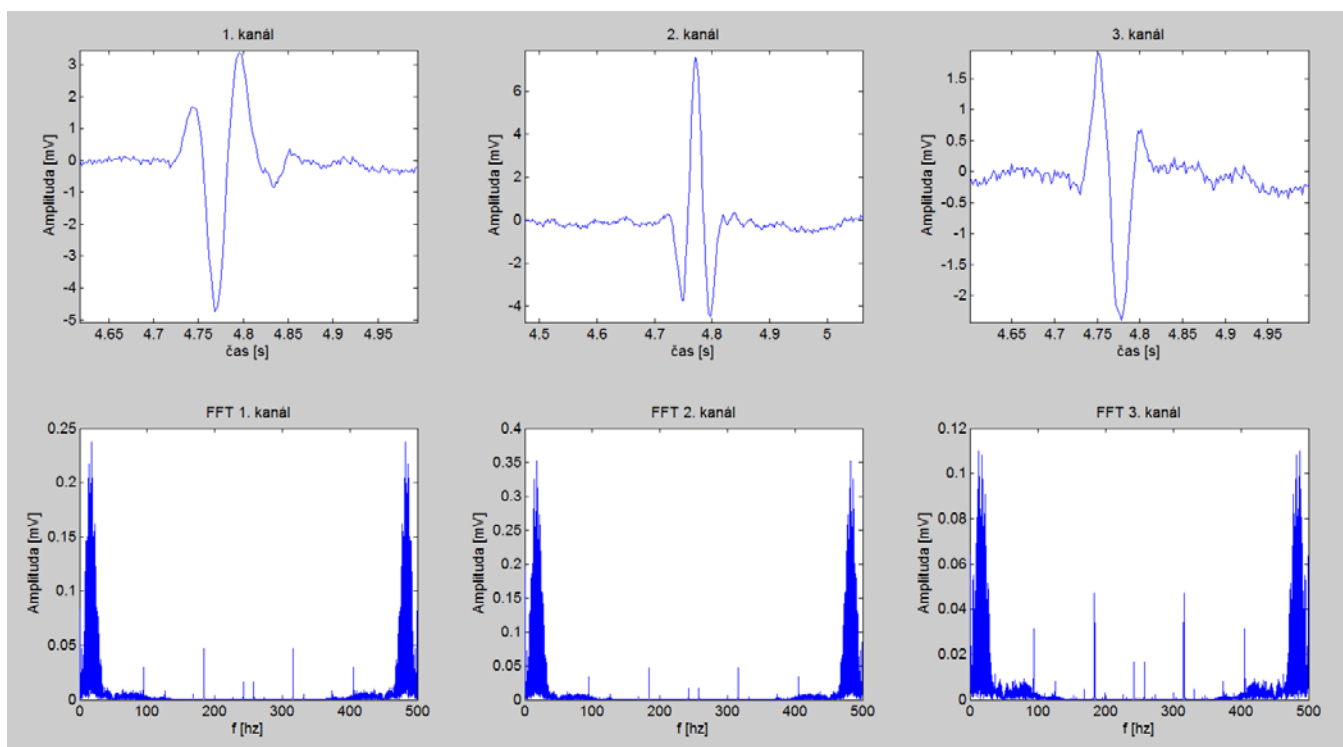
Obrázek 25 - Frekvenční charakteristika notch filtru pro $f=100,5$ Hz, Zdroj: Autor

Na obrázku 24 vidíme polohu nul a pólů notch filtru pro frekvenci $f=110,5$ Hz a na obrázku 25 je odpovídající frekvenční charakteristika. Vidíme, že potlačuje jen velmi úzké pásmo a tím pádem minimálně ovlivní výsledný signál.

Poté, co jsem tyto filtry navrhl, aplikoval jsem je na původní, šumem velmi zatížený, signál. Výsledek filtrace je na obrázcích 26 a 27.



Obrázek 26 - Filtrované signály a jejich frekvenční spektrum, Zdroj: Autor



Obrázek 27 - Detail jednoho QRS komplexu, Zdroj: Autor

Vidíme, že signál obsahuje výrazně méně nežádoucího šumu a jsou jasně rozlišitelné jednotlivé QRS komplex. Z Fourierovy transformace vyplývá, že filtry úspěšně potlačily peaky, které reprezentovaly nežádoucí složky ve frekvenční oblasti.

Na obrázku 27 je detail téhož QRS komplexu ve všech třech kanálech. Komplex je velmi dobře čitelný, i přes zbytkový šum, který je viditelný v místech, kde je amplituda menší. Důležité je, aby byla vzestupná hrana R vlny pouze rostoucí, tedy aby byl každý následující vzorek větší než ten předchozí, tak aby nebyla jedna R vlna detekována víckrát. Z detailů jasně vyplývá, že pro detekci R vlny bude v tomto případě nejvhodnější použít 2. kanál, protože zde má R vlna největší amplitudu v kladném směru.

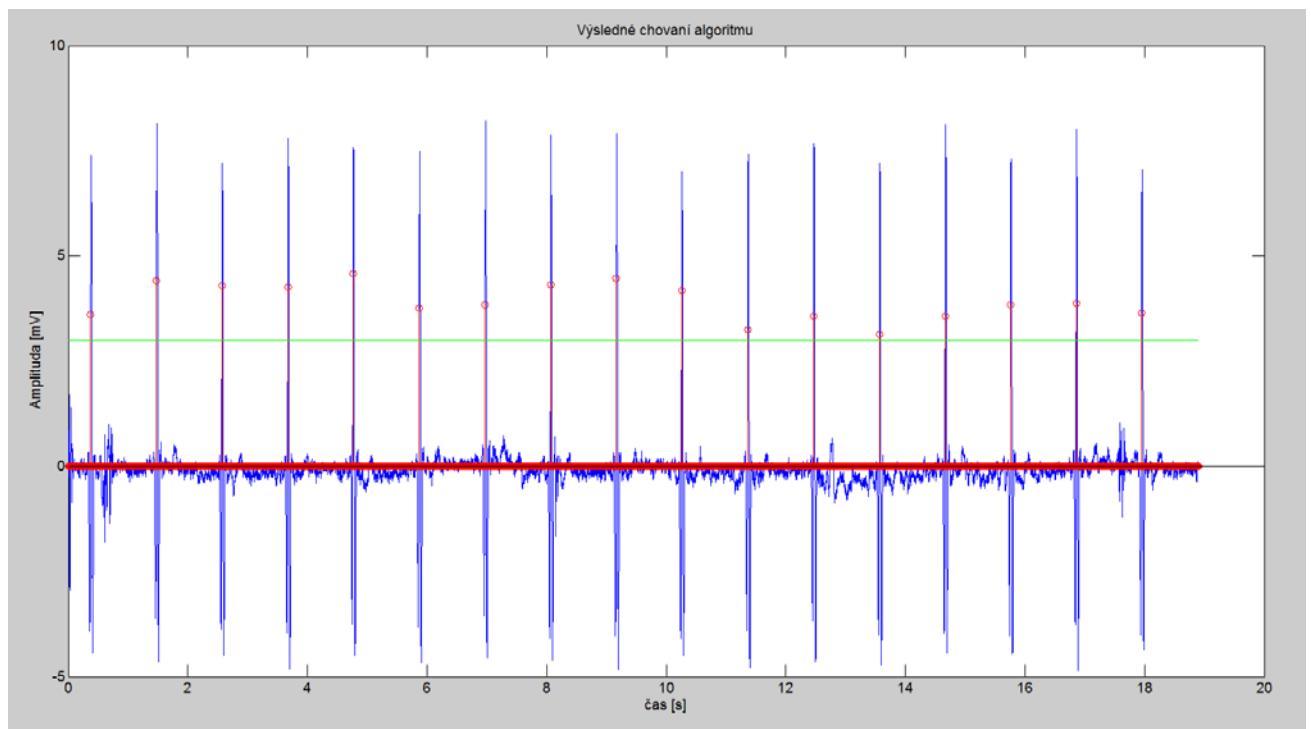
4.3 Detekce R vlny

Pro detekci R vlny jsem vyvinul algoritmus založený na detekci prvního vzorku, který překročí určitý práh. Takový algoritmus zachytí už vzestupnou hranu R vlny a tím získám několik ms náskok oproti detekci vrcholu R vlny. Tento náskok se hodí pro kompenzaci zpoždění zavedeného při filtraci.

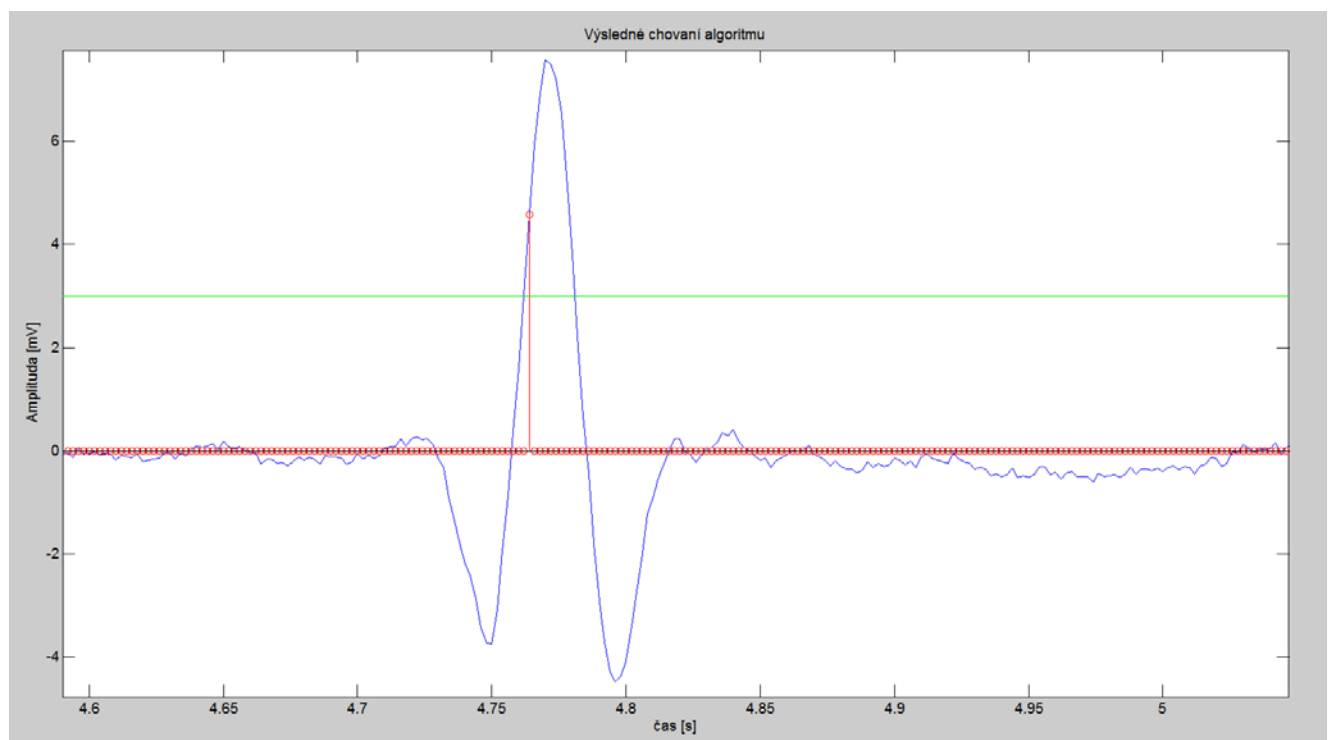
Jádro algoritmu je ve zdrojovém kódu na řádcích 135-143. Skládá se z cyklu for, který prochází signál po vzorcích (protože nezpracovávám signál v reálném čase). Následuje podmínka, která porovnává aktuální vzorek ($ch2(i)$) s nastaveným prahem. Pokud je splněna podmínka $ch2(i) \Rightarrow \text{práh}$ a zároveň platí, že minulý vzorek byl menší než práh, dojde k zapsání aktuálního vzorku do proměnné trigger (řádky 137-141), která by sloužila jako spoušť pro elektroporační pulsy.

Výsledné chování algoritmu můžeme vidět na obrázcích 28 a 29. Je vidět, že při vhodné zvoleném prahu dochází k detekci každé vzestupné hrany R vlny a tím by byla umožněna synchronizace elektroporace s EKG. V detailu na obrázku 29 si můžeme všimnout mírné prodlevy mezi okamžikem, kdy signál překročí stanovený práh, a označením detekovaného vzorku. Toto zpoždění detekce je způsobené vzorkovací frekvencí signálu. Pokud bude F_s větší, tato prodleva se sníží, protože se zkrátí vzorkovací perioda⁵ a ve stejném časovém úseku bude více vzorků.

⁵ Převrácená hodnota F_s . Určuje časový úsek mezi vzorky.



Obrázek 28 – Výsledné chování algoritmu, Zdroj: Autor



Obrázek 29 – Chování algoritmu v rámci jednoho QRS komplexu, Zdroj: Autor

5 Závěr

Prvním cílem práce bylo zpracovat dosavadní poznatky o základních funkčních principech využívaných v elektroporaci. Součástí této kapitoly je i zpracování šíření elektrického pole v tkáni a na to navazující jevy, kterých se v elektroporaci využívá.

Další část práce se zaměřila na rozbor EKG křivky a nalezení vhodného momentu pro aplikaci elektroporačních pulsů. Tento moment byl stanoven do doby trvání QRS komplexu, protože po tuto dobu nelze na srdci vyvolat vzruch, který by způsobil arytmií. Z těchto požadavků potom vychází algoritmus pro detekci R vlny, který by umožnil synchronizaci elektroporace s EKG.

Tímto algoritmem se zabývá poslední část práce. Nejprve bylo nutné signál zbavit šumu a jiných nežádoucích složek. Proto jsme nejprve navrhli vhodné filtry, které v signálu potlačily nežádoucí složky. Tím jsme získali signál vhodný pro další zpracování. Zde přišla na řadu detekce R vlny, resp. její vzestupné hrany. Podařilo se navrhnout algoritmus, který je možné využít pro signály s různou amplitudou R vlny při změně jediného parametru. Na testovaném signálu detekoval algoritmus spolehlivě všechny R vlny. Výstupem z algoritmu jsou pulsy, které korespondují s detekcí R vlny.

Jako možnosti rozšíření, či pokračování, této práce vidím především v implementaci předloženého algoritmu na signálový procesor, který umožní zpracovat signál v reálném čase. A dále toto implementovat do přístroje pro elektroporaci vyvinutém na FEKT VUT v Brně.

Seznam literatury

- [1] JOURABCHI, Natanel, Kouros BEROUKHIM, Bashir A. TAFTI, Stephen T. KEE a Edward W. LEE. *Irreversible electroporation (NanoKnife) in cancer treatment. Gastrointestinal Intervention* [online]. 2014, 3(1), 8-18 [cit. 2016-10-11]. DOI: 10.1016/j.gii.2014.02.002. ISSN 22131795. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213179514000078>
- [2] SOUSA, Philip. *NanoKnife & IRE Introduction* [online]. In: . [cit. 2016-10-11]. Dostupné z: www.nanoknife.hk/Files/NanoKnife%20Training/1%20NanoKnife%20and%20IRE%20Introduction.pdf
- [3] PUCZOK, Václav. *Zdroj vysokonapěťových pulzů pro elektroporaci buněk* [online]. Brno, 2016 [cit. 2016-10-11]. Dostupné z: <https://dspace.vutbr.cz/bitstream/handle/11012/58837/PuczokV146936DP.pdf?sequence=8>. VUT Brno. Vedoucí práce Ing. Dalibor Červinka, Ph.D.
- [4] BERTACCHINI, C., P. M. MARGOTTI, E. BERGAMINI, A. LODI, M. RONCHETTI a R. CADOSSO. *Design of an Irreversible Electroporation System for Clinical Use. Technology in Cancer Research & Treatment* [online]. 2007, 6(4), 313-320 [cit. 2016-10-11]. DOI: 10.1177/153303460700600408. ISSN 15330346. Dostupné z: <http://tct.sagepub.com/lookup/doi/10.1177/153303460700600408>
- [5] RUBINSKY, B. *Irreversible Electroporation in Medicine. Technology in Cancer Research & Treatment* [online]. 2007, 6(4), 255-259 [cit. 2016-10-11]. DOI: 10.1177/153303460700600401. ISSN 15330346. Dostupné z: <http://tct.sagepub.com/lookup/doi/10.1177/153303460700600401>
- [6] MAOR, Elad, Antoni IVORRA a Boris RUBINSKY. *Non Thermal Irreversible Electroporation: Novel Technology for Vascular Smooth Muscle Cells Ablation. PLoS ONE* [online]. 2009, 4(3) [cit. 2016-10-11]. Dostupné z: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0004757>

- [7] MAOR, E., A. IVORRA, J. LEOR a B. RUBINSKY. *The Effect of Irreversible Electroporation on Blood Vessels. Technology in Cancer Research & Treatment* [online]. 2007, 6(4), 307-312 [cit. 2016-10-11]. DOI: 10.1177/153303460700600407. ISSN 15330346.
Dostupné z: <http://tct.sagepub.com/lookup/doi/10.1177/153303460700600407>
- [8] The Foundation for Research on Information Technologies in Society. *Virtual Population* [online]. Švýcarsko: IT'IS Foundation, 2017 [cit. 2017-03-15]. Dostupné z: <https://www.itis.ethz.ch/virtual-population/tissue-properties/database/low-frequency-conductivity/>
- [9] WOJNAR, Jiří. *Základy elektrotechniky*. V Tribunu EU vyd. 2. Brno: Tribun EU, 2013, 284 s. Knihovnicka.cz. ISBN 978-80-263-0395-4.
- [10] IVORRA, Antoni. *Tissue Electroporation as a Bioelectric Phenomenon: Basic Concepts* [online]. [cit. 2017-01-15]. DOI: 10.1007/978-3-642-05420-4_2. ISSN 1864-5763. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-05420-4_2
- [11] LEE, R. C. Cell Injury by Electric Forces. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005, **1066**(1), 85-91. DOI: 10.1196/annals.1363.007. ISSN 0077-8923.
Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1196/annals.1363.007>
- [12] ČIHÁK, Radomír, Miloš GRIM, Oldřich FEJFAR a Rastislav DRUGA. *Anatomie*. Třetí, upravené a doplněné vydání. Ilustroval Ivan HELEKAL, ilustroval Jan KACVINSKÝ, ilustroval Stanislav MACHÁČEK. Praha: Grada, 2016. ISBN 978-80-247-38178.
- [13] HAMPTON, John R. *EKG stručně, jasně, přehledně*. 1. české vyd. Praha: Grada, 2013. ISBN 9788024742465.
- [14] DAS, Mithilesh K. a Douglas P. ZIPES. *Electrocardiography of arrhythmias: a comprehensive review : a companion to Cardiac electrophysiology : from cell to bedside*. 1st ed. Philadelphia, Pa.: Elsevier/Saunders, c2012. ISBN 9781455700851.
- [15] STANĚK, Vladimír. *Kardiologie v praxi*. Praha: Axonite CZ, 2014. Asclepius. ISBN 978-80-904899-7-4.

- [16] THALER, Malcolm S. *EKG a jeho klinické využití*. Praha: Grada, 2013. ISBN 978-80-247-4193-2..
- [17] EISENBERGER, Martin, Alan BULAVA a Martin FIALA. *Základy srdeční elektrofyziologie a katéetrových ablací*. Vyd. 1. Praha: Grada, 2012. ISBN 9788024736778
- [18] MYSLIVEČEK, Jaromír a Stanislav TROJAN. *Fyziologie do kapsy*. Praha: Triton, 2004. Levou zadní. ISBN 80-7254-497-7.
- [19] POSPÍŠILOVÁ, Blanka, Jaroslav ŠRÁM a Olga PROCHÁZKOVÁ. *Anatomie pro bakaláře II.: systém kardiovaskulární, systém nervový, smyslové orgány, soustava kožní, žlázy s vnitřní sekrecí*. Liberec: Technická univerzita, 2012. ISBN 978-80-7372-849-6.
- [20] GROŠPIC, A., *Ročenka Elektro: elektrotechnická příručka*. Praha: FCC Public, 1993, 2017(1), 154-168.
- [21] THOMSON, K., CHEUNG W., ELLIS S., PARK D., KAVNOUDIAS H., LOADER-OLIVER D., et al. *Investigation of the safety of irreversible electroporation in humans* [online]. J Vasc Interv Radiol., 2011. [cit. 2017-03-01]. Dostupné z: <http://www.jvir.org/article/S1051-0443%2810%2901179-6/abstract>
- [22] MALI, Barbara, Tomaz JARM, Selma COROVIC, Marija Snezna PAULIN-KOSIR, Maja CEMAZAR, Gregor SERSA a Damijan MIKLAVCIC. *The effect of electroporation pulses on functioning of the heart*. *Medical & Biological Engineering & Computing* [online]. 2008, **46**(8), 745-757 [cit. 2017-03-01]. DOI: 10.1007/s11517-008-0346-7. ISSN 01400118. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s11517-008-0346-7>
- [23] IKONNIKOV, Grigoryi a Eric WONG. *Refractory periods in cardiac cycle*. In: *McMaster Pathophysiology Review* [online]. 2013 [cit. 2017-01-22]. Dostupné z: <http://www.pathophys.org/physiology-of-cardiac-conduction-and-contractility/refractoryperiod/>
- [24] JAN, Jiří. *Číslíková filtrace, analýza a restaurace signálů*. 2. upr. a rozš. vyd. Brno: VUTIUM, 2002. ISBN 8021415584.

[25] STROUHAL, M. *Předzpracování EKG signálu pro detekci významných bodů*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, 2010. 29 s. Vedoucí bakalářské práce Ing. Martin Vítek.

[26] PLÍVA, Z., J. DRÁBKOVÁ, J. KOPRNICKÝ a L. PETRŽÍLKA. *Metodika zpracování bakalářských a diplomových prací*. 2. upravené vydání. Liberec: Technická univerzita v Liberci, FM, 2014. ISBN 978-80-7494-049-1.

[27] KOLEKTIV. *Metodika zpracování kvalifikačních prací 2016 (bakalářské, diplomové)*. Liberec: Technická univerzita v Liberci, FZS, 2016. ISBN 978-80-7494-317-1.

Seznam obrázků

Obrázek 1 - Buňka prasečích jater po elektroporaci [1]	16
Obrázek 2 - Přístroj NanoKnife (A), elektrody bipolární (B) a monopolární (C), šablona pro rozmístění elektrod (D) a ovládací pedály (E) [1].....	17
Obrázek 3 - Náhradní schéma buňky a tkáně [10].....	19
Obrázek 4 - Dráhy proudu impedance v tkáni v závislosti na frekvenci [10]	21
Obrázek 5 - Modifikované schéma buňky [10]	22
Obrázek 6 - Sférická buňka v elektrickém poli [10].....	26
Obrázek 7 - Výsledky simulace MKP pro různé buňky v elektrickém poli [10]	27
Obrázek 8 - Rozložení elektrického pole v tkáni s homogenní vodivostí [10].....	29
Obrázek 9 - Simulace zákroku [10]	30
Obrázek 10 - Pohled na srdce zředu [15].....	33
Obrázek 11 - Pohled na srdce zezadu [15]	34
Obrázek 12 - Vazivový skelet a srdeční chlopně [15]	35
Obrázek 13 - Převodní systém srdeční [15].....	36
Obrázek 14 - Blokové schéma PSS, Zdroj: Autor	37
Obrázek 15 - Akční potenciál kardiomyocytu [16]	38
Obrázek 16 - Vlna P a převodní pauza AV uzlu [16].....	39
Obrázek 17 – Typický komplex QRS [16]	40
Obrázek 18 - Další obvyklé tvary QRS komplexu [16].....	41
Obrázek 19 - Vlna T [16].....	42
Obrázek 20 - Refrakterní periody srdce v čase [23]	43
Obrázek 21 - Blokové schéma algoritmu, Zdroj: Autor	45
Obrázek 22 - Původní signály a jejich frekvenční spektra, Zdroj: Autor	47
Obrázek 23 - Návrh pásmové propusti, Zdroj: Autor	49
Obrázek 24 – Nuly (o) a póly (x) notch filtru pro $f=110,5$ Hz, Zdroj: Autor.....	51
Obrázek 25 - Frekvenční charakteristika notch filtru pro $f=100,5$ Hz, Zdroj: Autor	52
Obrázek 26 - Filtrované signály a jejich frekvenční spektrum, Zdroj: Autor.....	53
Obrázek 27 - Detail jednoho QRS komplexu, Zdroj: Autor.....	53
Obrázek 28 – Výsledné chování algoritmu, Zdroj: Autor	55
Obrázek 29 – Chování algoritmu v rámci jednoho QRS komplexu, Zdroj: Autor.....	55

Seznam Tabulek

Tabulka 1 - Vodivost pro vybrané tkáně	24
--	----

Seznam příloh

- A. Obsah přiloženého CD
- B. Zdrojový kód algoritmu

A. Obsah přiloženého CD

- Diplomová_práce_2017_Lukáš_Müller.pdf

B. Zdrojový kód algoritmu

```
1  close all
2  clear all
3  clc
4
5  %nacteni souboru
6  file=open('EKG3channels_sinus.mat');
7  filtr=open('PP2.mat');
8  B_PP=(filtr.NumPP);
9
10
11  EKG=(file.x)/100;
12  ch1=EKG(1,550:1:end);
13  ch2=EKG(2,550:1:end);
14  ch3=EKG(3,550:1:end);
15
16  fs=500;
17  frek=(0:length(ch1)-1)/length(ch1)*fs;
18  t=0:1/fs:(length(ch1)-1)/fs;
19
20  Y1=(abs(fft(ch1))/size(ch1,2)).*2;
21  Y2=(abs(fft(ch2))/size(ch2,2)).*2;
22  Y3=(abs(fft(ch3))/size(ch3,2)).*2;
23
24  %Zobrazeni a porovnani jednotlivych kanalu a jejich spekter
25  figure
26  subplot(2,3,1)
27  plot(t,ch1)
28  title('1. kanál')
29  xlabel('čas [s]')
30  ylabel('amplituda [mV]')
31
32  subplot(2,3,4)
33  plot(frek,Y1)
34  title('FFT 1. kanál')
35  xlabel('f[hz]')
36  ylabel('amplituda[mV]')
37
38  subplot(2,3,2)
39  plot(t,ch2)
40  title('2. kanál')
41  xlabel('čas [s]')
42  ylabel('amplituda [mV]')
43
44  subplot(2,3,5)
45  plot(frek,Y2)
46  title('FFT 2. kanál')
47  xlabel('f[hz]')
48  ylabel('amplituda[mV]')
49
50  subplot(2,3,3)
51  plot(t,ch3)
52  title('3. kanál')
53  xlabel('čas [s]')
54  ylabel('amplituda [mV]')
55
56  subplot(2,3,6)
57  plot(frek,Y3)
58  title('FFT 3. kanál')
```

```

59 xlabel('f[Hz]')
60 ylabel('amplituda[mV]')
61
62 %Filtrace signalu
63
64 %pasmova propust
65 ch1=filter(B_PP,1,ch1);
66 ch2=filter(B_PP,1,ch2);
67 ch3=filter(B_PP,1,ch3);
68
69 %notch filtry
70 f= [36.8 50 110.5];
71 r=0.9;
72
73 for i=1:length(f)
74
75     fi=(2*pi/fs)*f(i);
76     B=[1 -2*cos(fi) 1];
77     A=[1 -2*r*cos(fi) r^2];
78
79
80     ch1=filter(B,A,ch1);
81     ch2=filter(B,A,ch2);
82     ch3=filter(B,A,ch3);
83 end
84
85 Yo1=(abs(fft(ch1))/size(ch1,2)).*2;
86 Yo2=(abs(fft(ch2))/size(ch2,2)).*2;
87 Yo3=(abs(fft(ch3))/size(ch3,2)).*2;
88
89 %zobrazeni filtrovaných signálu
90
91 figure
92 subplot(2,3,1)
93 plot(t,ch1)
94 title('1. kanál')
95 xlabel('čas [s]')
96 ylabel('amplituda [mV]')
97
98 subplot(2,3,4)
99 plot(frek,Yo1)
100 title('FFT 1. kanál')
101 xlabel('f[Hz]')
102 ylabel('amplituda[mV]')
103
104 subplot(2,3,2)
105 plot(t,ch2)
106 title('2. kanál')
107 xlabel('čas [s]')
108 ylabel('amplituda [mV]')
109
110 subplot(2,3,5)
111 plot(frek,Yo2)
112 title('FFT 2. kanál')
113 xlabel('f[Hz]')
114 ylabel('amplituda[mV]')
115
116 subplot(2,3,3)
117 plot(t,ch3)
118 title('3. kanál')
119 xlabel('čas [s]')

```

```

120 ylabel('amplituda [mV]')
121
122 subplot(2,3,6)
123 plot(frek,Yo3)
124 title('FFT 3. kanál')
125 xlabel('f[Hz]')
126 ylabel('amplituda[mV]')
127
128 %nastaveni prahu
129 prah=3;
130
131 %inicializace promenne s detekovanymi vzorky
132 trigger=zeros(1,length(ch2));
133
134 %deketkcní cyklus
135 for i=2:length(ch2)-1
136
137     if ch2(i)>=prah && ch2(i-1)<prah
138
139         trigger(i)=ch2(i);
140
141     end
142
143 end
144
145
146 prahy=zeros(1,length(ch2));
147 prahy(:,:)=prah;
148 figure
149 plot(t,ch2)
150 hold on
151 stem(t,trigger,'r')
152 hold on
153 plot(t,prahy,'g')
154 title('Výsledné chování algoritmu')
155 xlabel('čas [s]')
156 ylabel('amplituda [mV]')

```