

БЪЛГАРСКА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ
ИНСТИТУТ ПО БИОФИЗИКА
И БИОМЕДИЦИНСКО ИНЖЕНЕРСТВО

АВТОРЕФЕРАТ НА
ДИСЕРТАЦИЯ

за присъждане на научната и образователна степен “Доктор”

на

маг. инж. Цветан Николаев Мудров

ИЗСЛЕДВАНЕ И РАЗРАБОТВАНЕ НА
ВИСОКОВОЛТОВИ ГЕНЕРАТОРИ ЗА ВЪНШНА
ДЕФИБРИЛАЦИЯ И ЕЛЕКТРОХИМИОТЕРАПИЯ

научен ръководител: проф. д-н. Иван Доцински

консултант: доц. д-р Весела Кръстева

София

2012 г.

УВОД

Този дисертационен труд е подпомогнат от проект "Изследване и разработване на високоволтови генератори за външна дефибрилация" DOCF01/101, финансиран от фонд "Научни изследвания". Предварителните изследвания в тази област започнаха през 2004 г. под ръководството на покойния проф. Иван Даскалов.

Изказвам благодарност на проф. Жечо Костов за оказаната ми помощ при теоретичната оценка на дефибрилационните токови форми.

През последното десетилетие на миналия век в САЩ и много европейски страни бе осъзната необходимостта от създаване за общодостъпно ползване на автоматични външни дефибрилатори (АВД). Тези устройства са предназначени за оказване на първа помощ при инциденти както от квалифициран, така и от немедицински персонал.

Статистически изследвания доказват, че над 90% от инцидентите се случват извън болнични заведения, а в 70% от тях причината е настъпване на фибрилация на сърцето – загуба на нормалния ритъм поради несинхронизирани съкращения на сърдечния мускул (миокард). Това състояние води до липса на кръвообращение преди всичко на мозъка, което може да има фатален изход. Най-сигурният начин за преустановяване на фибрилацията е прилагане на краткотраен мощен електричен импулс (електрошок) през електроди, поставени върху гърдите на пострадалия. Целта е принудително едновременно съкращаване на голям брой сърдечни мускулни влакна, при което вероятността за възвръщане към нормален сърдечен ритъм е много висока.

Успешната дефибрилация и намаляване на риска от следшокови усложнения зависят от формата и интензитета на дефибрилационния импулс. Освен това, видът на импулса определя и теглото и размерите на апарата – наред с другите улеснения при ползването му, той трябва да бъде малък и лек.

През последните десетина години се наблюдава интензивно развитие на електрохимиотерапията, основана на създаване на пори (електропорация) в клетъчната мембрана, което улеснява въвеждането на лекарствени средства предимно при лечение на кожните тумори. Електропорацията (пермеабилзация) се постига с високоволтово поле, генерирано чрез подходящи електрични импулси (стимули). Близостта на тази техника до генерирането на високоволтови дефибрилационни импулси бе причина тематиката на дисертационния труд да бъде разширена с оптимизиране на параметрите на електропорацията. Друго важно съображение за това решение са зачестилите публикации за риск от фибрилация при електропорация на близки до сърцето тумори, ако импулсите се подават по време на вулнерабилния (уязвим) период на цикличната възбудимост на миокарда или при наличие на аритмия. Това поставя въпроса за синхронизиране на импулсите с QRS комплекса от електрокардиограмата, представляващ електричния образ на съкращаването на камерите.

Дисертационният труд е посветен на изследване и разработване на модули за генериране на бифазни високоволтови импулси за вграждане в автоматични външни дефибрилатори, както и за прилагане на такива импулси за електрохимиотерапия на кожни тумори.

ГЛАВА 1

ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1.1. Общодостъпна дефибрилация

Компетентни медицински екипи рядко могат да пристигнат в рамките на 8-10 минути на мястото на инциденти, свързани с фибрилация, а това често е решаващо за живота на пострадалия. Появява се необходимост от създаване на сигурни и опростени за манипулация устройства, които могат да бъдат използвани от първите свидетели на инцидента – предварително обучени лица, напр. полицаи, охранители, доброволци.

1.2. Развитие на дефибрилаторите

Първата дефибрилация е била извършена върху опитно животно с импулс, представляващ един период на синусоида. След това са използвани дефибрилатори с ток от захранващата мрежа, с повишаващ трансформатор и електромеханично реле. Необходимата мощност е била в обхвата на десет и повече kW, а апаратите са тежки и обемисти.

Решаващо за понижаване на размерите и теглото на апаратите се оказва използването на кондензатор, зареждан в продължение на 10-20 s и разреждан за няколко ms през поставени върху гърдите електроди. Необходимото напрежение достига 7 kV, а формата на импулса е сравнително стръмен преден фронт, последван от експоненциално затихване. Тъй като стръмният фронт в много случаи допринася за нежелани следшокови увреди на сърцето, в разрядната верига се въвежда последователна индуктивност. Получава се импулс с форма на критично-затихваща синусоида. Времето на нарастване е около 0.3 ms, а на затихване – около 10 ms. Този вид импулс става общопризнат, често наричан “класически. Максималното напрежение достига 5 kV, а енергията – до 360 J.

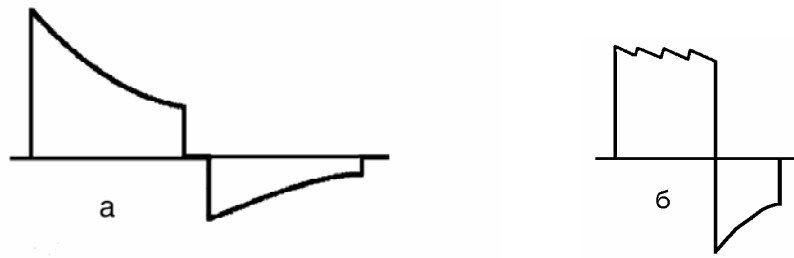
Междувременно се разработват имплантируеми дефибрилатори. Тези апарати имат електроди, закрепени върху сърцето (епикардиални) или въведени в сърдечните кухини чрез катетри (интракардиални). Изискването за минимални размери и тегло при тях не позволява използването на индуктивност и предизвиква появата на други видове импулсни форми – монофазни, бифазни и трифазни.

1.3. Бифазни импулси

Бифазните импулси (фиг. 1.3а) се характеризират с няколко параметъра: амплитуди и времетраене на двете фази, паузата между тях, наклон на експонентата (зависещ от стойността на кондензатора при разреждане и от съпротивлението на пациента), за които се търсят оптимални стойности. Очевидно, зададената мощност и енергия могат да се постигнат с различни комбинации на капацитет и напрежение.

1.4. Съвременни външни дефибрилатори

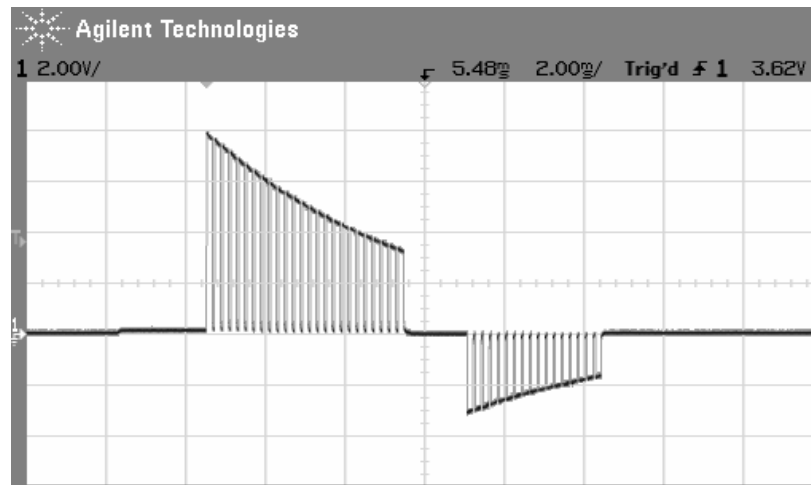
Разработват се и външни дефибрилатори с по-сложни бифазни импулси. Такава е правоъгълната на ZOLL Medical, показана на фиг. 1.3б. Тя се генерира чрез включване и изключване на резистори в пациентната верига за управление на “постоянен” ток по време на първата фаза. Едно друго решение използва индуктивност в пациентната верига. Токът се управлява чрез ключ, който се активира от разликата между избраната и измерваната стойност. Това управление е без загуби, за разлика от превключването на серийни резистори при правоъгълната форма на ZOLL.



Фиг. 1.3. Бифазни импулси с начална амплитуда на втора фаза равна на крайната амплитуда на първа фаза: а) тип отрязана синусоида, б) с почти правоъгълна първа фаза

В края на миналия век сътрудници на Централната лаборатория по биомедицинско инженерство при БАН и Националния център по сърдечно-съдови заболявания започват изследвания в сътрудничество с Brucker-Wissembourg - Франция върху различни форми на бифазни дефибрилационни импулси. Беше установено, че при времетраене 4 ms на двете фази и кратък некритичен интервал между тях (напр. 0.3 ms от съображения за безопасно превключване между фазите), оптималното начално напрежение на втората фаза V2 е равно на 1/3 от началното напрежение на първата фаза V1.

Тази форма на бифазни импулси е експериментирана върху опитни животни. Получените добри резултати позволиха прилагането им при предсърдна дефибрилация (кардиоверсия) на пациенти в Националния център по сърдечно-съдови заболявания (с разрешение на Етичната комисия). В сравнение с класическите импулси, балансираните бифазни имат еквивалентен ефект при средно 1.8 пъти по-ниска енергия. Поради това, те се използват във всички по-нататъшни разработки на дефибрилатори в Централната лаборатория по биомедицинско инженерство на БАН. Проведени бяха изследвания и на различни видове модулация на импулсите, с оглед получаване на желана форма на средния ток. Създадени бяха така наречените нагъсани бифазни импулси (фиг. 1.6), които позволяват ефективна дефибрилация със значително по-ниски енергии.



Фиг. 1.6. Нагъсан бифазен импулс. Y=500 V/div – с делител; X=2ms/div

1.5. Пациентно (междуелектродно) съпротивление

Проблем при дефибрилаторите е отдаването на предварително определена енергия на пациента. Всъщност, отдавна се спори кое е правилно да се свързва с успеха на дефибрилацията - енергията или токът преминал през електродите. Теоретично няма колебания относно това, че токът извършва дефибрилацията, но традицията остави енергията като общоприета мярка.

Общоприетите схеми на зареждане-разреждане на кондензатор предоставят избор на напрежението, а токът през електродите се определя от съпротивлението между тях. В случая се използва този термин, въпреки че е по-прецизно да се говори за импеданс във функция на тока. Той се състои от силно нелинеен контактен импеданс електрод-кожа и практически резистивен импеданс на вътрешните тъкани.

Междуелектродното съпротивление се влияе от много фактори: размер на електродите, упражняван натиск, телесни данни на пациента и др.

По традиция, дефибрилаторите се калибрират и проверяват при стандартно външно съпротивление от 50 Ω . Кондензаторът се зарежда до напрежение, съответстващо на предвидената енергия, която се отдава върху стандартното съпротивление. При реални съпротивления различни от 50 Ω , доставената енергия е по-голяма или по-малка в зависимост от съпротивлението на пациента.

1.6. Компенсиране на пациентното съпротивление.

При клиничните дефибрилатори операторът избира по-висока стойност на енергията за пациенти с по-голямо тегло и обем на гръдния кош. Този подход е неприложим при автоматичните външни дефибрилатори.

Някои изследователи приемат, че междуелектродният импеданс може да бъде "предсказан" преди дефибрилация чрез измерването му с ток в обхвата на μA и честота от 20 до 35 kHz. Резултатите обаче се различават до 15-17% от тези, получени по волт-амперния метод.

Други препоръчват измерване на пациентното съпротивление чрез подаване на "тестов импулс" с по-ниска амплитуда от тази на работния импулс, но нелинейният характер на съпротивлението по време на фронтите на импулсите поставя под съмнение коректността на измерванията.

Създадените у нас накъсани импулси позволяват елегантно решение на задачата за компенсиране на пациентното съпротивление. То се измерва по време на първия елементарен работен импулс от поредицата, поради което се получава реалната му стойност. По-нататък се коригира коефициентът на модулация на импулсите, с което зададената енергия се доставя без промяна на продължителността на фазите.

1.7. Носими автоматични външни дефибрилатори

През последните години се появи тенденцията за използване на носими АД, предимно за пациенти с висок риск от чести фибрилации, но при които по различни причини имплантирането на дефибрилатор представлява не по-малък риск. Тази тенденция се основава на значително по-ниски ефективни енергии на външните дефибрилатори с бифазни импулси. Техните малки обеми и тегло правят възможно практическото реализиране на такива апарати.

Въпреки продължителните изследвания върху дефибрилацията на сърцето, до този момент няма общоприета теория, която да бъде в състояние да обясни много от експериментално получените резултати. Оценката на ефективността на различните видове дефибрилационни форми е затруднена, поради ограничения брой опити, които

могат да се провеждат, предимно с опитни животни. Затова се събират и обработват данни от реални случаи при инциденти и се анализират резултати, получени в клинична обстановка по време на планова кардиоверсия.

2.1. Електрохимиотерапия

През последните десетина години се наблюдава интензивно развитие на електрохимиотерапията, основана на създаване на пори (електропорация) в клетъчната мембрана, което улеснява въвеждането на лекарствени средства предимно при лечение на кожните тумори. Електропорацията (пермеабилзация) се постига с високоволтово поле, генерирано чрез подходящи електрични импулси (стимули). Близостта на тази техника до генерирането на високоволтови дефибрилационни импулси бе причина тематиката на дисертационния труд да бъде разширена с оптимизиране на параметрите на електропорацията. Друго важно съображение за това решение са зачестилите публикации за риск от фибриляция при електропорация на близки до сърцето тумори, ако импулсите се подават по време на вулнерабилния (уязвим) период на цикличната възбудимост на миокарда или при наличие на аритмия. Това поставя въпроса за синхронизиране на импулсите с QRS комплекса от електрокардиограмата, представляващ електричния образ на съкращаването на камерите.

Изводи

В резултат на направения литературен обзор могат да се направят следните заключения.

Не е достатъчно изяснена взаимната свързаност между необходимото и доставяно на пациента количество електричество, енергията на заредения кондензатор, неговия капацитет, времето за разряд, както и избора на напрежението, до което кондензаторът трябва да се зарежда при неопределено пациентно съпротивление.

Съвременните автоматични външни дефибрилатори използват предимно бифазни импулси с различни съотношения на фазите. Създадените у нас накъсани бифазни импулси, включително с възможност за промяна на коефициента на запълване в зависимост от пациентното съпротивление, изискват разработването на специфично микропроцесорно управление.

Няма направено сравнение между накъсаните бифазни импулси и постояннотоковите форми на дефибрилационния импулс.

Съществуващите схемни решения на високоволтови генератори не отговарят на повишените изисквания за гъвкаво управление на дефибрилационните форми в реално време.

Няма достатъчно данни за устройства за измерване на енергията предавана от дефибрилаторите към пациента.

Ефективността на различните видове дефибрилационни форми може да бъде оценена чрез измерване на параметри в клинична обстановка по време на кардиоверсия (синхронизирана дефибриляция в клинични условия с цел овладяване на застрашаващи живота тахикардии).

При генерирането на високоволтови импулси за целите на електрохимиотерапията е необходимо синхронизиране на електропорацията с QRS комплекса на електрокардиограмата.

Цел на настоящата дисертация е изследване и разработване на модули за генериране на бифазни високоволтови импулси за вграждане във външни дефибрилатори, включително в автоматични външни дефибрилатори, както и за прилагане на такива импулси за електрохимиотерапия на кожни тумори.

Във връзка с това се поставят следните **задачи**:

1. Сравняване и теоретична оценка на предимствата и недостатъците на накъсаните и постояннотоковите форми на бифазните високоволтови импулси.
2. Експериментиране на схемни решения за генериране на бифазни дефибрилационни импулси с един и два кондензатора и с варианти за изолирано управление на високоволтовите транзистори. Проектиране и създаване на високоволтови модули за автоматични дефибрилатори.
3. Разработване и експериментиране на апаратната и програмна част на микропроцесорна система за управление на високоволтов генератор съгласно европейските стандарти за сигурност и електробезопасност.
4. Разработване на устройство (Джаулметър) за прецизно измерване на генерираната енергия от дефибрилатор с вграден високоволтов модул.
5. Измерване на параметрите на високоволтови импулси в реално време при кардиоверсия.
6. Генериране на поредица от импулси за предизвикване на електропоракия на клетки с цел въвеждане на антитуморни препарати. Разработване на модул за синхронизиране на електропоракията с QRS комплекса на електрокардиограмата. Създаване на устройство за събиране на данни в клиника по време на електрохимиотерапия.

ГЛАВА 2

СРАВНИТЕЛНА ОЦЕНКА НА НАКЪСАНИТЕ И ПРАВОЪГЪЛНИТЕ ТОКОВИ ФОРМИ НА ДЕФИБРИЛАЦИОННИ ИМПУЛСИ

В тази глава е направена оценка на възможностите на накъсаните импулси и на квази постояннотоковите импулси, генерирани чрез превключването на резистори в пациентната верига (правоъгълните форми на ZOLL) или чрез беззагубното управление на тока през бобина, свързана последователно във веригата на пациента. Търсени са отговори на следните въпроси:

- Какъв да бъде капацитетът на високоволтовия кондензатор така, че той да позволява подходящ избор на необходимата енергия при различни пациентни съпротивления и други променливи фактори?
- Как да се съчетае успешна дефибрилация с ограничено зареждане на енергия в кондензатора, което да позволява бързо генериране на дефибрилационния шок? Този показател е особено важен при портативните дефибрилатори, захранвани от акумулаторни батерии, за които се изисква да се зареждат от 5 до 10 s след избора на енергията.

2.1. Показатели за сравнение на формите

Естествено е да се приеме, че благоприятните по форма импулси осигуряват успешна дефибрилация без нежелани следшокови последици. На това изискване най-добре отговарят импулси, близки по форма до правоъгълните, но обективното сравняване на тяхната ефективност е силно затруднено. В тази глава се използват следните опростени инженерни критерии:

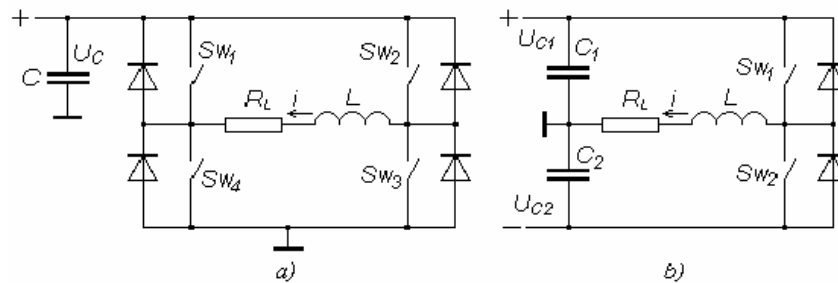
1. Коэффициент на формата $k_f = W/W_0$. В този израз W е предадената на товара (пациента) енергия, а W_0 – енергията на правоъгълен импулс с продължителност T , който доставя същото количество електричество. По принцип $W/W_0 > 1$, но оптималната дефибрилационна форма би трябвало да осигурява стойност на W/W_0 близка до 1.

2. Степен на използване на началната енергия на кондензатора $\eta_c = \frac{W_0}{W_{C0}}$. Тук $W_{C0} = \frac{1}{2}CU_{C0}^2$, а U_{C0} е началното напрежение на кондензатора.

Този показател не е точно коефициент на полезно действие, защото при шока целта не е загряване на тъканите, а и W_0 не винаги е енергия, която може да се достави на пациента. Стойността му има значение при захранване на дефибрилатора от източник с ограничена енергоемкост (например акумулатор), тъй като постигането на минимално време за зареждане на кондензатора е едно от условията за успешна дефибрилация.

2.2. “Беззагубно” управление на постояннотокови дефибрилационни импулси и алтернативни решения

Поради липса на достатъчна информация, някои варианти на възможните технически решения на беззагубното управление трябваше да бъдат предварително анализирани.



Фиг. 2.2 : a) мостова схема; b) полумостова схема

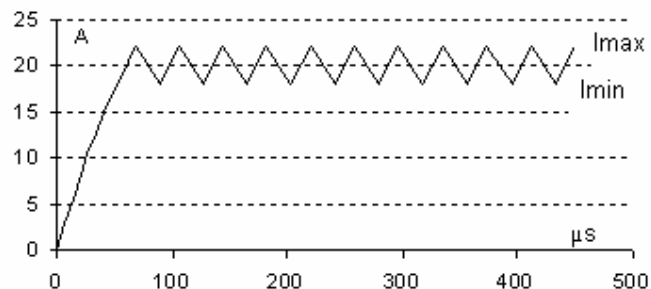
На фиг. 2.2 са показани две схеми, чиито известни предимства и недостатъци едва ли трябва да бъдат коментирани. От гледна точка на генериране на биполярни дефибрилационни импулси (всеки кондензатор трябва да бъде зареден до 2-5 kV) би могло да се твърди, че използването на два кондензатора в полумостовата схема (фиг. 2.2b) е недостатък поради повишеното напрежение на комутация в сравнение с мостовата структура с един кондензатор (фиг. 2.2a). Особеностите на дефибрилационния импулс обаче (втора фаза с по-ниска енергия) подсказват възможността само кондензаторът C_1 да бъде предварително зареден. По този начин двата ключа ще бъдат подложени на по-ниско комутационно напрежение. Това е причината в анализа да се обърне внимание и на полумостовата схема.

2.3. Анализ на процесите при беззагубното генериране на постояннотоков дефибрилационен импулс

Схемите от фиг. 2.2a и фиг. 2.2b са твърде близки по поведението си в някои от участъците на импулса. Целесъобразно е резултатите от анализа на процесите по време на първа фаза за по-сложната схема от фиг. 2.2b да бъдат използвани и за схемата от фиг. 2.2a при полагане на $C_2 \rightarrow \infty$ и $U_{C2}=0$. Същото важи и за втора фаза при подходяща трансформация на данните. Крайната цел на анализа е да се определят основните параметри на схемите, така че да бъдат изпълнени условията за успешна дефибрилация при различни стойности на необходим заряд и пациентно съпротивление. Едновременно могат да се изчислят и показателите от т.2.1, по които се съди за качеството на импулсите и използваемостта на енергията.

2.3.1. Анализ на полумостовата схема

Продължителността T на първата (положителна) фаза е около 4 ms. В случая на фиг. 2.1b, пациентният ток протича през ключа Sw_1 и бобината L (Sw_2 остава отворен в тази фаза) до достигане на предварително избрана горна граница I_{max} на тока. Тогава Sw_1 изключва, но енергията, заредена в L , поддържа тока през пациента и паралелния на Sw_2 диод, като заедно с това зарежда кондензатора C_2 с отрицателно напрежение. Процесът продължава докато се достигне долната граница I_{min} на тока. След това цикълът се повтаря до края на първа фаза (вж фиг. 2.3, показваща началната му част). Токът по време на втората (отрицателната) фаза се поддържа от C_2 през Sw_2 без строги изисквания за формата, но с приетото съотношение $Q_1/Q_2=3$ на доставеното количество електричество.



Фиг. 2.3. Токът през пациента по време на първата фаза на беззагубно генериране на дефибрилационен импулс

Цел на анализа е оптимизиране на избора на началното напрежение U_{C10} на първия кондензатор, както и избор на капацитетите C_1 и C_2 така, че да се доставят необходимите количества електричество Q_1 и Q_2 за успешна дефибрилация с минимална начална енергия. Поради неопределеността на задачата се предполага че:

- R_L и Q_1 са известни или могат да бъдат целесъобразно избрани;
- дълбочината на токовата модулация $\nu = \frac{I_{max} - I_{min}}{I_{av}}$ (тук I_{av} е средната стойност на тока по време на първата фаза) е зададена;
- известен е технологичният минимум на продължителността на предния и на задния фронт $\Delta t_{1min} = \Delta t_{2min}$ на “зъба”.

- напрежените падове върху ключовете са пренебрежими, а времето на комутация – безкрайно кратко.

Развитието на тока $i(t)$ и напрежението $u_c(t)$ включва три интервала, които се характеризират с: начално нарастване на тока от нула до I_{\max} за първия интервал; задържането му в границите между I_{\max} и I_{\min} за втория интервал; прекъсване на тока в третия. При посочените по-горе условия е проведен теоретичен анализ на процесите и са получени аналитични изрази, които позволяват да се направят количествени оценки за параметрите на така генерираните дефибрилационни импулси (изрази (2.4)÷(2.11) на дисертационния труд).

Втората (отрицателна) фаза се генерира по подобен начин с обратен ток, който се определя от напрежението на заредения през първата фаза кондензатор C_2 . Тази фаза не се управлява, а се прекъсва когато се достигне избраното количество електричество.

Определяне на основните параметри на схемата. Пълната енергия, доставена от кондензатора C_1 по време на периода T се разделя на предадена на пациента, заредена в кондензатора C_2 и акумулирана в полето на бобината. Крайният резултат от анализа се представя с

$$(2.12) \quad \frac{C_1}{2} (U_{C10}^2 - U_{C1T}^2) = I_{\text{eff}}^2 R_L T + \frac{L}{2} I_{\max}^2 + \frac{C_2}{2} U_{C2T}^2.$$

Неизвестните параметри $L, C_1, C_2, U_{C10}, U_{C2T}$ могат да бъдат определени като се вземат следните допълнителни съображения:

- времето на намаляване на тока от I_{\max} до I_{\min} зависи от U_{C2} и е най-кратко в края на първата фаза, т.е. $(\Delta t_{2k})_{\min} = \Delta t_{2n}$. Неговата продължителност може да бъде определена в съответствие с избраното схемно решение;
- токът трябва да се поддържа в границите $I_{\min} \div I_{\max}$ до края на първата фаза, което води до условието

$$(2.13) \quad U_{C1T} \geq R_L I_{\max};$$

- зареденото количество електричество в C_2 трябва да осигури втората фаза, което значи че $Q_2 \geq \frac{Q_1}{3}$.

В резултат се намира

$$(2.14) \quad U_{C2T} C_2 \geq \frac{1}{3} I_{av} T.$$

Получените зависимости показват, че по-ниско пациентно съпротивление $R_L < R_{\max}$ ще доведе до остатъчен свръхзаряд в C_2 . Ето защо продължителността на втората фаза T_2 трябва да бъде прекратена преждевременно в подходящо време $T_2 < T$.

2.3.2. Анализ на мостовата схема

Тук процесите са сходни с тези от фиг. 2.2b. Приема се, че веригата е линейна, а в бобината, кондензатора и ключовете няма загуби. Приема се също така, че количеството електричество, доставено по време на началния преходен процес е незначително спрямо общото доставено количество електричество, а кривата на тока в интервалите (I_{\min}, I_{\max}) и (I_{\max}, I_{\min}) може да бъде апроксимирана с линейна без загуба на необходимата точност.

Пълната енергия, изразходена от кондензатора към края на фазата с продължителност T , включва доставената на пациента и съхранената в индуктивността енергии:

$$(2.22) \quad \frac{C}{2} (U_{C0}^2 - U_{CT}^2) = I_{eff}^2 R_L T + \frac{L}{2} I_{max}^2.$$

Тъй като дълбочината на модулация v се дава с

$$(2.23) \quad v = \frac{I_{max} - I_{min}}{I_{av}},$$

ефективният ток може да бъде пресметнат с помощта на

$$(2.24) \quad I_{eff} \approx I_{av} \sqrt{1 + \frac{v^2}{12}}.$$

Доставените количество електричество Q и енергия W са съответно

$$(2.25) \quad Q \approx I_{av} T \text{ и}$$

$$(2.26) \quad W \approx I_{eff}^2 R_L T.$$

Двата тока I_{av} и I_{eff} се различават незначително и отношението W/W_0

$$(2.27) \quad \frac{W}{W_0} \approx 1 + \frac{v^2}{12} \text{ е близо до единица.}$$

Капацитетът може да се избере чрез израза (2.22) заедно с две допълнителни условия:

- системата за управление трябва да поддържа тока в границите от I_{min} до I_{max} чак до края на първата фаза, от което следва

$$(2.29) \quad U_{CT} \geq R_L I_{max};$$

- остатъчният заряд в кондензатора да може да генерира втората фаза, което се осигурява напр. с отношението $Q_1/Q_2=3$. Тогава C може да се изчисли от

$$(2.30) \quad U_{CT} C \geq \frac{1}{3} I_{av} T.$$

Общото решение на (2.29) и (2.30) дава израза

$$(2.31) \quad I_{max} R_L C = \frac{1}{3} I_{av} T,$$

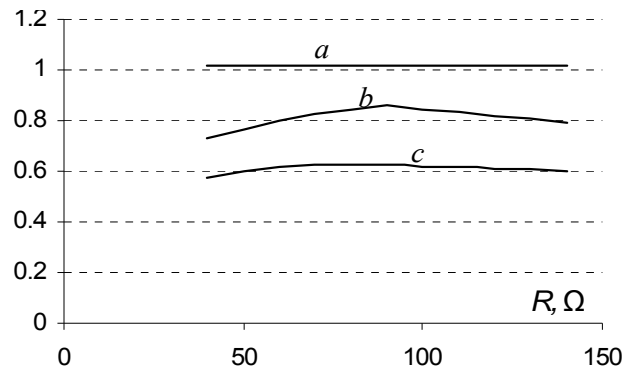
който се използва за пресмятане на капацитета C за всяко от пациентните съпротивления, участващи в разпределението, показано по-нататък на фиг. 2.12. Получените стойности на C създават ново статистическо разпределение $w(C)$, чиято средна стойност се взема предвид по-нататък.

2.3.3. Сравнителни оценки на мостовата и полумостовата схеми

Резултатите, получени с анализирания вариант на полумостовата схема доказват наличието на някои предимства, когато вторият кондензатор C_2 не е предварително зареден, и позволяват по-точно сравняване с мостовата схема. На фиг. 2.7 са представени показателите $k_f = \frac{W}{W_0}$ и $\eta_C = \frac{W_0}{W_{C0}}$ за двете схеми.

Енергийният показател $k_f = W/W_0(R_L)$ и на двете схеми е равен практически на единица. Това е типично за квази-постояннотоковите дефибрилационни импулси. Отношението $\eta_C = W_0/W_{C0}$ е по-благоприятно за мостовата схема. От друга страна, анализирания полумостова схема с един предварително зареден кондензатор има свойството да намалява сумарното напрежение на двата кондензатора $U_{C1} + U_{C2}$ до началното напрежение U_{C1} , като по този начин изравнява комутационните възможности на двете схеми. Накрая, оптималният избор се свежда до алтернативата: 1

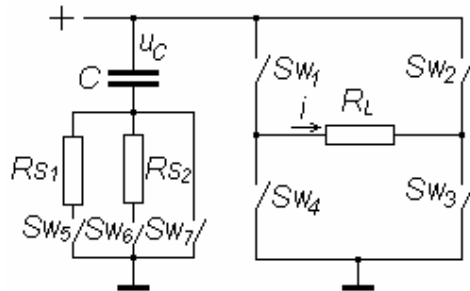
кондензатор с 4 ключа срещу 2 кондензатора с 2 ключа. Няма съмнение, че предимството е на страната на мостовата схема.



Фиг. 2.7: $a - k_f = W/W_0(R_L)$ за двете схеми; $b - \eta_C(R_L)$ получен с мостовата схема; $c - \eta_C(R_L)$ за полумостовата схема

2.4. Управление на тока в дефибрилаторите ZOLL

Дефибрилаторите, произведени от американската фирма ZOLL генерират импулси с почти правоъгълна форма. Използва се итеративното включване на резистори с малки съпротивления в серия на пациента (фиг. 2.8) и по този начин се въвежда стъпково управление на тока с големи енергийни загуби. Поредната комутация се извършва, когато се достигне някаква минимална стойност I_{min} на тока. Така се предизвиква рязкото му нарастване до $I_{kmax} = \frac{U_{k0}}{R_L + R_{sk}}$, последвано от експоненциалното му намаляване $i_k(t) = I_{kmax} \exp(-t/(R_L + R_{sk})C)$ до $i_k(t_k) = I_{min}$. Тук R_{sk} е съпротивлението на допълнителния резистор от k -тия интервал, а U_{k0} е началното напрежение в интервала.



Фиг. 2.8. Управление на тока съгласно Zoll; товарът е включен в диагонала на мост

Показателите $\frac{W}{W_0}$ и η_C могат да се определят само числено и то без обобщаващи заключения, защото реално използваните резистори не могат да покрият широкия диапазон на пациентни съпротивления.

Все пак може да се предположи, че е възможно да се въведе такова управление, което да води до $I_{1max} = \dots = I_{kmax} = \dots = I_{nmax}$. Тогава средният ток във всеки интервал е

$$(2.34) \quad I_{kav} = \frac{I_{\max} - I_{\min}}{\ln \frac{I_{\max}}{I_{\min}}},$$

а ефективният ток I_{eff} и отношението $\frac{W}{W_0}$ се пресмятат съответно от (2.24) и (2.27). Тези формули дават само приблизителни резултати, ако режимът на управление е променлив ($I_{\max} \neq \text{const}$).

Теоретично, абсолютно постоянен ток през пациента е възможен, ако си представим наличието на безкраен брой подходящо комутирани резистори, или един променлив резистор, или някакъв транзистор в режим на генератор на постоянен ток, но такава идея е нереалистична засега.

По-надолу се разглежда реален случай с 3 управляващи нива (2 резистора R_{S1} и R_{S2} добавяни към пациентното съпротивление). Допусканията са както следва:

- комутациите се правят при предварително дефиниран ток I_{\min} , а рязкото нарастване на тока достига $I_{\max} \approx \text{const}$;
- пациентното съпротивление е известно и се използва за изчисляване на началното напрежение на кондензатора U_{C0} .

При всеки скокообразен преход от I_{\min} до I_{\max} кондензаторът запазва напрежението си, следователно

$$(2.38) \quad \begin{aligned} I_{\min}(R_L + R_{s1}) &= I_{\max}(R_L + R_{s2}), \\ I_{\min}(R_L + R_{s2}) &= I_{\max} R_L, \end{aligned}$$

което позволява пресмятането на R_{s1} и R_{s2} .

Нека по-нататък трите интервала да имат съответно продължителност T_1 , T_2 и T_3 и тяхната сума да е равна на продължителността на цялата първа фаза. Тогава могат да се изведат следните комбинирани равенства

$$(2.39) \quad \begin{aligned} I_{1\min} &= I_{1\max} \exp(-T_1 / (R_L + R_{s1})C), \\ I_{2\min} &= I_{2\max} \exp(-T_2 / (R_L + R_{s2})C), \\ I_{3\min} &= I_{3\max} \exp(-T_3 / R_L C), \\ T_1 + T_2 + T_3 &= T. \end{aligned}$$

Решението на (2.39) дава зависимостта

$$(2.40) \quad T = \ln \left(\frac{I_{\max}}{I_{\min}} \right) C (R_{s1} + R_{s2} + 3R_L),$$

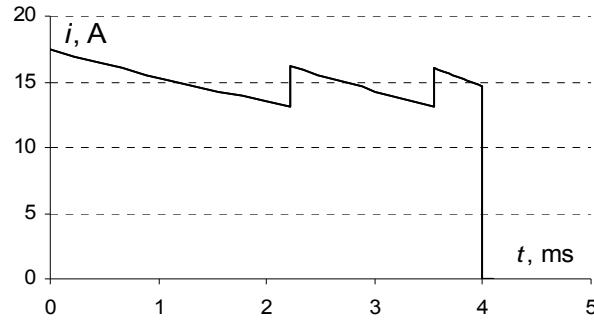
която се използва за изчисляване на средната стойност на ново статистическо разпределение $w(C)$ в съответствие с $w(R_L)$ от фиг. 2.12. Получените съпротивления на резисторите са $R_{s1}=55.9 \Omega$ и $R_{s2}=24.5 \Omega$. Средният капацитет съгласно разпределението е $C=47.2 \mu\text{F}$, съответства му средно изчислително съпротивление $R_L=85.6 \Omega$.

Началното напрежение на кондензатора са дава от израза

$$(2.41) \quad U_{C0} = I_{\max}(R_L + R_{s1}).$$

То позволява определянето на началната енергия и стойността на показателя η_C .

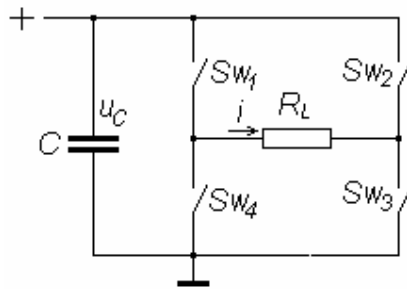
Едно примерно решение е показано на фиг. 2.9 за $R_L=110 \Omega$, дълбочина на модулацията $v=0.25$ и $I_{av}=15 \text{ A}$.



Фиг. 2.9. Графика на правоъгълна форма на тока през пациента, получена с два резистора превключвани в пациентната верига

2.5. Процеси при бифазните накъсани експоненциални импулси

Накъсването на тока по време на импулса е най-простата и най-надеждна форма на управлението му и не случайно е в основата на действието на дефибрилаторите Fred Easy на фирмата SCHILLER (вж глава 3). Товарът е включен в диагонала на мост, а накъсването на тока се постига чрез ключовете в рамената му (фиг. 2.10). Задачата е, като се променя коефициентът на запълване на дефибрилационните импулси, да се осигури предварително избрана енергия (или количество електричество), която да се достави на пациента независимо от неговото съпротивление.

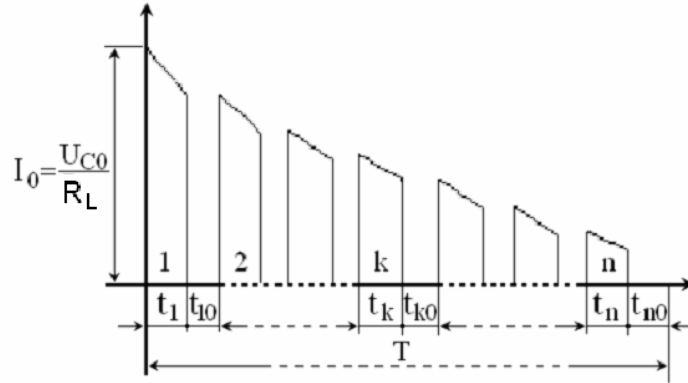


Фиг. 2.10. Опростена схема на крайното стъпало на дефибрилатор с управление на тока чрез накъсване на импулсите

Основни съотношения.

Фиг. 2.11 показва първа положителна фаза с продължителност T , която се състои от n елементарни импулса с продължителност $t_1, t_2 \dots t_n$, разделени от паузи $t_{10}, t_{20} \dots t_{n0}$. Тъй като началното напрежение на всеки елементарен импулс е равен на крайното от предшестващия, токът i_k през пациента в края на k -тия елементарен импулс t_k се дава от

$$(2.42) \quad i_k = \frac{U_{C0}}{R_L} \exp\left(-\left(\sum_{j=1}^k t_j\right) / R_L C\right)$$



Фиг. 2.11. Първа (положителна) фаза на накъсаните бифазни импулси

Тук U_{C0} е началното напрежение на заредения кондензатор, а $\frac{U_{C0}}{R_L} = I_0$ – началният ток.

Пациентното съпротивление е прието за константно и известно. Вътрешните импеданси на ключовете, използвани за накъсване на високото напрежение u_C , се пренебрегват.

Интегралните средна и ефективна стойности на тока за цялата продължителност T на фазата са съответно

$$(2.43) \quad I_{av} = \frac{1}{T} \sum_{j=1}^n \int_0^{t_j} i_j dt \quad \text{и}$$

$$(2.44) \quad I_{eff} = \sqrt{\frac{1}{T} \sum_{j=1}^n \int_0^{t_j} i_j^2 dt}.$$

Очевидно те не зависят от паузите вътре в даден цикъл. В граничен случай импулсите могат да се слоят с обща продължителност от $t_{\Sigma 1} = \sum_{j=1}^n t_j$, последвана от обща пауза, което опростява изчислението на I_{av} и I_{eff} :

$$(2.45) \quad I_{av} = \frac{U_{C0}}{T} C(1 - \exp(-t_{\Sigma 1} / R_L C)),$$

$$(2.46) \quad I_{eff} = \sqrt{\frac{1}{2T} \frac{U_{C0}^2}{R_L} C(1 - \exp(-2t_{\Sigma 1} / R_L C))}.$$

Отношението W/W_0 става

$$(2.47) \quad \frac{W}{W_0} = \frac{I_{eff}^2}{I_{av}^2} = \frac{T(1 + \exp(-t_{\Sigma 1} / R_L C))}{2R_L C(1 - \exp(-t_{\Sigma 1} / R_L C))}.$$

Това отношение е по-голямо от единица, но при $R_L C \gg t_{\Sigma 1}$ импулсът е близо до правоъгълен и $W/W_0 \rightarrow T/t_{\Sigma 1}$. Този резултат подсказва, че е целесъобразно кондензаторът да е с голям капацитет и да се зарежда до най-ниското напрежение, което може да достави необходимото количество електричество.

Показателят $\eta_C = W_0 / W_{C0}$ се определя при граничния случай $t_{\Sigma 1} = T$ на равенство (2.45). Полученият резултат е

$$(2.48) \quad \eta_c = \frac{2(1 - \exp(-R_{CT} / R_L))^2}{R_{CT} / R_L}.$$

Тук параметърът $R_{CT} = \frac{T}{C}$ е постоянен и специфичен за даден бифазен дефибрилатор.

Функцията (2.48) има максимум $(\eta_c)_{\max} = 0.814529$ при $R_{CT}/R_L = 0.79575$.

Избор на капацитета в дефибрилаторите с накъсани бифазни форми.

Изборът на U_{C0} започва в съответствие със съображението, че кондензаторът трябва да бъде зареден до най-ниското напрежение, което доставя необходимото количество електричество $Q=Q_1+Q_2$ по време на двете фази (с продължителност $t_{1\Sigma}$ и $t_{2\Sigma}$) на бифазните форми. Едно от уравненията е (2.49) $Q_1 = U_{C0}C(1 - \exp(-t_{1\Sigma}/R_L C))$.

Освен презумпцията за известно пациентно съпротивление и направен избор за количеството електричество, е нужно още едно уравнение, например отношението Q_1/Q_2 между началните заряди на двете фази, прието за равно на 3. Тъй като напрежението U_{CT} на кондензатора, достигнато в края на T , е

$$(2.49) \quad U_{CT} = U_{C0} \exp(-t_{1\Sigma}/R_L C),$$

необходимото второ уравнение се дава от

$$(2.50) \quad Q_2 \equiv \frac{Q_1}{3} = CU_{C0} \exp(-t_{1\Sigma}/R_L C)(1 - \exp(-t_{2\Sigma}/R_L C)).$$

По този начин изборът на капацитета се превръща в оптимизационна задача, която може да бъде решена като се използва представително разпределение на пациентното съпротивление.

В Националната Кардиологична болница – София бе проведено изследване с участие на автора, което имаше за цел да събере данни и анализира много на брой успешни дефибрилации, получени с минимална енергия. Някои предварителни резултати са показани на фиг. 2.12. Броят на наблюдаваните възрастни пациенти (*No of obs*) е 178. Разпределението на измерените трансторакални импеданси (ТТИ) е прието за нормално, а изчислената средна стойност е приблизително $R_m=90 \Omega$, която е по-висока от 80Ω , посочена от White *et al* (2005) като типична стойност за хора при външна дефибрилация. Тези импеданси се различават значително от широко приетите 50Ω , използвани за проектиране и изпитване на дефибрилаторите.

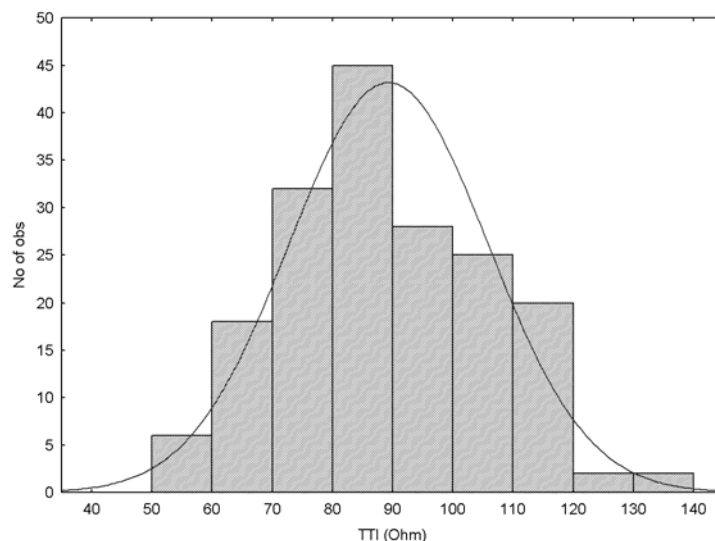
Равенствата (2.49) и (2.50) се решават съвместно с целевата функция $t_{1\Sigma} = t_{2\Sigma}$ за продължителност на фазата $T=4$ ms. Изчислената стойност на капацитета е $C=42.5 \mu\text{F}$. Тъй като функцията $C(R_L)$ е нелинейна, тази стойност е получена чрез усредняване на $C_k(R_{mk})$ за $k=1\dots 9$ интервала от хистограмата на съпротивлението, показана на фиг. 2.12.

Всяко съпротивление R_L по-голямо от R_m води до излишък на напрежение в края на първата фаза. В тези случаи, за да се поддържа отношението $Q_1/Q_2=3$, продължителността на втората фаза трябва да бъде съкратена до

$$(2.51) \quad t_{2\Sigma} = -R_L C \ln \left(1 - \frac{Q_1}{3CU_{C0}} \exp(T/R_L C) \right),$$

чрез подходящи технически средства, например чрез текущо измерване на доставяната енергия. Обратно, ефектът от съпротивление $R < R_m$ може да бъде компенсиран чрез съкращаване на първата фаза до такава стойност, която отговаря на изискването от (2.49). Всъщност, няма данни, че стриктното спазване на съотношението $Q_2=Q_1/3$ може да повлияе върху успешната дефибрилация. То беше въведено като разумно

съображение, необходимо за приблизителното определяне на стойността на капацитета (вж глава 3).



Фиг. 2.12. Разпределение на трансторакалния импеданс, получен с 178 възрастни пациенти

Бифазните импулси могат да бъдат накъсани чрез прости технически решения, водещи до много малки по размер и тегло портативни устройства. Друго тяхно предимство е възможността за измерване на пациентното съпротивление по време на първия елементарен импулс и последващо динамично регулиране на отношението импулс-пауза без промяна на продължителностите T . По този начин, предварително избраният пациентен ток може да се поддържа постоянен (по средна стойност) по време на шока.

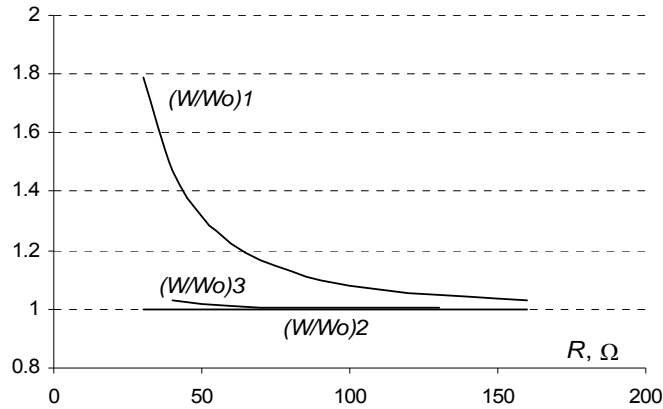
2.6. Измерване на пациентното съпротивление по време на дефибрилация.

Както бе споменато по-горе, много е полезно да се знае стойността на пациентното съпротивление още преди зареждането на кондензатора. За съжаление предварителните измервания при понижено напрежение (променливи или постоянни) не дават достоверни резултати. Затова е добре съпротивлението да се определи по данни от началото на дефибрилационния импулс. Разгледани са три възможности за такова измерване като е отчетено обстоятелството, че прякото включване във веригата на пациента не е възможно.

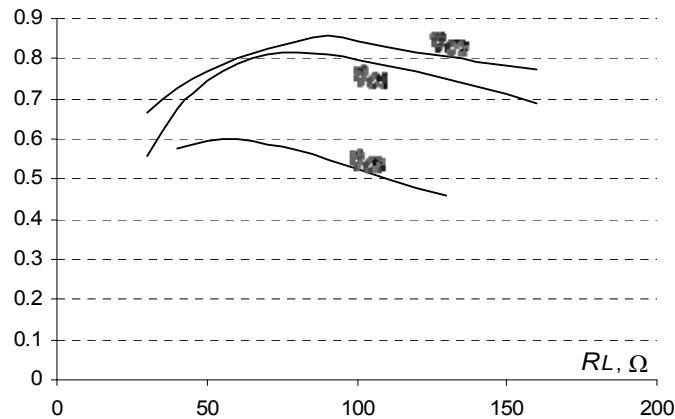
2.7. Сравнение между накъсаните експоненциални и постояннотоковите форми на импулсите

Свързаните с дискутираните три форми на дефибрилационния импулс зависимости $k_f(R_L) = \frac{W}{W_0}$ и $\eta_c(R_L) = \frac{W_0}{W_{c0}}$ са показани на фиг. 2.16 и фиг. 2.17.

Използвани са резултатите от анализа в т.т. 2.3, 2.4 и 2.5. Кривите, получени с накъсаните бифазни импулси са означени с 1, тези съответстващи на беззагубното управление на тока използват индекса 2, а във варианта на тристепенно управление на правоъгълните бифазни форми на ZOLL са маркирани с 3.



Фиг. 2.16. Отношението W/W_0 във функция на пациентното съпротивление: $(W/W_0)_1$ е получено с накъсани бифазни импулси; $(W/W_0)_2$ отговаря на беззагубното управление на тока; $(W/W_0)_3$ описва тристепенното управление на правоъгълните форми



Фиг. 2.17. Показателят $\eta_c(R_L)$ във функция на пациентното съпротивление: индексът 1 е за накъсани бифазни импулси, 2 е за беззагубното управление на тока, а 3 - за тристепенното управление на правоъгълните форми

Графиките $(W/W_0)_2$ и $(W/W_0)_3$ на фиг. 2.16 показват предимство на квази правоъгълните форми пред накъсаната експонента, представена с $(W/W_0)_1$ за пациентно съпротивление под 80Ω , което е по-рядко срещано (вж фиг. 2.12). Нивото на използване на предварително заредения кондензатор, оценено чрез η_c е благоприятно за беззагубните и накъсаните токови форми (фиг. 2.17). Тук максимумът в кривата $\eta_{c2}(R)$ съответства на съпротивление $R_L = R_m$.

Изводи

Получените резултати потвърждават заключението от направения обзор, че не може да се намери оптимална дефибрилационна форма поради многобройните признаци за нейното определяне, а и поради непълнотата на началната информация.

Оценката на накъсаните импулси и на постояннотоковите форми показва високи стойности на отношенията W/W_0 и W_0/W_{C0} на вторите форми. Те обаче се съпътстват от редица трудности при тяхното прилагане. Атрактивната беззагубна версия изисква голяма и тежка бобина за поддържане на тока и предизвиква силни

електромагнитни смущения, дължащи се на усложненото управление. Използуваните във високоволтовият мост транзистори са подложени на тежки условия на работа поради високата честота на превключване и породената от това значителна разсеяната мощност. Правоъгълните форми на ZOLL се генерират с резистори, които са причина за значителни енергийни загуби.

Накъсаните импулси са по-подходящи, особено за общодостъпните дефибрилатори. Те могат да се осъществят чрез сравнително прости технически средства, водещи до много малки по размер и тегло портативни апарати. Накъсаната форма позволява лесно реализуемо текущо измерване на пациентното съпротивление. Цитираното от други автори повишаване на необходимата енергия в сравнение с квази правоъгълните е получена с експериментални животни или пациенти с ниско съпротивление.

ГЛАВА 3

ЕКСПЕРИМЕНТИРАНЕ И РАЗРАБОТКА НА ВИСОКОВОЛТОВИ МОДУЛИ ЗА АВТОМАТИЧНИ ДЕФИБРИЛАТОРИ

Създаването на високоволтовите модули бе резултат на много, понякога противоречиви със своите изисквания и решения етапи.

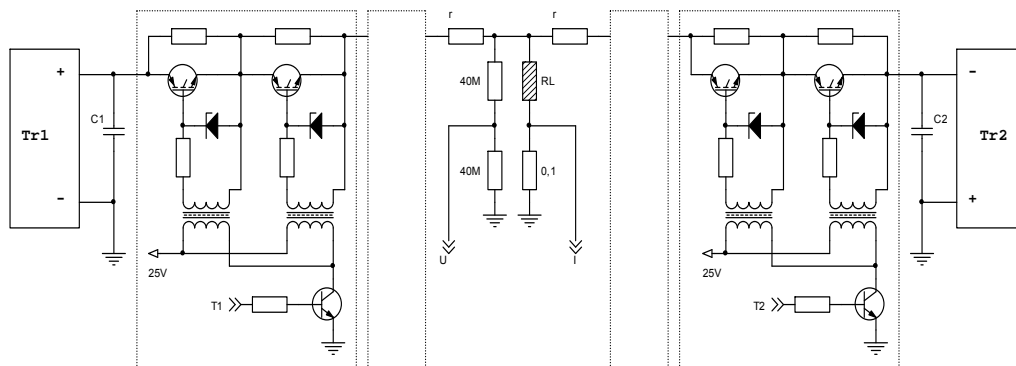
В началото бе разработен *експериментален дефибрилатор* с регулируемо времетраене и амплитуди на двете фази. Той позволи да се експериментират накъсани импулсни форми върху опитни животни.

Следващата фаза бе разработването на *дефибрилатор за клинични изпитвания*, генериращ оптимизирани импулсни форми. Той бе подложен от Schiller Medical SA - Франция на пълни технически изпитвания, след което Етичният комитет на Националния център по сърдечно-съдови заболявания даде разрешение за клинични изпитвания.

По-нататък бяха създадени високоволтови генератори за *автоматични външни дефибрилатори* с оптимизирани степени на доставяната енергия и много малки габаритни размери и тегло.

3.1. Експериментален дефибрилатор.

Разработени, експериментирани и оценени бяха два варианта за управление чрез трансвертери и комутаторите за високо напрежение, изградени с IGBT. Опростената структура на избрания вариант с по-добрите технологически възможности е показана на фиг. 3.2.



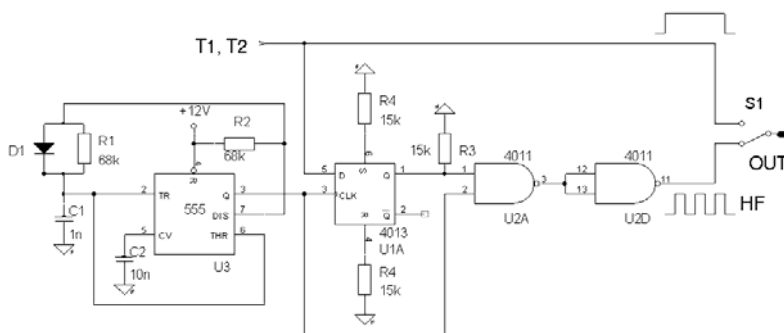
Фиг. 3.2. Опростена схема на високоволтов генератор за експериментален дефибрилатор

Кондензаторите C1 и C2 се зареждат чрез трансвертерите Tr1 и Tr2 до избрани напрежения с различен поляритет спрямо общата точка на схемата. Разреждането става през групи последователно свързани IGBT и товарното съпротивление RL. Предвидени са и два измервателни нискоомни резистора r.

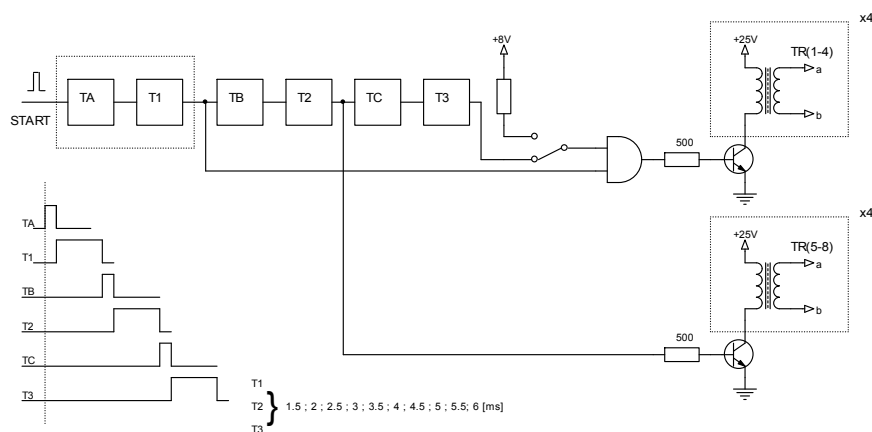
Управлението на генератора позволява нахъсване на двете фази с честота 5 kHz. Синхронизирането на високочестотните импулси с началата на фазите е показано на фиг. 3.3.

По-ранното запушване на един от серийните IGBT може да повиши неговото напрежение над допустимото. Евентуален пробив причинява преразпределение на напреженията върху останалите транзистори, които могат също да дефектират.

На схемата, показана на фиг. 3.5, IGBT групите се управляват през изолиращи трансформатори, чиито първични намотки се активират чрез ключови транзистори. На техните входове постъпва поредица от импулси TA, TB и TC от програмируеми таймери. Времената на фазите се избират от 1.5 до 6 ms през 0.5 ms и интервал между фазите от 0.3 до 3 ms. Енергията за фаза 1 се задава от 170 до 500 J. Съотношение между началните напрежения на двете фази е $V1/V2 \approx 3/1$.



Фиг. 3.3. Синхронизиране на управляващите импулси с началата на фазите



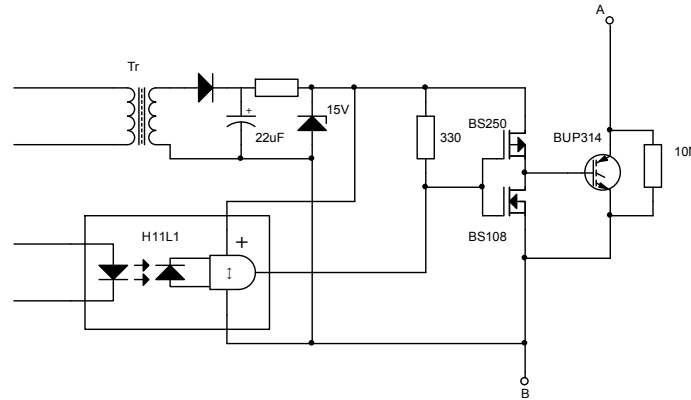
Фиг. 3.5. Таймери и времедиаграма. Бифазни и трифазни импулси – T₁ до T₃; междуимпулсни паузи – T_A до T_C

3.2. Дефибрилатор за клинични изпитвания

Експерименталният апарат е неподходящ за работа в клинични условия поради големия обем и тегло на изолиращите трансформатори и генерирането на недопустими магнитни смущения. Всичко това наложи търсене на по-добри схемни решения за управление на серийно свързаните IGBT.

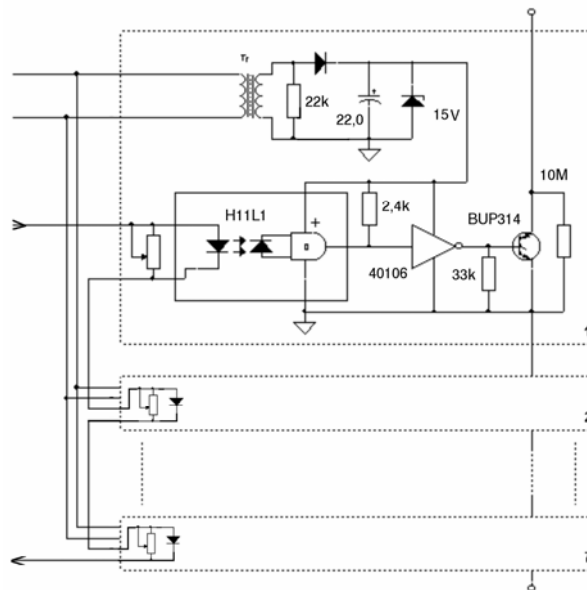
Разработени бяха няколко варианта. Първият използва пачки високочестотни импулси за управление. Този вариант беше изоставен поради неприемливия компромис между времената на отпушване и запусване на IGBT. Следващите разработки бяха насочени към постигане на много кратки времена на комутация. Експериментираната схема е показана на фиг. 3.9. Напрежението на гейта U_g достига прага на отпушване за по-малко от 50 ns, а времето до пълно насищане при $U_g=15\text{ V}$ е 100 ns.

Предположението за по-добра синхронизация при кратки времена на управление не се потвърди изцяло. Въпреки еднаквите напрежения на гейтовете, колекторните напрежения показаха разлики при различни екземпляри на IGBT. Това доведе до извода, че е необходима индивидуална настройка предимно при запусване, защото там разликите достигат няколко ms, докато при отпушване те са в обхвата на ns.



Фиг. 3.9. Схема с отделно захранване на всяка управляваща верига и с противотактово драйверно стъпало на гейтовете на IGBT

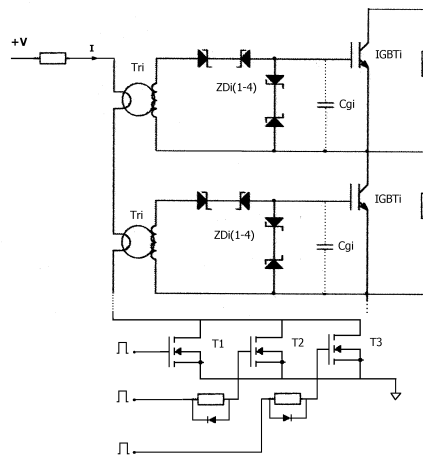
За вграждане в дефибрилатора за клинични изпитвания бе избрана схемата от фиг. 3.10.



Фиг. 3. 10. Схема със серийно свързани първични вериги на оптокуллерите. Изравняването на токовете през тях е чрез настройка на резисторите, които шунтират диодите

3.3. Автоматичен външен дефибрилатор

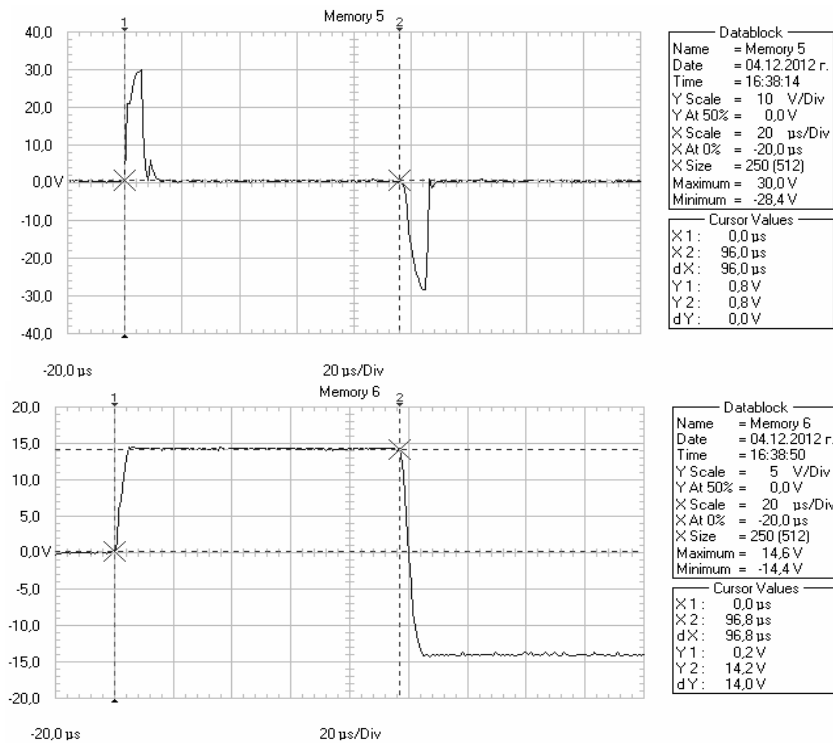
Клиничните изпитвания потвърдиха ефективността на накъсаните бифазни балансирани импулси, и то при максимална енергия едва 180 J. Това позволи намаляване на броя на IGBT в серия от 7 на 3. Бяха използвани транзистори BUP 309 с ток до 50 A и допустимо напрежение 1700 V. Тези данни са по-подходящи от параметрите на експерименталния BUP 314 1200V/104A, въпреки че трите звена на първа фаза трябва да съдържат два транзистора в паралел. Общият брой транзистори във високоволтовия модул е само 9, от тях 6 за първа фаза и 3 за втора. Индивидуалното изравняване на времената на запушване на IGBT обаче е твърде нежелано за серийно производство. Поради това, трябваше отново да се търси решение на проблема за едновременното управление на IGBT. Използван бе капацитетът гейт-емитер C_{GSE} , който е от порядъка на 3 nF. Схемното решение е показано на фиг. 3.15. Основен елемент в него е токов трансформатор с тороидално ядро. Първичната намотка се състои от преминаващ през отвора проводник, а вторичната намотка има навивки, разпределени по цялата обиколка на тороида.



Фиг. 3.15. Управление на IGBT с токови трансформатори Tr и използване на капацитета C_{GE}

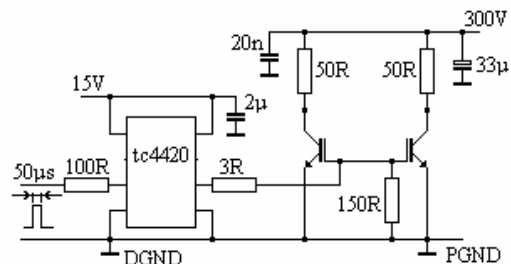
Времедиаграмите от фиг. 3.16 показват импулсите на първичната и вторичната страна при управление на транзисторите. Напрежението на обратно свързаните ценер-диоли в серия с гейта се преодолява с положителния импулс на вторичната намотка от порядъка на 30 V, който се получава при предния фронт на правоъгълния импулс на първичната намотка. Паралелните ценер-диоли поддържат постоянно отпушващо напрежение на гейта от 15 V. При задния фронт на правоъгълния импулс се появява отрицателен импулс на вторичната намотка, който осигурява запушващо напрежение от -15 V.

Проведените тестове с управлението на високоволтовите транзистори доказаха, че при спазване на технологията за изработване на тороидалните трансформатори се осигурява синхронно отпушване и запушване без специални мерки за индивидуално изравняване на характеристиките на транзисторите.



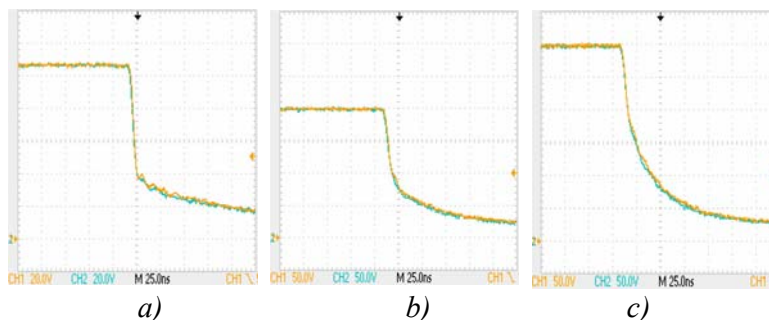
Фиг. 3.16. Импулси на вторичната намотка на тороидалния трансформатор (горната графика) при подаване на правоъгълен импулс на първичната страна (долната графика)

Направено бе изследване дали индивидуалните параметри на транзисторите от различни производствени серии имат ограничена дисперсия. На многократни тестове бе подложен сравнително малък брой IGBT тип IXBH16N170, производство на Филипините (TP0143 TF964) и Корея (SK0229 K0227). Принципната схема на експерименталния стенд е показана на фиг. 3.24. Той позволява едновременното изследване на два транзистора. Топологията е подходяща за измерването на времеинтервали в обхвата на ns и осигурява пълна еднаквост на товарните вериги на сравняваните IGBT. В противен случай даже малки пространствени размествания на проводниците към товара водят до забележимо отместване на фронтовете на изходните импулси. Тестовите бяха проведени с намалено напрежение за да може сондата на осцилоскопа да се присъединява направо към колекторите на IGBT. Така бяха постигнати висококачествени записи. Вариациите във времето бяха оценявани, като моментите на превключване се отчитаха в средата на интервала между нула и захванващото напрежение.



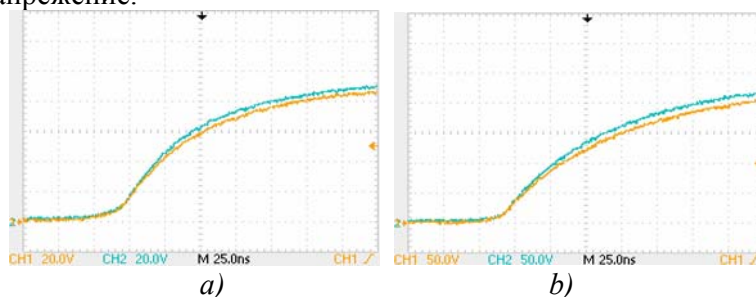
Фиг. 3.24. Измервателна верига

Получените резултати показват че транзисторите от една и съща технологична серия включват приблизително едновременно, независимо от приложеното напрежение (фиг. 3.25).



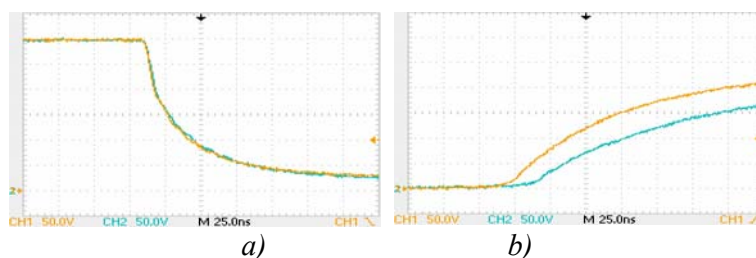
Фиг. 3.25. Включване на два транзистора от една серия при: а) 100 V, б) 200 V и в) 300 V захранващо напрежение. Изместването на фронтовете във времето е пренебрежимо малко

Времената на изключване се влияят сравнително слабо от захранващото напрежение (100 V на фиг. 3.26а and 300 V на фиг. 3.26б). Това позволява използването на получените данни с едно напрежение за предсказване на резултати с друго захранващо напрежение.



Фиг. 3.26. Изключване на два IGBT от една серия при 100 V и 300 V захранващо напрежение (съответно лявата и дясната диаграма). Долната жълта линия (канал 1) е за по-бавния транзистор, а горната зелена (канал 2) е за по-бързия. Отклонението във времето на фронтовете, измерено в средата на импулса е по-малко от 8 ns

Влиянието на технологията на отделни производствени серии на транзисторите е показано на фиг. 3.27. Разликите във времената на изключване не могат да бъдат пренебрегнати, поради което смяната на доставчика в процеса на производство изисква изследване на времената на превключване и компенсация при наличие на разлики.



Фиг. 3.27. Включването а) и изключването б) на два еднотипни IGBT, но произведени във Филипините (TR0143 TF964) и Корея (SK0229 K0227), е показано съответно в първия канал (жълтата линия, горната в б) и втория канал (зелената линия, долната в б). Наблюдаваните отклонения във времето на изключване са значителни

На фиг. 3.28 е показан автоматичният външен дефибрилатор, модел FRED, в който е вграден разработения високоволтов модул от фиг. 3.15. Дефибрилаторът се произвежда в големи серии от Schiller AG - SAS Франция.

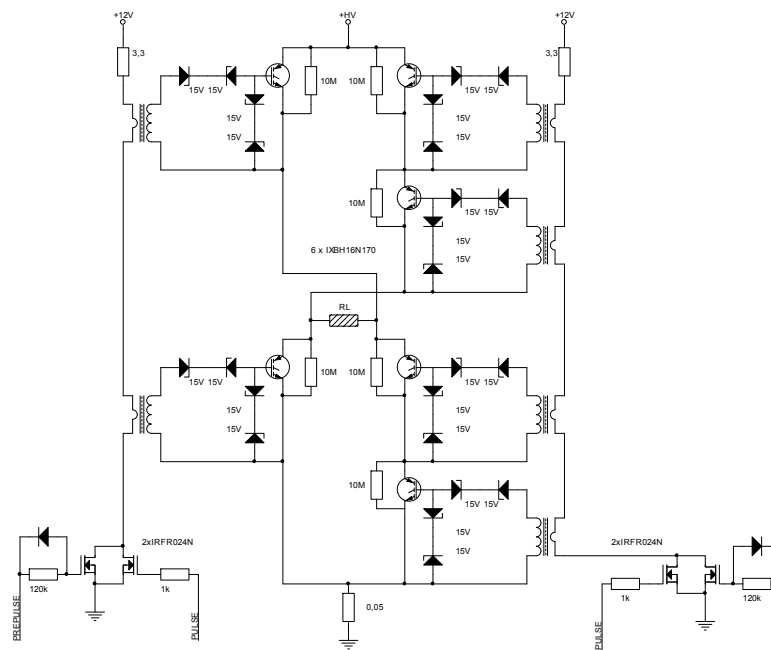


Фиг. 3.28. Автоматичен външен дефибрилатор FRED

3.4. Автоматичен външен дефибрилатор с мостова схема

По-нататъшни изследвания чрез моделиране на Krasteva *et al* (2003) показаха, че е възможно генерирането на балансирани бифазни импулси с помощта само на един кондензатор, като се използват различни коефициенти на on-off модулация (накъсването) за първа и втора фази или като се променя поотделно продължителността на една от фазите. Тук не се изисква началното напрежение на втора фаза да бъде равно на $1/3$ от това на първа фаза ($V_2 \approx V_1/3$). Необходимо е да се осигури баланс на зарядите въведени от двете фази така, че трансмембранното напрежение да се връща на изходно ниво в края на дефибрилационния импулс, т.е. да се постигне $Q_2 \approx Q_1/3$.

Оказа се, че такъв баланс е реализуем, което даде възможност да се разработи генератор за високоволтови импулси с един кондензатор по мостова схема. При такова решение началната амплитуда на импулса на фаза 2 е равна на крайната на фаза 1. Опростената принципна схема е показана на фиг. 3.29 и е приложена в автоматичен дефибрилатор тип EASY (фиг. 3.30)

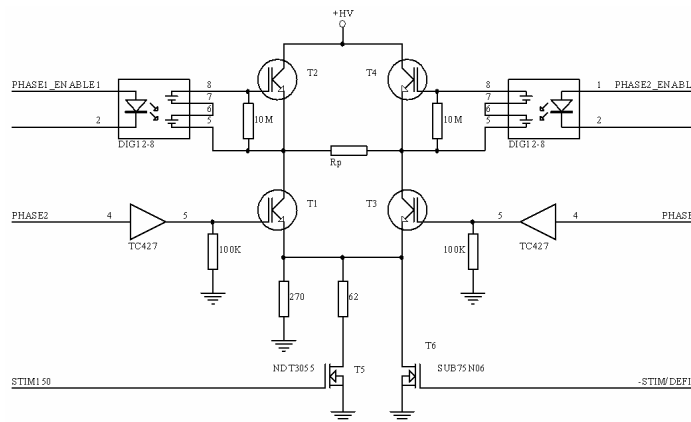


Фиг. 3.29. Схема на управление на високоволтовия генератор на автоматичен дефибрилатор тип EASY



Фиг. 3.30. Автоматичен външен дефибрилатор FRED easy

Главна предпоставка за това решение беше появата на 2400 V мощни IGBT транзистори IXLF19N250A на International Rectifiers. Така мостовата схема се изпълнява само с четири транзистора, които могат да се управляват с ВВ оптични изолатори, генериращи напрежение над 15 V. Тъй като те са сравнително бавни, в синтезирана принципна мостова схема на високоволтов генератор, показана на фиг. 3.31, са добавени 4 транзистора T1÷T4.



Фиг. 3.31. Принципна схема на мостов високоволтов генератор с оптични изолатори DIG12-8

Транзисторите T1 и T3 се използват за предварително разрешение на отделните фази, а модулациите се извършват с транзистори T2 и T4. Постигнати са изключително малки размери и тегло, които могат да се оценят на фиг. 3.33, където е представен последният модел на носим автоматичен външен дефибрилатор.



Фиг. 3.33. Последният модел портативен автоматичен външен дефибрилатор FRED easyport с изключително малки размери и тегло

Изводи

Изследването на високоволтовите генератори за дефибрилация премина през няколко етапа, всеки от които завърши с избор на схемно решение и разработването на вариант с подходящи характеристики за целите на експеримента. Анализът на резултатите води до следните изводи.

Разработеният експериментален дефибрилатор предостави възможност за изследване и оценка на параметрите на нахъсаните импулси.

Дефибрилаторът за работа с опитни животни премина подробни технически изпитвания в чужбина и получи сертификат за експерименти в клинични условия.

Резултатите от изпитванията послужиха за усъвършенстване на концепцията за генериране на високоволтови импулси. Създаден бе модул, който е вграден в произвеждания в големи количества автоматичен външен дефибрилатор FRED на SCHILLER MEDICAL - FRANCE.

Появата на подходящи електронни компоненти позволи внедряването на усъвършенствано схемно решение на високоволтовия генератор в миниатюрния портативен автоматичен външен дефибрилатор FRED easyport на SCHILLER AG - SWITZERLAND.

Напоследък се предлагат IGBT с повишени допустими напрежения и ток. Такива са модулите:

- GM400HB-90H на Rowerex, 4500V, 400 A, 130x140x38;
- MBN1000 E33E2 на Hitachi, 3300 V, 1000A, 130x140x28;
- CVM600HG-130H на Mitsubishi, 6300 V, 600^a, 190x140x48.

Те обаче имат големи размери и висока цена и не са подходящи за производство на портативни дефибрилатори с параметрите на FRED easyport 133x126x35. По тази причина постигнатите резултати по синхронизираното комутиране на последователно включени IGBT продължават да бъдат актуални.

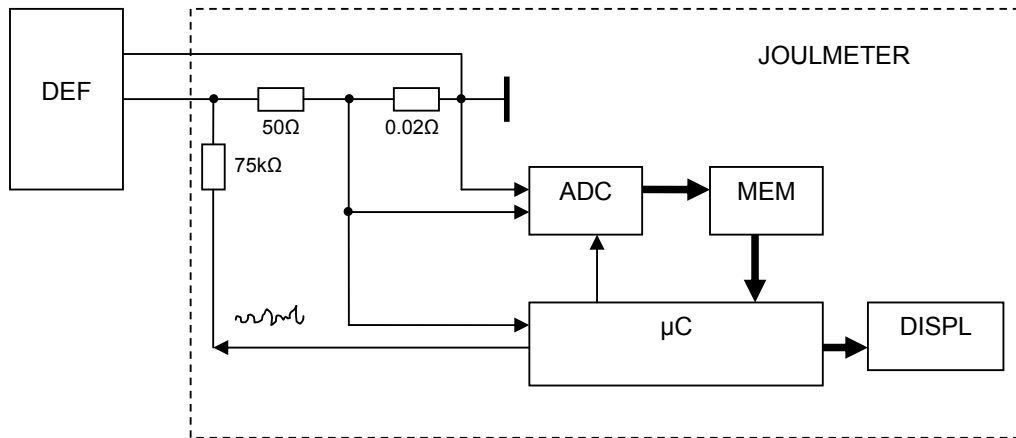
ГЛАВА 4

РАЗРАБОТВАНЕ НА ДРУГИ УСТРОЙСТВА СВЪРЗАНИ С ГЕНЕРИРАНЕТО НА ТЕРАПЕВТИЧНИ ВИСОКОВОЛТОВИ ИМПУЛСИ

Във връзка с дисертационния труд бяха разработени: 1) устройство за измерване на доставяната енергия от дефибрилатори; 2) устройство за събиране на клинични данни по време на кардиоверсия и 3) модул за синхронизиране на високоволтовите импулси при електропорация с QRS комплекса на ЕКГ.

Нивата на енергия, които са предварително програмирани в дефибрилаторите, трябва да се проверяват периодично при разработка, тестване и производство, така както и в експлоатационния период на устройствата. Коректната оценка е затруднена от влиянието на високоволтовите смущения върху измерването на протичащия ток и доставената енергия.

За джаулметрите няма достатъчно публикации, може би защото такива измервателни устройства се използват главно от производителите. Едно изключение е статията на Пиев [11]. Авторът приема 50 Ω като общоприет стандарт за трансоракално съпротивление както и критично затихваща пулсова вълна като възможна дефибрилационна форма, около които разработва метод за оценка на енергията, доставяна от изпитваните устройства.



Фиг. 4.1. Измервателна верига на джаулметър

Принципната електрическа схема на разработения джаулметър е показана на фиг. 4.1. Резисторът от 50 Ω симулира пациентно съпротивление, свързано в серия с еталонен резистор от 0.02 Ω в изходната верига на проверявания дефибрилатор DEF. Напреженивият пад върху втория резистор се подлага на непрекъснато аналогово-цифрово преобразуване (АЦП) с честота на дискретизация 1 MHz и се запомня в малка памет MEM с кръгова (scroll) организация.

Измерването на енергията има някои специфични особености.

При тестване на клинични дефибрилатори, шоковият импулс се подава ръчно от лицевия панел на изследвания апарат. При автоматични дефибрилатори джаулметърът стартира изследването, като подава записан в него фибрилационен сигнал към апарата през защитен резистор от 75 kΩ. Аналогово-цифровото преобразуване спира 25 ms след като записаното дефибрилационно напрежение достигне праг от 200 V (ток равен на 4 A). Това състояние се детектира на входа на μC чрез “диодна помпа”, отстраняваща високоволтните смущения от предварително задействани релета, предхождащи генерирането на шока. Записът на последните 32 ms се прехвърля от MEM във вътрешна памет на μC. Така, в μC се записват допълнително 7 ms, които предхождат стартовия праг и позволяват изследване на реалното начало на високоволтовия импулс. В резултат, неговият преден и заден фронт могат да се обработят коректно, а отдадената енергия да се изчисли с висока точност, особено в областта на ниските енергии, напр. в обхвата на няколко J.

Продължителното АЦП, високата честота на дискретизация и “диодната помпа”, която интегрира входното ниво, са основните предимства на разработения джаулметър. Така се измерват коректно различни токови форми – от критично затихващ монополярен импулс (фиг. 4.2) през отрязана експонента и други моно- и бифазни форми до сложните бифазни накъсани импулси (фиг. 4.3). “Диодната помпа” е особено ефективна в случаите с накъсаните импулси.

Доставената енергия се изчислява по следния начин. Нека токът през шунта със съпротивление $r = 0.02 \Omega$ е $i(t)$. Всеки отделен резултат (дискрет) на изхода на АЦП е число, пропорционално на произведението

$$(1) \quad N_i = i(t_i)r.$$

В процесора този резултат се вдига на квадрат и се натрупва до края на измерването с продължителност T

$$(2) \quad N_{\Sigma} = \sum_1^{FT} i_i^2 r^2.$$

Тук F е честотата на дискретизация, а FT представлява броят дискретите. Енергията се получава като N_{Σ} се умножава със стойностите на еталонния товар $R_0 = 50 \Omega$ и $1/F$

$$(3) \quad N_w = \sum_1^{FT} i_i^2 r^2 \frac{R_0}{F}$$

В този израз компонентата $\Delta W_i = \frac{i_i^2 R_0}{F}$ е енергията, съответстваща на един дискрет. Пълната енергия е $W = \sum_1^{FT} i_i^2 \frac{R_0}{F}$. Следователно, връзката между полученият резултат от изчислението и доставената енергия е

$$(4) \quad N_w = r^2 W .$$

Честотата на дискретизация на АЦП е 1 MHz, което е напълно достатъчно за коректното измерване с оглед динамиката на високоволтовия накъсан импулс. Получената грешка при товар от 50 Ω е по-малка от приетите за допустими грешки от ± 0.4 J за енергия под 20 J и $\pm 2\%$ за по-високи енергии (вж. изискванията Dynatech Nevada, Operating and Service Manual of "Impulse 3000 - Defibrillator Analyzer").

Разработеният джаулметър е показан на фиг. 4.4. Той е произведен в малка серия като резултат на съвместен проект между SCHILLER MEDICAL - FRANCE, Шиллер Инженеринг – София и Централната Лаборатория по Биомедицинско Инженерство – БАН.

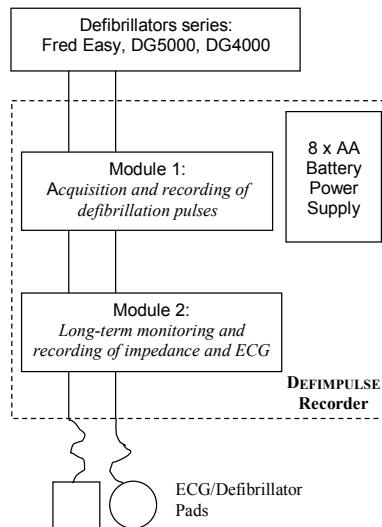


Фиг. 4.4. Разработеният джаулметър UT-3

4.2. Устройство за събиране на клинични данни по време на кардиоверсия

Изучаването на разнообразието от регулируеми дефибрилационни форми, както и на слабо познатите фактори, влияещи върху трансоракалното съпротивление, става възможно, ако се използва прецизно регистриращо устройство на шоките, с помощта на което напрежението и тока на дефибрилационните импулси могат да се анализират, а съпротивлението да бъде измервано непосредствено преди, по време на, и след дефибрилацията или кардиоверсията.

За тази цел беше разработена измервателната система DEFIMPULSE Recorder (фиг. 4.5). Тя обединява два независими модула: *Module1* за възприемане и записване на напреженията и токовете, и *Module2* за продължително наблюдение и регистриране на ЕКГ и пациентния импеданс, измерен с нискоамплитуден високочестотен ток осигурен от използвания дефибрилатор. Входовете и на двата модула са свързани с електродите за дефибрилация. Така се избягна разполагането на допълнителни сензори върху пациента.



Фиг. 4.5. Блокова схема на измервателната система DEFIMPULSE Recorder, свързана между дефибрилатора и пациента

Модул 1: Възприемане и записване на дефибрилационните импулси

Този модул измерва дефибрилационния ток чрез нискоомен прецизен резистор от 0.02Ω , 1%, свързан последователно на пациента, и дефибрилационното напрежение чрез паралелно включен прецизен делител 1000:1, 1%. Двата сигнала се отвеждат през буфери без допълнително усилване до два отделни аналогово-цифрови преобразователи, управлявани синхронно от програмируема CPLD логическа матрица. Дискретите на сигналите се записват непрекъснато в буфер. Началото на дефибрилационния импулс забранява CPLD матрицата след предварително избран време-интервал. Така дефибрилационният импулс се записва в буфера заедно с неговата предистория. Сегментът, който съдържа силни смущения, предизвикани от комутация на релетата, се отстранява при последващата софтуерна обработка.

Модул 2: Продължително наблюдение и регистриране на ЕКГ и импеданса

Този модул е разработен за продължително наблюдение на състоянието на пациента по време на изследването, включващо:

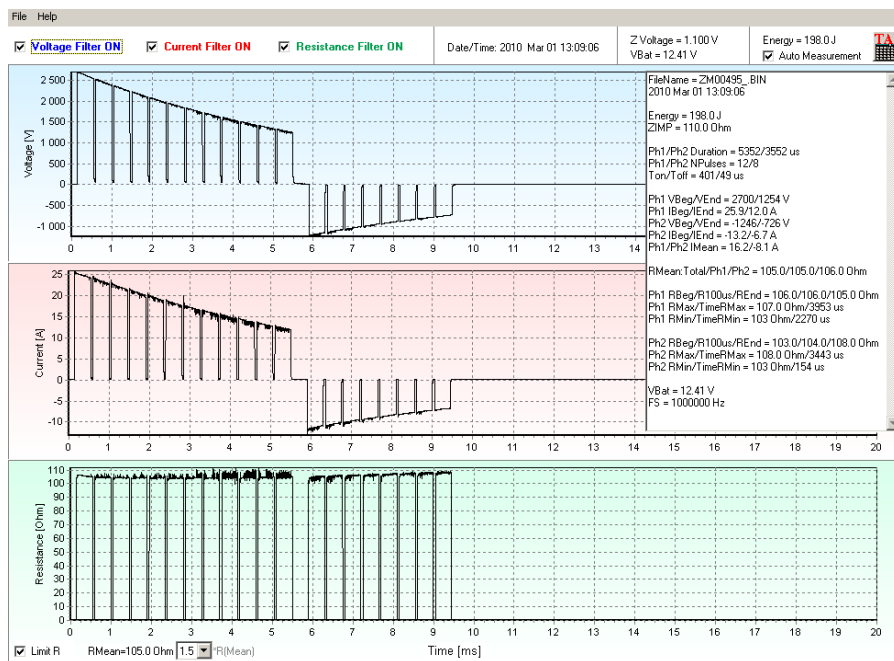
1. ЕКГ отвеждане от дефибрилационните електроди.
2. Z – базовия трансторакален импеданс, който се измерва като напреженов пад, предизвикан от нискоамплитудния ($100 \mu\text{Ar-p}$) високочестотен (30 kHz) ток в тялото на пациента. Z се разглежда като величина, която предсказва интензитета на дефибрилационния ток през сърцето, белите дробове, други тъкани и контактната повърхност на електродите.
3. ΔZ – изменението на трансторакалния импеданс, произтичащо от пулсиращата компонента на кръвния поток в сърцето и частта от гръдния кош под дефибрилационните електроди. ΔZ е силно чувствително към двигателните артефакти на торакса.

След разрешение на етичната комисия, системата DEFIMPULSE Recorder беше внедрена в интензивното отделение на Националната Кардиологична Болница, София за събиране на данни по време на планови кардиоверсии на устойчиво предсърдно мъждене/трептене (фиг. 4.9). Събраните данни позволяват статистическа оценка на оптималните дефибрилационни параметри.



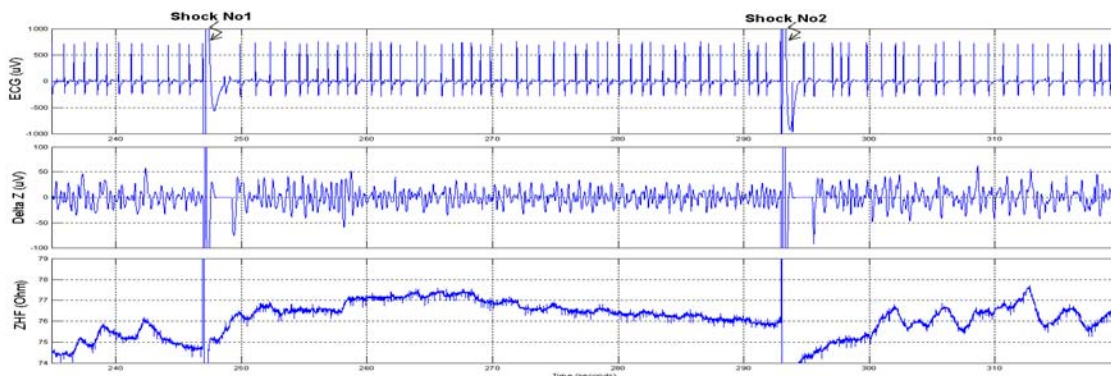
Фиг. 4.9. Системата DEFIMPULSE Recorder DR3, инсталирана в интензивното отделение на Националната Кардиологична Болница за събиране на данни по време на кардиоверсия.

Разработен е софтуер за автоматизирано измерване и визуализация на импулсите (фиг. 4.10). Третата графика на фигурата е на трансторакалния импеданс, измерен по време на дефибрилационен шок.



Фиг. 4.10. Софтуерен интерфейс за визуализация на дефибрилационни импулси, записани с Module1: пример с нахъсани импулси (дефибрилатор DG4000 на SCHILLER), енергия=198J, върхово напрежение=2700V, върхов ток=25.9A и трансторакално съпротивление=105Ω.

Епизод от ЕКГ, Delta Z и Z сигнали, записан между две последователни кардиоверсии е показан на фиг. 4.11. Той позволява изучаването на взаимната връзка между трите сигнала при пациенти, подложени на кардиоверсия за прекратяване на



Фиг. 4.11. ЕКГ, Delta Z и Z сигнали, записани с Module2 cardioversion.

предсърдно трептене (Atrial Flutter) или мъждене (Atrial Fibrillation).

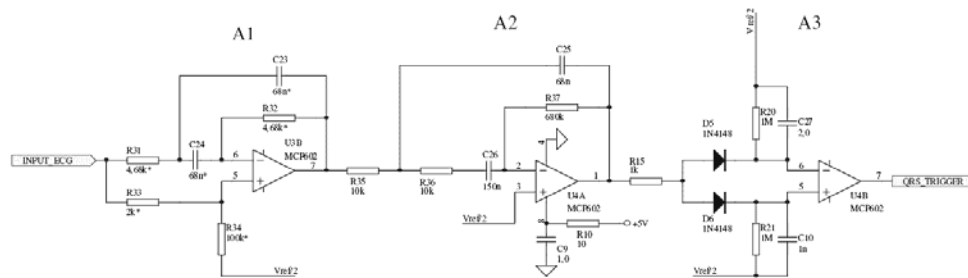
4.3. Модул за синхронизиране на високоволтовите импулси при електропорация с QRS комплекса на електрокардиограмата

Модулът за синхронизация на високоволтовите импулси, предизвикващи електропорация, с QRS комплекса на електрокардиограмата е разработен като приставка към вече създаден портативен апарат за електрохимиотерапия (фиг. 4.16) .

Спецификата на приложението изисква ориентация към прост и надежден хардуерен QRS детектор. ЕКГ усилвателят е задължително едноканален с допълнителни мерки за защита на пациента. Обикновено се използва стандартното I отвеждане. Тъй като апаратът се използва както за експерименти с малки животни, така и за лекуване на тумори на домашни любимци и на хора, централната честота на лентовия филтър на входа на детектора се превключва за различни сърдечни честоти. Текущата електрокардиограма да се показва заедно с разпознатите QRS комплекси на малък екран на модула.

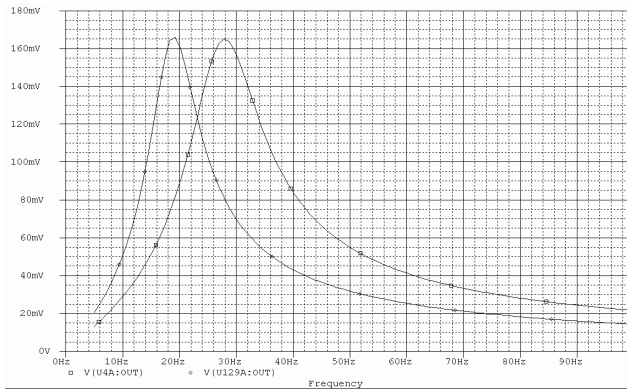


Фиг. 4.16. Апаратът за електрохимиотерапия Chemopulse III

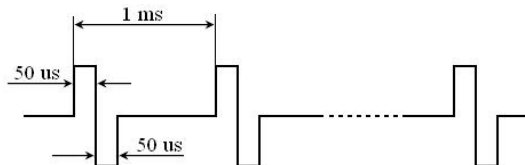


Фиг. 4.17. Електрическа схема на QRS детектора

Електрическата схема на детектора е показана на фиг. 4.17. Входният заграждащ филтър A1 осигурява безусловно потискане на мрежовите смущения. Лентовият филтър A2 е разработен в два варианта с централни честоти 18 Hz и 28 Hz, съответно за хора и животни (фиг. 4.18). По този начин статистическите честотни ленти, съдържащи максималната енергия на сигнала, са подходящо избрани и усилены. Детекцията на QRS комплекса се основава на добре известен подход (Pahlm and Sörnmo, 1984), сравняващ текущият ЕКГ сигнал с адаптивен праг. Амплитудата на напрежението на кондензатора в неинвертиращия вход на последния операционен усилвател A3 (фиг. 4.17) намалява плавно докато напрежението на текущия сигнал на инвертиращия вход не стане по-голямо от нея. Тогава компараторът генерира синхронизиращ импулс, а кондензаторът запомня най-високата амплитуда на QRS комплекса.

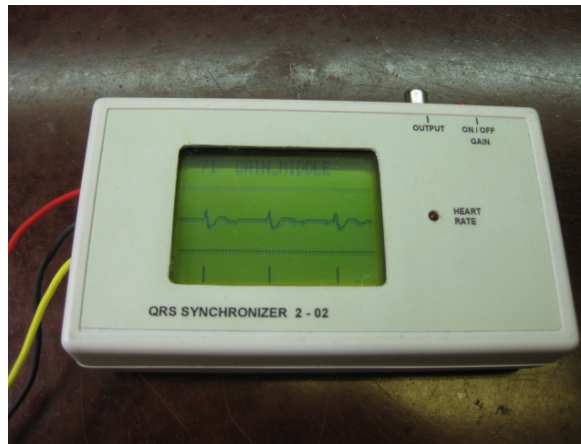


Фиг. 4.18. Характеристики на лентови филтри с централна честота 18 Hz за хора и 28 Hz за животни
 По-нататък управлението на електропоратора е както следва. Операторът задава амплитудата на импулса 100 до 2200 V със стъпка от 100 V. Взети са специални мерки за защита на пациента срещу неволно предизвикване на неподходящ високоволтов шок, като микроконтролерът установява автоматично началното напрежение до 100 V.



Фиг. 4.19. Оптимизирана високоволтова поредица от стимули за електропорация

Веднъж избран, електрическият заряд може да бъде приложен на пациента в границите на не повече от 10 s. След това е предвидено автоматично разреждане, ако операторът все още не дал старт за генериране на шока. Натискането на бутона “shock” в рамките на разрешеното време привежда апарата в чакащ режим. Тогава първият синхронизиращ импулс от QRS детектора разрешава генерирането на поредицата импулси, показани на фиг. 4.19. Тя се състои то 8 биполярни стимула и е оптимизирана в продължение на дълги клинични тестове.



Фиг. 4.20. Лицевият панел на приставката за синхронизация с QRS комплекса

Фиг. 4.20 показва пример на QRS детекция, снет от екрана на синхронизатора. Разпознатите комплекси са отбелязани с вертикални прави линии. Електропораторът, подобрен с възможностите на синхронизатора се тества *in vitro* в България и Германия, с домашни любимци в Regina Elena Cancer Institute, Рим, Италия и се прилага върху хора в Центъра по Онкология, София. Първите резултати потвърждават високата

ефективност, оценена с предишните варианти на електропоратора, но сега вече и с вградени средства срещу усложнения като ритъмни разстройства и фибрилации.

ПРИНОСИ

В дисертационния труд са постигнати следните по-важни приноси:

Научен принос

1. Направена е теоретична оценка на предимствата и недостатъците на накъсаните и постояннотоковите форми на бифазните високоволтови импулси. Въведени са два обективни показателя: 1) отношението между доставената енергия и енергията на правоъгълен импулс със същата продължителност и електрически заряд и 2) степента на използване на първоначално заредената в кондензатора енергия. Оценени са трудностите при проектиране и експлоатация на дефибрилатори с постояннотоковите форми. На тази база са доказани преимуществата при вграждане на накъсаните импулси в общодостъпните дефибрилатори.

Научно-приложни приноси

1. Разработен е експериментален дефибрилатор с регулируема продължителност, амплитуди и съотношение между амплитудите на двете фази на дефибрилационния импулс. Дефибрилаторът предоставя възможност за тестване с опитни животни с цел изследване и оценка на параметрите на накъсаните импулси. Статистическата обработка на резултатите показва следните оптимални стойности: времетраене на фазите от 3 до 5 ms с минимална пауза между тях от 0.3 ms, необходима за сигурно превключване; оптимално съотношение 3:1 за началните напрежения на двете фази.
2. Разработен е дефибрилатор за клинични изпитвания с генератор на оптимизирани импулсни форми. Дефибрилаторът е преминал пълни технически изпитвания в Schiller Medical France, след което е получил разрешение от Етичния комитет на Националния център по сърдечно-съдови заболявания за работа в клиника. Резултатите от експериментите потвърждават възможностите на накъсаните импулси за измерване на реалното пациентно съпротивление по време на първите 1-2 елементарни импулса.
3. В резултат на съвместен проект между Schiller AG – Швейцария, Шиллер Инженеринг – София и Централна Лаборатория по Биомедицинско Инженерство – БАН са създадени високоволтови генератори за автоматични външни дефибрилатори с оптимизирани степени на доставяна енергия и изключително малки размери и тегло. Постигнато бе изолирано и безопасно за пациента управление на високоволтовите комутатори, като бе осигурено бързо и едновременно превключване на серийно включени транзистори тип IGBT. Генераторите са внедрени в портативни общодостъпни дефибрилатори, производство на Schiller SAS, Франция.
4. Разработени и внедрени са помощни устройства за прецизно измерване на генерираната енергия от дефибрилатори при проектиране, производство и експлоатация, като и за събиране на данни в клиника по време на кардиоверсия, които позволяват оценка на ефективността на дефибрилациите и на факторите, влияещи върху трансторакалното съпротивление.
5. Разработен и експериментиран е модул за синхронизиране на високоволтовите импулси на апарати за електрохимиотерапия с QRS комплекса на електрокардиограмата. Електропоратор, подобрен с възможностите на

синхронизатора се тества *in vitro* в България и Германия, с домашни любимци в Regina Elena Cancer Institute, Италия и се прилага върху хора в Центъра по Онкология, София.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Mudrov T, Daskalov I, Mudrov N (2004): 'A high voltage experimental generator of biphasic bipolar defibrillation pulses', *Proceedings of the Ninth National Conference on Biomedical Physics and Engineering with International Participation*, 14-18 October, 2004, Sofia, pp. 284-285.
2. Мудров Ц, Даскалов И (2004): 'Високоволтов генератор за автоматичен външен дефибрилатор', *Доклади на националната конференция с международно участие ЕЛЕКТРОНИКА '2004*, 21-22 май, 2004, София, 158-163.
3. Mudrov T, Kostov J (2009): 'Study on the Switching Time-Variation of Simultaneously Controlled IGBT: Case of Defibrillators Design', *1st National Conference with International Participation on Biomedical and Bioprocess Engineering – BM&BPE '09*, 3-4 December, 2009, Sofia, *Bioautomation*, **13**, 4, pp. 13-18.
4. Mudrov TN, Dotsinsky IA (2010): 'QRS synchronization for electrochemotherapy', *Selected papers of the XIX International Scientific and Applied Science Conference "ELECTRONICS - ET'2010"*, *Annual J Electronics*, ISSN 1313-1842, **4**, 2, pp.123-125.
5. Mudrov TN, Krasteva VT, Jekova II, Mudrov NT, Matveev MG, Stoyanov TV (2010): 'Device for data collection during cardioversion', *Selected papers of the XIX International Scientific and Applied Science Conference "ELECTRONICS - ET'2010"*, *Annual J Electronics*, ISSN 1313-1842, **4**, 2, pp.142-145.
6. Jekova II, Krasteva VT, Mudrov TN (2010): 'Assessment of the cardiac hemodynamics during cardioversion using impedance measurements: preliminary results', *Selected papers of the XIX International Scientific and Applied Science Conference "ELECTRONICS - ET'2010"*, *Annual J Electronics*, ISSN 1313-1842, **4**, 2, pp.146-149.
7. Kostov J, Mudrov T, Dotsinsky I, Mudrov N (2010): 'Comparison between two defibrillation waveforms', *J Med Eng Technol*, Early Online, 8 pages; **35**, pp. 429-436.
<http://informahealthcare.com/eprint/gHBIVcrh2f6NGFgIHfnh/full?tokenKey=>
Impact Factor IF=0.161
8. Trendafilova E, Krasteva V, Mudrov Ts, Didon J-P (2010): 'Variation of the transthoracic impedance in a sequence of cardioversion shocks', *European Heart Journal*, Supplements 12, F39-F40. Moderated poster in Acute Cardiac Care, 16-19 Oct. 2020, Copenhagen, Denmark. doi:10.1039/euroheartj/suq023.
9. Spugnini E, Vincenzi B, Citro G, Dotsinsky I, Mudrov T, Baldi A (2011): 'Evaluation of cisplatin (CDDP) as a electrochemotherapy agent for the treatment of incompletely excised mast cell tumors in dogs', *J Veterinary Internal Medicine*, **25**, pp. 407-411.
Impact Factor IF=2.17
10. Mudrov T, Kostov J (2011): 'Circuits for generation of constant current defibrillation pulses', *Електротехника и електроника*, **3-4**, pp. 37-44.
11. Mudrov T (2011): 'Joulemeter –instrument for measuring the delivered energy by defibrillators', *Електротехника и електроника*, **3-4**, pp. 45-48.

12. Spugnini EP, d'Alterio GL, Dotsinsky I, Mudrov T, Dragonetti E, Murace G, Citro G, Baldi A (2011): 'Electrochemotherapy for the treatment of multiple melanomas in a horse', *J Equine Veterinary Science*, **31**, pp. 430-433.

Impact Factor IF=0.735

13. Krasteva VT, Trendavilova EG, Didon J-P, Mudrov TN, Christov II (2011): 'Pre- and Post- Shock Thoracic Impedance Relations in External Electrical Cardioversion', Selected papers of the XX International *Scientific and Applied Science Conference "ELECTRONICS - ET'2011"*, *Annual J Electronics*, ISSN 1313-1842, **5**, 2, pp. 72-75.
14. Dotsinsky I, Mudrov N, Mudrov T (2012): 'Technical aspects of the electrochemotherapy', Chapter 2 In: *Electroporation in laboratory and clinical investigations*, Editors: Enrico P Spugnini and Alfonso Baldi, *Nova Science Publishers, Inc.* ISBN 978-1-61668-327-6.

Общ Impact Factor IF=3.066