

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. Михаил Матвеев за дисертационен труд за присъждане на научната и образователна степен “Доктор” на маг. инж. Цветан Николаев Мудров на тема “ИЗСЛЕДВАНЕ И РАЗРАБОТВАНЕ НА ВИСОКОВОЛТОВИ ГЕНЕРАТОРИ ЗА ВЪНШНА ДЕФИБРИЛАЦИЯ И ЕЛЕКТРОХИМИОТЕРАПИЯ”

Представените материали са върху дисертационен труд на тема “ИЗСЛЕДВАНЕ И РАЗРАБОТВАНЕ НА ВИСОКОВОЛТОВИ ГЕНЕРАТОРИ ЗА ВЪНШНА ДЕФИБРИЛАЦИЯ И ЕЛЕКТРОХИМИОТЕРАПИЯ” за придобиване на ОНС “Доктор” на маг.-инж. Цветан Мудров. Дисертационния труд е в професионално направление “Електротехника, електроника и автоматика”, шифър 5.2., разработен в секция “ОАБМСД” на ИБФБМИ с научен ръководител проф. Иван Доцински и научен консултант доц. Весела Кръстева. Трудът е разработен под форма на докторантура в рамките на проект DOCF01/101, финансиран от Фонд “Научни изследвания” по конкурс за подкрепа на докторанти - служители на фирмени структури, които извършват изследванията в научна организация и под научно ръководство на хабилитиран учен от научната организация.

Трудът е посветен на изключително **актуален проблем** както в здравно-социален план, така и в областта на биомедицинското инженерство в електрокардиологията и онкодерматологията.

Известно е, че значителна част от сърдечно-съдовите инциденти са свързани с настъпване на сърдечна фибриляция – загуба на нормалния ритъм поради несинхронизирани съкращения на сърдечния мускул. Това състояние води до остри нарушения в кръвообращението, често с фатален изход. Най-сигурният начин за преустановяване на фибриляцията 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 висока. Успешната дефибриляция и намаляването на риска от следшокови усложнения зависят от формата и интензитета на дефибрилационния импулс, поради което изследванията в областта на инженерната подкрепа на животоспасяващите технологии в електрокардиологията и, *в частност, изследванията на докторанта, са концентрирани върху проектиране, създаване и експериментирание на модули за генериране на бифазни високоволтови импулси за вграждане в автоматични външни дефибрилатори.*

В процес на разработване на дисертационния труд инж. Цв. Мудров намира и второ поле за приложение на модулите за генериране на бифазни високоволтови импулси. През последните десетина години се наблюдава интензивно развитие на електрохимиотерапията, основана върху *електропорацията, която увеличава диаметъра и броя на каналите (порите) в клетъчната мембрана* и така улеснява въвеждането на лекарствени средства при прицелна терапия – например при лечение на кожни тумори. Електропорацията се постига с високоволтово поле, генерирано чрез подходящи електрични импулси (стимули) – техника, сходна с тази за генериране на високоволтови дефибрилационни импулси. Не на последно място обединяването на изследванията в двете насоки е продиктувано и от съществуващия риск от сърдечна фибрилация при електропорация на тумори с близка до сърцето локализация в случай, че подаваните импулси по време съвпадат с *вулнерабилния период* на цикличната възбудимост на миокарда или при наличие на аритмия. Това поставя задача за синхронизиране на импулсите с *камерния деполяризационен (QRS) комплекс* от електрокардиограмата.

Глава I от дисертационния труд е посветена на литературен обзор върху 134 съвременни източника. Подробно са проучени резултатите в областта на проектиране на дефибрилационна техника, в т.ч. на съвременните външни дефибрилатори, на експериментите с бифазни импулси, проблемите с измерване и компенсиране на пациентния (междуелектродния) *импеданс*, на потребителската оптимизация на външните дефибрилатори (габарити, тегло, визуализация), както и на техническите проблеми на електропорацията. В резултат от обзора докторантът обособява няколко важни извода като основа за изследователската му дейност. Най-важните сред тях са:

- не е изяснена достатъчно връзката между необходимото и доставяното на пациента количество електричество с енергията на заредения кондензатор, неговия капацитет, времето за разряд, както и с 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 между фазите. Създадените у нас нагъсани бифазни импулси, включително с възможност за промяна на коефициента на запълване в зависимост от пациентното съпротивление, изискват разработване на специфично микропроцесорно управление;

- липсва сравнение между нагъсаните 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;
- липсват достатъчно данни за разработени устройства, измерващи *енергията*, предавана от дефибрилаторите към пациента;
- при генериране на високоволтови импулси за целите на електрохимиотерапията в определени случаи е целесъобразно синхронизиране на електропорацията с QRS комплекса на електрокардиограмата.

Изреждам тези изводи подробно, макар и частично редактирани от мен, тъй като при подчертаната по-горе изключителна (често жизненоважна) роля на дефибрилацията и при терапевтичната ефективност на електропорацията, установените “ниши” за подобряване на тези технологии още веднъж подчертават изключителната актуалност на формулираните цел и задачи на дисертационния труд, които са:

цел: изследване и разработване на модули за генериране на бифазни високоволтови импулси за вграждане във външни дефибрилатори, включително и автоматични, както и за прилагане на такива импулси за електрохимиотерапия на кожни тумори;

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 апаратна 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 импулси за предизвикване на електропорация с цел въвеждане на антитуморни препарати. Разработване на модул за синхронизиране на електропорацията с QRS комплекса на електрокардиограмата. Създаване на устройство за събиране на данни в клиника по време на електрохимиотерапия.

Не мога да подмина факта, че задача 6. по същество включва три отделни задачи със самостоятелно значение.

Ще отбележа, че докторантът твърде практично и целесъобразно избира реална среда за изследване на ефективността на различните видове дефибрилационни форми, като създава технологичен комплекс за измерване на електричните параметри в клинична обстановка по време на *кардиоверсия (планирана синхронизирана дефибрилация в клинични условия с цел овладяване на застрашаващи живота тахикардии).*

Ще посоча резултатите от изпълнението на дисертационните задачи, които формират и приносите на докторанта и ще коментирам съответствието между заявените цели и постигнатите резултати.

В дисертационния труд са постигнати следните по-важни резултати:

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 двете сравнявани форми. На тази база са посочени преимуществата при вграждане на накъсаните импулси в общодостъпните дефибрилатори.
2. 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 оптимално времетраене на фазите от 3 до 5 ms и минимална пауза между фазите от 0.3 ms, осигуряваща сигурно превключване и доказва съотношението 3:1 за началните напрежения на двете фази.
3. Разработен е дефибрилатор за клинични изпитания с вграден генератор на импулси с оптимизирани форми. Дефибрилаторът е преминал пълни технически изпитания в Schiller Medical France, след което е получил разрешение от Етичния комитет на Националния център по сърдечно-съдови заболявания за използване в клиника. Резултатите от експериментите потвърждават възможностите на накъсаните импулси за измерване на реалното пациентно съпротивление по време на първите 1-2 елементарни импулса.

4. В резултат на съвместен проект между Schiller AG – Швейцария, Шиллер Инженеринг – София и бившата Централна Лаборатория по Биомедицинско Инженерство – БАН (сега в състава на ИБФБМИ) са създадени високоволтови генератори за автоматични външни дефибрилатори с оптимизирани степени на доставяна *енергия* и изключително малки размери и тегло. Постигнато е изолирано и безопасно за пациента управление на високоволтовите комутатори, като е осигурено бързо и едновременно превключване на серийно включени транзистори тип IGBT. Генераторите са внедрени в портативни общодостъпни дефибрилатори, производство на Schiller SAS, Франция.
5. 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 параметрите на дефибрилационните импулси и на факторите, влияещи върху трансторакалното съпротивление.
6. 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, върху домашни животни в Regina Elena Cancer Institute, Италия и се прилага върху пациенти в Националната болница за онкологични заболявания, София.

Считам, че формулираните цел и задачи на дисертационния труд са изчерпателно решени и постигнатите резултати демонстрират завиден цялостен подход от теоретични предпоставки до клинично приложими технологии и реализиращи ги устройства. Този извод има подкрепа и във впечатляващия списък от публикации във връзка с дисертационния труд: общо 14 броя, сред които и съавторство в глава от международна монография, посветена на приложението на електропорацията в лабораторни и клинични изследвания. Три от публикациите са в престижни международни научни списания с импакт фактор. С тази публикационна активност докторантът значително надхвърля изискванията към дисертационен труд за ОНС “Доктор”, приети в БАН и специално в ИБФБМИ.

Критични бележки. Направените по време на предварителната защита на дисертационния труд частични, предимно от технически характер забележки, са отчетени в окончателната версия на дисертационния труд, поради което нямам критични бележки.

В заключение, считам, че представеният дисертационен труд е актуален, демонстрира отлична образователна и професионална подготовка на дисертанта, съдържа реални и ценни приноси във важна област на приложение на биомедицинското инженерство в електрокардиологията и интензивната медицина и получили известност в съответните изследователски и клинични общности. Поради това предлагам на членовете на научното жури да дадат ОНС “Доктор” на маг. инж. Цветан Николаев Мудров

София, 22 октомври 2012 г.

Подпис: