

Modułowa architektura urządzenia do elektroporacji ze sprzętowo-programowym układem bezpieczeństwa

Streszczenie. W pracy przedstawiono architekturę modułową urządzenia do elektroporacji tkanek, określanego jako elektroporator. Elektroporator służy do generacji zaprogramowanych paczek impulsów wysokiego napięcia. Ze względu na bezpieczeństwo operatora oraz pacjenta, przedstawione rozwiązanie ma dodatkowe mechanizmy bezpieczeństwa, które przewidziano już na etapie projektowania jego konstrukcji blokowej.

Abstract. The paper presents the modular architecture of a device for tissue electroporation, called electroporator. The electroporator is used to generate programmed packets of high voltage pulses. Due to the safety of the operator and the patient, the presented solution has additional safety mechanisms, which were planned at the design stage of its block structure. (**Modular architecture of an electroporation device with a hardware and software safety system**).

Słowa kluczowe: abłacja, elektroporacja, terapia onkologiczna, generator impulsów wysokiego napięcia.

Keywords: ablation, electroporation, oncology therapy, high voltage impulse generator.

Wstęp

Abłacja jest powszechnie stosowaną w medycynie procedurą terapeutyczną, używaną do niszczenia tkanek. Metoda ta znajduje głównie zastosowanie w onkologii, gdzie używana jest do niszczenia tkanek nowotworowych [1, 2]. Może być również użyteczna w kardiologii, ginekologii czy gastroenterologii. Abłację możemy podzielić na termiczną, w której martwica tkanek powodowana jest poprzez oddziaływanie na tkanki niskich temperatur (krioabłacja) czy też nagrzewanie ich do wysokich temperatur poprzez oddziaływanie pola elektromagnetycznego w. cz. (abłacja HF) oraz na nietermiczną [1, 2]. Elektroporacja tkanek zaliczana jest do metod nietermicznych [3] i polega na oddziaływaniu na tkanki seriami krótkich impulsów pola elektromagnetycznego, wytwarzanego pomiędzy elektrodami wprowadzonymi do tkanki (nazywanych aplikatorami), do których doprowadzane są serie impulsów wysokiego napięcia [4, 5]. Oddziaływanie na komórki seriami impulsów wysokonapięciowych, powoduje powstanie porów w ich błonach komórkowych. Jeżeli energia impulsów jest poniżej, typowej dla danej tkanki wartości, to pory w błonach komórkowych ulegają samorzutnemu zamknięciu, a elektroporację taką określa się jako odwracalną. Przez tak wytworzone pory w błonie komórkowej, można do jej wnętrza wprowadzić cząsteczki leku [6] lub przeprowadzić transfer genu [7]. Natomiast jeżeli energia impulsów jest większa, to powstanie porów prowadzi do uruchomienia naturalnych procesów śmierci komórki – apoptozy [6, 8, 9]. Apoptoza jest naturalną cechą organizmów żywych, służącą do usuwania komórek uszkodzonych. Warto w tym miejscu jeszcze raz wspomnieć, że w przypadku abłacji metodami termicznymi dochodzi do martwicy tkanki. Ponadto abłacja termiczna niszczy wszystkie tkanki znajdujące się w obszarze oddziaływania temperaturowego. Abłacja nietermiczna metodą elektroporacji jest metodą dużo dokładniejszą i bezpieczniejszą dla tkanek sąsiadujących, które nie podlegają abłacji. Podczas elektroporacji uszkodzane są wyłącznie komórki znajdujące się w obszarze pola elektrycznego wytworzonego pomiędzy wprowadzonymi w tkankę elektrodami aplikatora. Stąd metodę tę określa się jako bezpieczniejszą dla sąsiadujących z poddawanymi abłacji tkankami nerwów i naczyń krwionośnych niż abłację z wykorzystaniem metod termicznych [8, 10].

Trwające obecnie prace badawcze nad wykorzystaniem elektroporacji, wskazują na duży potencjał tej metody w zastosowaniach w terapii onkologicznej, czy to jako metodę abłacji w przypadku elektroporacji nieodwracalnej czy jako metodę selektywnego transferu leku lub genu do komórki nowotworowej, w przypadku elektroporacji odwracalnej [11, 12, 13, 14, 15]. Prowadzone badania wykazały, że skuteczność elektroporacji uzależniona jest od parametrów czasowo-amplitudowych impulsów, które powinny być dobierane indywidualnie w zależności od elektroporowanej tkanki [16]. Ta zaobserwowana właściwość, stała się przesłanką do podjęcia prac nad zbudowaniem elektroporatora o parametrach czasowo-amplitudowych programowanych w jak najszerszych granicach, który będzie narzędziem dla lekarzy klinicystów, umożliwiającym podjęcie przez nich prac badawczych nad doбором efektywnych parametrów elektroporacji dla danego rodzaju tkanki.

Na zakończenie warto nadmienić, że jednym z kluczowych założeń projektu jest spełnienie przez zbudowane i przebadane urządzenie wymagań dla urządzeń medycznych, zgodnie z aktualnie obowiązującym Rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady 2017/745 w sprawie wyrobów medycznych (MDR). Pozwoli to na jego stosowanie w badaniach klinicznych na ludziach, a nie tylko do badań na komórkach czy modelach zwierzęcych, jak większość obecnie stosowanych rozwiązań, które są urządzeniami wyłącznie eksperymentalnymi. Dzięki spełnieniu przez docelowe urządzenie rozporządzenia MDR, będzie możliwa jego późniejsza certyfikacja i wprowadzenie na rynek jako wyrób medyczny.

Budowa sprzętowa elektroporatora

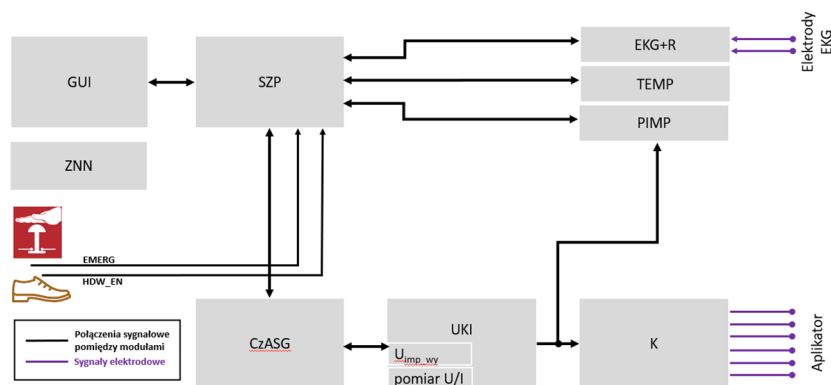
W pełni funkcjonalny i bezpieczny dla operatora oraz pacjenta elektroporator musi składać się z kilku modułów sprzętowych, których układ blokowy przedstawiono na rysunku 1.

Najistotniejszą częścią elektroporatora jest programowany generator paczek krótkich impulsów, który składa się z układu czasowego i amplitudowego sterowania generatorem CzASG oraz układu kształtowania impulsów UKI (rys.1). Możliwe do wykorzystania rozwiązanie układów kształtowania impulsów przedstawiono w pracy [17]. Ze względu na konieczność uzyskania możliwości

programowania parametrów czasowych impulsów (czas trwania pojedynczego impulsu od dziesiątych części do setek μs), jak również amplitudy pojedynczych impulsów (od setek V do kilkudziesięciu kV), najefektywniejszym do wykorzystania jest układ Marx'a [18]. Na wyjściu modułu CzASG, pojawiają się impulsy o zaprogramowanym przez operatora: czasie trwania, liczbie impulsów w paczce (od kilku do kilku tysięcy), czasie pomiędzy paczkami (od pojedynczych ms do pojedynczych tysięcy ms) oraz liczbie paczek impulsów (od pojedynczych do kilku tysięcy paczek). Do sterowania pracą modułu CzASG wykorzystano mikrokontroler wraz z niskopoziomym oprogramowaniem wbudowanym w języku C. Taka konstrukcja tego modułu, zapewnia całkowitą kontrolę programisty nad jego pracą, co przekłada się na precyzję generowania impulsów w szerokich granicach nastaw ich parametrów czasowych, jak również zwiększa bezpieczeństwo funkcjonalne poprzez ograniczenie realizowanych algorytmów przez oprogramowanie tylko do wymaganego minimum. Wygenerowane paczki impulsów poprzez układ kluczy K (rys.1) podawane są na odpowiednie wyprowadzenia złącza elektrodowego urządzenia, do którego mogą być podłączane aplikatory o

konfiguracji elektrod zależnej od zastosowania terapeutycznego.

Równie istotnym modulem elektroporatora jest jego interfejs graficzny, oznaczony jako GUI (ang. Graphic User Interface) na rysunku 1. Umożliwia on w wygodny a zarazem prosty sposób, ustawianie parametrów elektroporacji, prowadzenie bazy pacjentów, przeglądanie danych historycznych z już przeprowadzonych zabiegów oraz korzystanie z predefiniowanych scenariuszy elektroporacji. Moduł ten składa się z dotykowego ekranu LCD o przekątnej 15", współpracującego z modulem mikrokomputera Raspberry Pi w wersji 4B. Moduł GUI jest zrealizowany niezależnie od pozostałych modułów urządzenia i komunikuje się wyłącznie z niskopoziomym modulem sterowania, zabezpieczenia i pomiarów SZP (rys. 2). Podejście takie umożliwiło realizację oprogramowania interfejsu w językach wysokiego poziomu oraz wykorzystanie do obsługi wyświetlacza dotykowego bibliotek oferowanych bezpośrednio przez system operacyjny. Rozwiązanie to zapewnia również, że sterowanie częścią sprzętową generatora jest niezależne od wymagającego realizacji skomplikowanych funkcji interfejsu graficznego.



Rys.1. Schemat blokowy elektroporatora przedstawiający jego podstawowe moduły sprzętowe

Moduł GUI komunikuje się jedynie z modulem SZP, który przekazuje odebrane z GUI ustawienia parametrów elektroporacji (parametry czasowo-amplitudowe impulsów), poprzez interfejs UART do modułu CzASG. Oprócz komunikacji z GUI, moduł SZP realizuje również funkcje związane z pomiarem impedancji tkanki przed, w trakcie (pomiędzy paczkami impulsów) oraz po zakończeniu elektroporacji (moduł PIMP na rysunku 1). Zmiany impedancji elektroporowanej tkanki są istotną informacją wskazującą na skuteczność przeprowadzanego zabiegu [19]. Kolejną istotną informacją dla operatora jest temperatura elektroporowanej tkanki. Nadmierny wzrost temperatury spowodowany oddziaływaniem impulsów wysokiego napięcia na tkankę, może spowodować, że ablacja będzie miała charakter termiczny [20]. Czujnik temperatury stanowi integralną część aplikatora. W konstrukcji elektroporatora przewidziano moduł pomiaru temperatury TEMP (rys.1), który realizujące zasilanie oraz dopasowanie elektryczne interfejsu zastosowanego czujnika temperatury do standardu interfejsu szeregowego (SPI, I²C) mikrokontrolera. Kolejnymi istotnymi z punktu widzenia poprawnego przebiegu elektroporacji parametrami są wartość napięcia i prądu impulsów wyjściowych elektroporatora. Obserwacja ich zmian w czasie umożliwia operatorowi na bieżąco oceniać poprawność działania urządzenia i skuteczność przeprowadzanego zabiegu. Wartości napięcia oraz prądu impulsów, są w postaci linii trendu wyświetlane na ekranie operatora (GUI).

Ze względu na planowane wykorzystanie elektroporatora do badań z udziałem ludzi, a nie tylko do badań in-vitro na wyizolowanych komórkach, konieczne jest jego wyposażenie w układ rejestracji i prezentacji sygnału elektrograficznego EKG, wraz z wbudowanym bezopóźnieniowym detektorem załamka R – moduł EKG+R na rysunku 1. Sygnał EKG pochodzący z elektrod naklepanych na powierzchni klatki piersiowej pacjenta, jest wstępnie filtrowany i przetwarzany na postać cyfrową, która następnie poprzez układ SZP przesyłana jest do interfejsu użytkownika GUI gdzie jest wyświetlana. Na wyjściu sprzętowego detektora zespołu R, o konstrukcji bazującej na rozwiązaniu zaprezentowanym w [21], pojawiają się impulsy w momencie wystąpienia załamka R w wejściowym sygnale EKG. Sygnał detekcji załamka R wykorzystywany jest do blokowania generacji impulsów w czasie, gdy serce podejmuje czynność skurczową. Prąd przepływający przez ciało pacjenta związany z generacją serii impulsów może spowodować, że komory serca będą próbować synchronizować się do ich częstotliwości, co może stanowić istotne zagrożenie dla życia i zdrowia pacjenta poddawanemu zabiegowi.

Ostatnim, dotąd nie omówionym modulem, jest układ zasilania niskiego napięcia (oznaczony ZNN na rysunku 1), dostarczający do poszczególnych modułów napięcia zasilające o odpowiedniej dla ich pracy wartości napięcia oraz wydajności prądowej.

Przepływ sterowania i danych

Na rysunku 2 przedstawiono przepływ sygnałów sterowania oraz danych, pomiędzy poszczególnymi modułami elektroporatora. Pracą zarówno modułu CzSG, jak i modułu SZP, steruje mikrokontroler. Jak już wspomniano, takie rozwiązanie wybrano aby nie obciążać mikrokontrolera modułu CzSG generującego impulsy dla modułu UKI, realizacją żadnych innych funkcji. Ponadto rozwiązanie z dwoma mikrokontrolerami, pozwala na realizację sprzętowo-programowego mechanizmu zabezpieczenia przed błędnym działaniem układu generacji. Mechanizm ten zostanie szczegółowo w omówiony w dalszej części pracy.

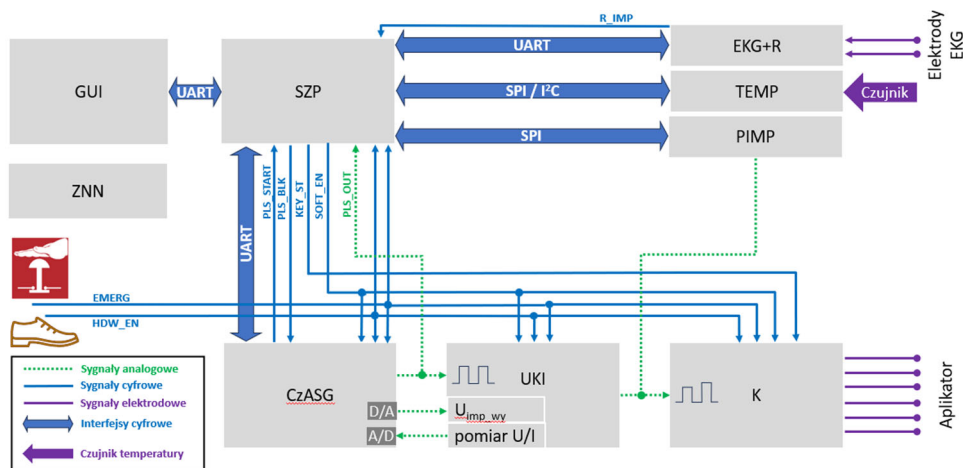
Zadana amplituda impulsów wyjściowych ustawiona przez operatora (moduł GUI), poprzez moduł SZP transmitowana jest do modułu CzSG, skąd po zamianianie na sygnał analogowy U_{imp_wy} , przekazywana jest bezpośrednio do modułu UKI. W module UKI sygnał ten wykorzystywany jest do ustawienia odpowiedniej wartości napięcia wyjściowego sterowanego źródła wysokiego napięcia. Parametry czasowe impulsów są przesyłane w postaci cyfrowej, w zależności od wartości ustawionych poprzez GUI przez operatora, interfejsem UART z modułu SZP do modułu CzSG. Mikrokontroler modułu CzSG na podstawie odebranych danych generuje impulsy dla modułu UKI, które sterują pracą kluczy półprzewodnikowych w układzie Marx'a. W moduł UKI wbudowano również sprzętowe układy próbkująco-pamiętające, na których wyjściach pojawiają się sygnały analogowe o wartości napięcia proporcjonalnej do wartości średniej amplitudy napięcia oraz prądu paczki impulsów (podmoduł sprzętowy pomiar U/I w module UKI). Napięcia te przetwarzane są na postać cyfrową w module CzSG, skąd transmitowane są poprzez moduł SZP do GUI, gdzie wyświetlane są na ekranie w postaci linii trendu. Stan modułu kluczy wyjściowych K, ustalany jest bezpośrednio z modułu SZP za pośrednictwem sygnału KEY_ST.

Moduł SZP odpowiedzialny jest również za sterowanie realizacją pomiarów oraz obsługę przetworników

analogowo-cyfrowych (A/C) w modułach: EKG+R, PIMP oraz TEMP. Przetworzone do postaci cyfrowej dane, przesyłane są następnie z modułu SZP do GUI, gdzie w czasie rzeczywistym są wyświetlane na ekranie LCD.

W momencie wykrycia załamka R, na wyjściu modułu EKG+R pojawia się impuls sygnału R_IMP, który prezentowany jest w postaci znacznika na wyświetlanym na ekranie modułu GUI elektrokardiogramu. Dodatkowo sygnał ten zostaje przekazany do modułu CzASG (sygnał PLS_BLK) i wykorzystywany jest do blokowania generowanych impulsów w fazie skurczowej serca pacjenta.

Moduł CzASG sygnalizuje rozpoczęcie generowania impulsów poprzez uaktywnienie linii PLS_START. W chwili otrzymania informacji o rozpoczęciu generacji impulsów, mikrokontroler w module CzASG, realizuje pomiar parametrów czasowych impulsów pojawiających się na linii PLS_OUT sterujących pracą modułu UKI. Ma to na celu sprawdzanie poprawności generowanej sekwencji impulsów, poprzez ich detekcję oraz pomiar parametrów czasowych przez dodatkowy niezależny układ i porównaniu zmierzonych wartości z wartościami zadanymi. Ze względu na szeroki zakres parametrów czasowych generowanych paczek impulsów, bardzo trudne byłoby zbudowanie całkowicie sprzętowego układu nadzorującego. Dlatego zdecydowano się na układ z dwoma mikrokontrolerami, z których jeden realizuje wyłącznie funkcje związane z generowaniem impulsów w odpowiednich interwałach czasowych, natomiast drugi – za realizację funkcji sterowania, zabezpieczeń i pomiarów. W przypadku wykrycia błędów w pracy modułu CzASG (wykrycie różnicy pomiędzy zmierzonymi parametrami czasowymi impulsów a wartościami zadanymi), linia SOFT_EN przechodzi w stan nieaktywny, blokując pracę wszystkich modułów związanych z generacją impulsów, w szczególności zaś, prowadzi do rozwarcia kluczy wyjściowych, co skutkuje odłączeniem aplikatora od wyjścia układu generacji impulsów.



Rys.2. Schemat blokowy elektroporatora przedstawiający przepływ danych oraz sygnałów sterujących

Dla zwiększenia bezpieczeństwa operatora i pacjenta, w przypadku omyłkowo aktywowanej generacji impulsów wysokiego napięcia, w rządzeniu przewidziano dwuetapowy mechanizm rozpoczęcia generacji impulsów. Po określeniu parametrów elektroporacji, operator musi na ekranie dotykowym GUI, wskazać ikonę odblokowującą działanie urządzenia, a następnie nacisnąć przycisk nożny (sygnał HDW_EN na rysunku 2), co rozpocznie generowanie zaprogramowanej sekwencji impulsów. Sygnał HDW_EN

doprowadzony jest, podobnie jak sygnał SOFT_EN, do wszystkich modułów związanych z generacją impulsów, co stanowi dodatkowe zabezpieczenie przed pojawieniem się impulsów wysokiego napięcia, w wyniku błędnego działania systemów mikroprocesorowych. Ponadto operator ma do dyspozycji przycisk bezpieczeństwa, którego naciśnięcie powoduje ustawienie stanu sygnału EMERG, który podobnie jak omówione powyżej dwa pozostałe sygnały, doprowadzony jest do każdego z modułów urządzenia,

blokując ich pracę. Generacja impulsów możliwa jest jedynie w przypadku prawidłowego ustawienia stanów na liniach EMERG, SOFT_EN i HDW_EN. Zaś w przypadku przyjęcia przez którykolwiek z sygnałów stanu nieaktywnego, następuje zablokowanie działania urządzenia, w szczególności zaś fizyczne odłączenie układów wysokiego napięcia od przyłącza aplikatora.

Podsumowanie

Przedstawioną architekturę elektroporatora, opracowano z założeniem spełnienia przez konstruowane urządzenie wymagań dla wyrobów medycznych. W związku z tym, skupiono się w szczególności nad sprzętowo-programowymi mechanizmami zapewnienia bezpieczeństwa operatora oraz pacjenta, które to mechanizmy uwzględniono już na etapie projektowania architektury urządzenia. Poprawność działania mechanizmów bezpieczeństwa oraz współpracy pomiędzy modułami SZP i CzASG, sprawdzono poprzez ich implementację w języku C, z wykorzystaniem dwóch połączonych ze sobą zestawów uruchomieniowych NUCLEO-U5A5ZJ-Q z mikrokontrolerami rodziny STM-32 produkowanymi przez STMicroelectronics. Takie podejście umożliwiło sprawdzenie poprawności zaproponowanego rozwiązania na wstępnym etapie, jeszcze przed wykonaniem docelowego rozwiązania sprzętowego. Wyniki implementacji i testowania algorytmów działania modułów SZP i CzASG, zostaną uwzględnione w projekcie części sprzętowej, co pozwoli zwiększyć efektywność współpracy części sprzętowej i oprogramowania wbudowanego.

Docelowo, przedstawione moduły urządzenia, zostaną wykonane jako niezależne pakiety elektroniczne, podłączane do modułu SZP, który jest modułem nadrzędnym, zaś jego obwód drukowany stanowi bazę dla obwodów drukowanych pozostałych modułów. Dla realizacji architektury urządzenia, pozwala na wydzielenie poszczególnych modułów jako układów o dobrze zdefiniowanych sygnałach wejścia-wyjścia oraz realizowanej funkcjonalności. Z jednej strony ułatwi to podział prac pomiędzy członków zespołu konstrukcyjno-badawczego, z drugiej zaś – ułatwi kontynuację prac nad urządzeniem w przyszłości, w przypadku konieczności wprowadzenia zmian i poprawek. Modułowa konstrukcja umożliwi wymianę tylko pojedynczych modułów na wersje poprawione, z zachowaniem pozostałych niezmiennych.

Praca powstała w trakcie realizacji projektu pt. "Urządzenie do optymalizacji parametrów ablacji tkanek metodą nieodwracalnej elektroporacji w zastosowaniach onkologicznych", dofinansowanego w ramach Projektu Celowego ze środków Sieci Badawczej Łukasiewicz.

Autorzy: mgr inż. Jan Mocha, Sieć Badawcza Łukasiewicz – Krakowski Instytut Technologiczny, Centrum Inżynierii Biomedycznej, ul. Zakopiańska 73, 30-418 Kraków, E-mail: jan.mocha@kit.lukasiewicz.gov.pl; mgr inż. Grzegorz Badura, Sieć Badawcza Łukasiewicz – Krakowski Instytut Technologiczny, Centrum Inżynierii Biomedycznej, ul. Zakopiańska 73, 30-418 Kraków, E-mail: grzegorz.badura@kit.lukasiewicz.gov.pl; mgr inż. Grzegorz Nowak, Sieć Badawcza Łukasiewicz – Krakowski Instytut Technologiczny, Centrum Inżynierii Biomedycznej, ul. Zakopiańska 73, 30-418 Kraków, E-mail: grzegorz.nowak@kit.lukasiewicz.gov.pl; dr inż. Aleksander Sobotnicki, Sieć Badawcza Łukasiewicz – Krakowski Instytut Technologiczny, Centrum Inżynierii Biomedycznej, ul. Zakopiańska 73, 30-418 Kraków, E-mail: grzegorz.nowak@kit.lukasiewicz.gov.pl; dr hab. inż. Paweł Kostka, Politechnika Śląska, Wydział Inżynierii Biomedycznej, Katedra Informatyki Medycznej i Sztucznej Inteligencji, ul. Roosevelta 40, 41-800 Zabrze, E-mail: pawel.kostka@polsl.pl.

LITERATURA

- [1] Scheffer H. J., History of Image-Guided Tumor Ablation, w Meijerink M. R., et al. (ed.), Irreversible Electroporation in Clinical Practice, *Springer*, (2018), 3-11
- [2] Keisari Y. (ed.), Tumor Ablation – Effects on Systemic and Local Anti-Tumor Immunity and on Other Tumor-Microenvironment Interactions, *Springer*, (2013)
- [3] Davalos R. V., et al., Tissue Ablation with Irreversible Electroporation, *Annals of Biomedical Engineering*, Vol 33 (2005), nr 2, 223-231
- [4] Stampfli R., Willi M., Membrane potential of a Ranvier node measured after electrical destruction of its membrane, *Experientia*, 13 (1957), 297-98
- [5] Yarmush M., et al., Electroporation-Based Technologies for Medicine: Principles, Applications and Challenges, *Annual Review of Biomedical Engineering*, 16 (2014), 295-320
- [6] Miklavcic D., Davalos R.V., Electrochemotherapy (ECT) and irreversible electroporation (IRE) - advanced techniques for treating deep-seated tumors based on electroporation, *BioMedical Engineering OnLine*, 14, Suppl 3 (2015), 11
- [7] Das S. K., et al., Gene Therapies for Cancer: Strategies, Challenges and Successes, *Journal of Cellular Physiology*, 230 (2015), 2, 259-271
- [8] Rolong A., et al., History of Electroporation, w Meijerink M. R., et al. (ed.), Irreversible Electroporation in Clinical Practice, *Springer*, (2018), 13-40
- [9] Napatnik T. B., Polajžer T., Miklavčič D., Cell death due to electroporation – A review, *Bioelectrochemistry*, 141 (2021), 107871
- [10] Vroomen L. G.P.H., et al., Irreversible electroporation and thermal ablation of tumors in the liver, lung, kidney and bone: What are the differences?, *Diagnostic and Interventional Imaging*, 98 (2017), 609-617
- [11] Georgiev T., Todorov G., Irreversible electroporation for cancer treatment: a review, *Journal of IMAB*, 29 (2023), 5286-5290
- [12] Cohen E., Field D., Lynskey G., Kim A., Technology of irreversible electroporation and review of its clinical data on liver cancers, *Expert Review of Medical Devices*, 15 (2018), 99-106
- [13] Rai Z. L., et al., Irreversible Electroporation (IRE) in Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Review of Current Clinical Outcomes, Mechanism of Action and Opportunities for Synergistic Therapy, *World Journal of Gastroenterology*, 10 (2021), 1609
- [14] Liu Z-G., et al., Recent progress in pulsed electric field ablation for liver cancer, *World Journal of Gastroenterol.*, 26 (2020), 24, 3421-3431
- [15] Ruarus A. H., et al., Percutaneous Irreversible Electroporation in Locally Advanced and Recurrent Pancreatic Cancer (PANFIRE-2): A Multicenter, Prospective, Single-Arm, Phase II Study, *Radiology*, 294 (2020), 212-220
- [16] Geboers B., et al., High-Voltage Electrical Pulses in Oncology: Irreversible Electroporation, Electrochemotherapy, Gene Electrotransfer, Electrofusion, and Electroimmunotherapy, *Radiology*, 295 (2020), no.2, 254-272
- [17] Butkus P., et al., Concepts and Capabilities of In-House Built Nanosecond Pulsed Electric Field (nsPEF) Generators for Electroporation: State of Art, *Applied Sciences*, 10 (2020), nr 12, 4244
- [18] Pang L., et al., A Compact Series-Connected SiC MOSFETs Module and Its Application in High Voltage Nanosecond Pulse Generator, *IEEE Transactions on Industrial Electronics*, Vol. 66 (2019), Issue: 12, 9238–9247
- [19] Ivorra A., et al., In vivo electrical conductivity measurements during and after tumor electroporation: conductivity changes reflect the treatment outcome, *Physics in Medicine and Biology*, 54 (2009), 5949-5963
- [20] Garcia P., Davalos R., Miklavčič D., A Numerical Investigation of the Electric and Thermal Cell Kill Distributions in Electroporation-Based Therapies in Tissue, *PLoS ONE*, vol. 9 (2014), issue 2
- [21] Mocha J., et al., QRS complexes detector for synchronization of ventricular assist device, *Journal of Medical Informatics and Technologies*, vol.16 (2010), 35-41