

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 604**

51 Int. Cl.:

A61N 1/06 (2006.01)
A61B 17/00 (2006.01)
A61B 18/00 (2006.01)
A61B 18/20 (2006.01)
A61B 18/24 (2006.01)
A61N 5/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2008 E 12177549 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016 EP 2532319**

54 Título: **Aparato para determinar una propiedad de un tejido**

30 Prioridad:

28.09.2007 SE 0702204

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

06.09.2016

73 Titular/es:

**CLINICAL LASERTHERMIA SYSTEMS AB
(100.0%)
Medicon Village
223 81 Lund, SE**

72 Inventor/es:

**HENRIKSSON, PÄR H. y
TRANBERG, KARL-GÖRAN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 581 604 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Aparato para determinar una propiedad de un tejido

Campo de la invención

La presente invención se refiere a dispositivos y métodos para determinar una propiedad de un tejido.

5 Antecedentes de la invención

El hígado es el sitio más común para tumores, que pueden ser primarios o secundarios (metástasis). En el mundo occidental los tumores hepáticos usualmente representan una enfermedad metastásica. La principal causa de muerte de pacientes con cáncer colorrectal (incidencia: alrededor de 6000 nuevos casos en Suecia en 2004) es la presencia de metástasis de hígado, que afectan a alrededor de la mitad de estos pacientes. El cáncer de mama es el cáncer más común en mujeres con 6900 casos en Suecia en 2004. El cáncer de próstata es el cáncer más común en hombres con una incidencia actual de 9900 pacientes/año en Suecia. El cáncer de pulmón es el tercer cáncer más común en Suecia, con 3200 nuevos casos cada año. El cáncer de páncreas da cuenta de alrededor del 2% de nuevos cánceres (900 nuevos casos en Suecia en 2004) pero tiene un pobre diagnóstico. La tasa relativa de 10 años de supervivencia es 1,3% para mujeres y 1,5% para hombres. Es particularmente importante encontrar una mejor terapia para esta enfermedad. Los cánceres anteriormente mencionados son ejemplos de tumores sólidos que son apropiados para termoterapia intersticial.

Terapia de tumores sólidos

Tratamientos estándar

La extirpación quirúrgica es el pilar del tratamiento con propósito curativo y se combina con quimioterapia adyuvante en enfermedades para las que los fármacos citostáticos tienen un efecto demostrable. La quimioterapia es el único tratamiento cuando el fin del tratamiento es paliativo. Los fármacos citostáticos se dan usualmente sistémicamente vía las rutas intravenosa u oral pero se pueden dar también regionalmente vía infusión intra-arterial. La irradiación parece ser inferior a la extirpación quirúrgica con respecto a la eficacia local.

Terapias mínimamente invasivas, que incluyen métodos de destrucción local.

Algunos métodos, como la ablación por radiofrecuencia (RFA), hipertermia inducida por láser, crioterapia e inyección percutánea de etanol (PEI) se han usado bastante extensamente. Otros como la coagulación por microondas o la terapia fotodinámica, se han usado menos a menudo en pacientes con tumores sólidos. Algunos, como la electroquimioterapia o ultrasonido focalizado de alta intensidad, se están desarrollando.

Comparado con la extirpación quirúrgica, los avances de la destrucción del tumor local incluyen a) daño tisular selectivo que conduce a menor inmunodepresión y menor liberación de factores de crecimiento, b) mínima morbilidad y mortalidad del tratamiento, y c) la posibilidad de usar quimioterapia de un modo más eficiente dado que la quimioterapia se puede iniciar antes o en el momento de la terapia local.

Hipertermia láser intersticial

La hipertermia láser intersticial es una técnica térmica, que destruye tumores por absorción de luz. Los primeros estudios experimentales y clínicos usaron un láser de Nd-YAG y fibras desnudas insertadas en el centro de un tumor, que creaban lesiones que eran de 1,5 cm de diámetro o menos. Pronto fue evidente que la aplicación clínica requeriría mayores lesiones y control mejorado del efecto sobre el tejido. Los métodos para mejorar el tamaño de la lesión incluían sistemas multifibra, fibras de tipo difusor y la oclusión de la afluencia vascular. Sin embargo la aplicación estándar de hipertermia láser intersticial da como resultado la evaporación y carbonización de tejido y daño tisular y tamaño de lesión relativamente impredecibles. Esto ha conducido al desarrollo de sistemas de control retroalimentados que monitorizan la temperatura dentro del tejido por medio de sensores de temperatura colocados a varias distancias del punto de tratamiento y que están interconectados con un ordenador y un láser. La idea de estos sistemas es que la salida del láser se ajuste para devolver la temperatura monitorizada al nivel de temperatura deseado cuando la temperatura monitorizada se eleva por encima de una temperatura establecida o cae más allá de una temperatura establecida. De este modo es posible mantener una temperatura substancialmente constante durante un periodo deseado de tiempo en los puntos de medida que rodean un conocido volumen de tejido, que se desea que de un alto grado de precisión con respecto tanto al tamaño de la lesión como al tipo de daño celular.

Una de las ventajas del control de retroalimentación del efecto del tratamiento es que asegura temperaturas reproducibles y citotóxicas en la periferia del tejido tumoral. Otro modo de controlar el tamaño de la lesión es usar un sistema de planificación de la dosis, que permite calcular el tamaño de la lesión para diferentes tejidos, las potencias de salida y duraciones de tratamiento. La planificación del tratamiento local puede estar integrada también con el análisis de imágenes ayudado por ordenador para dar información acerca del tamaño y localización de tumores, vasos y conductos biliares en vistas en 3D.

Sin embargo tales métodos solo determinan la temperatura en la vecindad del(de los) sensor(es) de temperatura y

no dan información de si se ha conseguido la temperatura requerida por todo el tejido que se supone que se va a tratar.

Termoterapia láser intersticial (ILT)

La termoterapia láser intersticial (ILT) es una variante de la hipertermia láser intersticial en la que el objetivo está en matar células tumorales a temperaturas de 46-48°C, es decir, a temperaturas que no provocan que los antígenos tumorales se coagulen. Consecuentemente la ILT finalmente produce la muerte celular permitiendo aún la presentación de antígenos tumorales intactos. Estos provocan una reacción inflamatoria local y esto puede producir una eficiente respuesta inmune, tanto en ratas como en pacientes humanos. Esto está en contraste con las técnicas ablativas que usan temperaturas más altas y de este modo provocan necrosación instantánea del tejido. Esto también está en contraste con la hipertermia tradicional que usa temperaturas significativamente más bajas, es decir, <42,5°C, y prolongados tiempos de exposición.

Para el control de realimentación de la potencia del láser se han usado comúnmente uno o más termómetros (termistores o termopares) colocado dentro del tumor y/o en el límite del tumor. Una de las desventajas de este tipo de monitorización es que requiere la colocación intersticial de sondas y de este modo preparaciones adicionales. Es ventajoso envolver el dispositivo de monitorización, por ejemplo, una sonda de termistor, con la fibra láser cerca del extremo del láser, evitando perforaciones separadas para la medida de temperatura.

Un problema que ha ocurrido durante el control de retroalimentación usando termómetros es que sólo miden la temperatura local y no son capaces de detectar si se produce sobrecalentamiento (o calentamiento insuficiente) en el tejido que no está cerca del termómetro. El sobrecalentamiento es indeseable ya que puede conducir a la carbonización y/o descomposición necrótica del tejido. La carbonización puede estar presente en forma de una capa negra que rodea la fuente de calor, capa que dificulta la penetración de la luz y reduce la distancia que la luz puede propagarse en el tejido. La descomposición necrótica rápida puede provocar envenenamiento. El calentamiento insuficiente no es deseable ya que conduce a un tratamiento ineficaz del tejido. Los intentos para determinar cambios en las propiedades eléctricas del tejido causados por calentamiento han usado cables implantados provistos de electrodos para medir la impedancia o las propiedades de transferencia del tejido y termistores o termopares para medir la temperatura – termografía de impedancia tisular. Usando diferentes frecuencias para la corriente usada en las medidas de impedancia, es posible medir impedancias en el tejido cercano a los electrodos de medida, así como tejido más alejado. Sin embargo, los resultados hasta ahora se han considerado poco fiables cuando los valores de la impedancia o propiedad de transferencia obtenidos cuando las lecturas de temperatura alcanzan un elevado estado estacionario (es decir, una temperatura constante, por ejemplo 46°C) han cambiado continuamente de tal modo que parece que se están desplazando - véase la fig. 4 y la fig. 5. Estas figuras muestran la temperatura y la impedancia frente al tiempo a tres distancias de la punta del láser. Ambos gráficos tienen un patrón similar que muestra que los cambios en las propiedades tisulares medidas, en este caso la impedancia medida, siguen los cambios en la temperatura del tejido, y que ocurre un cambio irreversible en la impedancia tal que la impedancia a, por ejemplo, 40°C al comienzo del experimento no es la misma que la impedancia a 40°C al final de la fase de calentamiento. Similarmente la figura 6, que muestra la conductancia frente a la temperatura para un tumor usando la información recogida de los resultados experimentales mostrados en la figura 2 "conductancia frente a la temperatura a 44 kHz y 1 MHz para un tumor EMT6 in vivo" en "The effect of hyperthermia-induced conductivity changes on electrical impedance temperature mapping", M A Esrick, D A McRae, Phys. Med Biol. 39 (1994) 133-144, muestra que la conductancia del tejido del tumor EMT6 in vivo mientras se calienta de 37°C a 45/46°C durante un período de 19 minutos varía substancialmente de forma lineal. A partir de esta figura es posible determinar que la conductividad de este tejido a una frecuencia de corriente de 44 kHz y 37°C es de alrededor de 3,5 mS, a 46°C es de alrededor de 3,85 mS. Considerando este intervalo limitado el coeficiente térmico es de 0,038 mS/°C cuando se mide a 44 kHz. Cuando se mide a 1 MHz la conductividad a 37°C es de alrededor de 5,152 mS, a 45°C es de alrededor de 5,8 mS. Considerando este intervalo limitado el coeficiente térmico es 0,081 mS/°C cuando se mide a 1 MHz.

Terapia del cáncer usando dispositivos láser

Mueller et al. (DE 3931854, 1991) presentaron una invención basada en un tomógrafo de MRI para la localización del tumor y la monitorización durante la irradiación intersticial con láser de tumores, por ejemplo, en el hígado, via fibras de cuarzo conductoras de luz. Se dijo que la invención libraba al paciente de la cirugía, hospitalización prolongada y permitía la retirada del tumor con pequeños efectos secundarios para el paciente. En esta invención, un dispositivo de rayos X multiplanar está acoplado al tomógrafo de MRI para permitir que las fibras se coloquen en el tumor usando sondas iónicas puntuales y las coordenadas del tumor a determinar por tomografía de MRI.

La patente de EE.UU. 5.222.953 describe un sistema para llevar a cabo hipertermia láser intersticial mínimamente invasiva para inducir necrosis de coagulación en masas de tejido localizadas profundamente dentro del cuerpo de un sujeto.

Cuando se realiza un tratamiento térmico intersticial de tumores cancerígenos es crucial un sistema de retroalimentación que es capaz de presentar información al usuario en relación con el progreso y resultado del tratamiento. En los dispositivos y métodos de la técnica anterior, el tratamiento se realiza a menudo sobre la base de

la experiencia recogida durante los tratamientos previos y el tiempo de sesión se establece sobre la base de este conocimiento. Como un medio secundario para el control del tratamiento, la temperatura del tejido se puede monitorizar en un número limitado de puntos de medida. En muchos casos, el tiempo de tratamiento se establece en un período más largo que el que realmente se requiere como medio fiable para la retroalimentación con respecto a cómo el tejido está respondiendo al calentamiento, no existen los "efectos de tejido". Por la misma razón el resultado deseado no se puede obtener en muchos casos ya que la distribución de temperatura no es uniforme en el área objetivo y no se puede garantizar la colocación apropiada de los sensores de temperatura. Como un sensor de temperatura sólo puede detectar la temperatura local no hay manera de comprobar si hay puntos fríos fuera del área local, siendo provocados tales puntos fríos, por ejemplo, por los vasos sanguíneos que pasan a través del tejido y se llevan el calor.

Sumario de la invención

Usando la presente invención, es posible superar por lo menos algunos de los problemas con los dispositivos de la técnica anterior para el tratamiento térmico del tejido. En un primer aspecto de los dispositivos según la presente invención, una propiedad eléctrica del tejido que varía con la temperatura se monitoriza a través de una porción del tejido que se está tratado, mientras que un sistema de retroalimentación controla el calentamiento del tejido para mantener una deseada elevada temperatura del tejido, y se determina que el tratamiento es completo cuando, a la temperatura del tejido deseada mantenida, no se detectan substancialmente cambios adicionales en la propiedad eléctrica monitorizada.

En un segundo aspecto de los dispositivos según la presente invención, estableciendo inicialmente los datos con respecto a las propiedades del tejido y combinando a continuación estos datos con las medidas de temperatura en posiciones conocidas con respecto a la fuente de calor y combinando adicionalmente esta información con la medida de la propiedad eléctrica bi- y/o tri-dimensional (es decir, la medida de la función de transferencia de tejido y/o conductividad y/o impedancia) y correlacionando los cambios reales de estas propiedades en el tejido con el cambio esperado en las propiedades del tejido basado en los datos iniciales, es posible extraer información en un espacio tridimensional con respecto al efecto tisular no reversible que es un resultado de tratamiento térmico en curso. Es subsecuentemente posible determinar el punto en el tratamiento en el que se ha obtenido el deseado efecto tisular e informar al usuario de que el tratamiento es completo y con éxito. Además, también es posible detectar cuando el tratamiento en curso no está logrando el cambio esperado en las propiedades del tejido y proporcionar una señal a un operador de que el tratamiento no está avanzando como estaba previsto.

La presente invención consigue esto proporcionando cables implantables, provistos cada uno con superficies de electrodo de medida de impedancia y medios de medida de temperatura, siendo conectables los cables a una unidad base provista de medios de generación de corriente, medios de medida para medir la propiedad eléctrica del camino eléctrico entre 2 superficies de electrodo y medios de control, estando adaptados los medios de control para usar la propiedad eléctrica y las lecturas de temperatura de los cables para determinar una propiedad dependiente de la temperatura del tejido en el que se implantan los cables. La invención se expone en el conjunto de reivindicaciones corregidas. Los aspectos de las realizaciones, ejemplos o variantes de la presente descripción, que no están dentro del alcance de las reivindicaciones, se proporcionan solo con propósito de ilustración y no forman parte de la invención.

Breve descripción de las figuras

La FIG. 1 muestra esquemáticamente una primera realización de un dispositivo térmico según la presente invención;

La FIG. 2 muestra esquemáticamente una segunda realización de un dispositivo térmico según la presente invención;

La FIG. 3 muestra esquemáticamente una primera realización de un sistema digital para medir las propiedades eléctricas de tejido;

Las Figs. 4 y 5 muestran resultados experimentales de la impedancia y la temperatura frente al tiempo durante el calentamiento y enfriamiento de tejido;

La FIG. 6 muestra datos experimentales que indican que los cambios en la conductancia de tejido son lineales tras un calentamiento lento a 46°C;

Las Figs. 7-11 muestran gráficos que muestran el efecto de la temperatura sobre la conductividad para diferentes modelos de tejido a dos frecuencias de corriente diferentes.

Descripción detallada de la invención

A continuación, se dan indicaciones con respecto a la piel de un paciente o a la superficie de un órgano o tejido, de este modo, la expresión "por encima" quiere decir fuera de la piel o fuera de la superficie de un órgano o límite de un tejido y no depende de la orientación real del paciente, órgano o tejido. Las profundidades o niveles o distancias dentro o fuera de un paciente u órgano, a menos que se indique lo contrario, se miden en la dirección perpendicular

a la piel del paciente o a la superficie de un órgano o tejido. Las distancias entre componentes se miden de borde a borde a menos que se indique lo contrario.

Una primera realización de un dispositivo térmico según la presente invención se muestra esquemáticamente en la figura. 1. El dispositivo 1 térmico comprende una unidad 3 base y una pluralidad de cables insertables. En este ejemplo, para evitar el desorden en la ilustración, el dispositivo 1 térmico se ha representado como que solo tiene dos cables 5, 7, pero en la práctica es posible que sólo se use uno de los cables, por ejemplo, para el tratamiento de pequeños volúmenes de tejido y que se usen más de 2 cables, por ejemplo, para el tratamiento de grandes volúmenes de tejido. Se pueden usar mayor número de cables si se desea reducir el tiempo de tratamiento, o si son necesarios por razones de eficiencia, por ejemplo, si la extensión máxima del tejido a tratar es más grande de la que se puede tratar de forma fiable con sólo dos cables - típicamente, cuando se usan láseres como fuente de energía, los cables se colocan separados 2-3 cm. Preferentemente cada cable 5, 7 es fácilmente separable de la unidad 3 base de manera que los cables pueden ser fácilmente reemplazados por razones de higiene cuando se va a tratar un paciente diferente. El extremo distal de cada uno de los cables 5, 7 está previsto para introducirlo a través de la piel 9 de un paciente en, o en la proximidad del tejido que se va a tratar, por ejemplo, tejido tumoral 11. Preferentemente, para permitir la colocación exacta, por lo menos la porción de cada uno de los cables previsto para ser insertado en un paciente se hace suficientemente rígido de modo que no se doble durante la inserción y uso.

La unidad 3 base puede comprender una fuente de energía unida a una pluralidad de cables, pero preferentemente comprende una pluralidad de fuentes de energía. En esta realización una fuente de energía en forma de un láser de infrarrojo 13, 15 se proporciona para cada cable 5, 7, de modo que en este ejemplo la unidad 3 base comprende 2 láseres, siendo controlable individualmente la salida de cada láser 13, 15. Preferentemente cada uno de dichos láseres 13, 15 tiene un nivel máximo de potencia de salida óptica en la región de 1-50 vatios. Los láseres preferentemente proporcionan energía de luz de una longitud de onda que es absorbida eficientemente por el tejido animal para calentar dicho tejido. Preferentemente, los láseres operan en el intervalo de longitud de onda de 700 a 1300 nm, más preferentemente a 805 o 1064 nm. Preferentemente, cada fuente es un láser de semiconductor de estado sólido ya que estos tienen pequeñas dimensiones y alta eficacia. Alternativamente, cada fuente de energía podría ser un láser de Nd-YAG o similares, sin embargo, estos dispositivos tienen la desventaja de ser menos eficientes y más grandes que los láseres de semiconductor. Preferentemente, la potencia de salida óptica de cada láser se puede controlar independientemente por un sistema de control tal como un microprocesador o microordenador 17, dispuesto en la unidad 3 base, y provisto de apropiado hardware y software de funcionamiento. Preferentemente la unidad 3 base está provista de medios de entrada para el usuario tales como por lo menos un teclado 19, ratón, pantalla táctil, tableta o similares, para permitir a un usuario controlar el funcionamiento del sistema y medios 21 de visualización tales como una pantalla, monitor, panel de luz, u otra pantalla para proporcionar información medida y/o calculada y/o procesada al usuario. Tal información puede incluir, por ejemplo, una o más de las propiedades eléctricas del tejido entre los electrodos, la posición de los cables entre sí o con respecto al tejido objetivo a tratar, y temperaturas del tejido.

La luz láser de salida de láser 13 se puede alimentar a una fibra óptica 25 que está dentro del cable 5 y se extiende hasta el extremo distal 27 del cable 5. La luz láser de salida de láser 15 se puede alimentar a una fibra óptica 29 que está dentro del cable 7 y se extiende hasta el extremo distal 35 del cable 7. Cada extremo distal 27, 35 está provisto de un elemento de calentamiento del tejido, en este ejemplo una ventana 32 resp. 34 de emisión de energía transparente a la luz láser o punta de fibra desnuda a una corta distancia, por ejemplo, entre 0 y 40 mm, de la extremidad del extremo distal 27, 35. Preferentemente, cada ventana tiene una longitud L1 de entre 1 y 15 mm. En esta realización una punta de la fibra óptica 31, resp. 33 a través del cual la luz láser se transporta al extremo distal 27, 35 se coloca en cada ventana de modo que la luz láser pueda salir del cable 5, 7, ser absorbida por, y calentar el tejido circundante. La punta de la fibra óptica puede estar en forma de una fibra desnuda, un difusor o algún otro medio para guiar la distribución de la luz láser.

Cada extremo distal 27, 35 está provisto además de superficies de electrodo distal e intermedia separadas entre sí, por ejemplo, en la forma de placas de electrodo, cables, proyecciones, depresiones o, como se muestra aquí, electrodos anulares 37, 39, resp. 41, 43 conductores. Las superficies de electrodo están hechas de medios conductores, tales como plata, platino, oro o similares y durante un tratamiento se pretende que dichos electrodos anulares estén en contacto eléctrico con el tejido. Preferentemente, la anchura de una superficie de electrodo en la dirección longitudinal de un cable puede ser de 0,1 mm a 5 mm, preferentemente de 0,5 a 2 mm, aunque también son concebibles dimensiones más grandes o más pequeñas. Opcionalmente una pasta, gel, líquido o similares conductores se pueden proporcionar a las superficies de los electrodos durante el uso para garantizar un contacto eléctrico fiable. Los electrodos anulares distales 37, 41 se pueden colocar más cerca del extremo de cada cable 5, 7 que dichas ventanas 32, 34 y están preferentemente a una distancia L2 de 0-10 mm del extremo distal de las ventanas 32, resp. 34. Los electrodos anulares intermedios 39, 43 están colocados más lejos del extremo de sus respectivos cables preferentemente a una distancia L3 de 0 a 40 mm desde el extremo proximal de la ventana 32, 34. De este modo, en esta realización de la presente invención, cada ventana 32 resp. 34 se puede colocar entre un par de electrodos anulares 37, 39 resp. 41, 43.

Tenga en cuenta que si, como se describe anteriormente, la ventana 32, 34 se coloca en el extremo del cable (es decir, 0 mm desde el extremo), entonces el par de superficies de electrodo (y cualquier superficie de electrodo adicional) se colocan más lejos del extremo que la ventana y están separadas longitudinalmente. Preferentemente,

la distancia longitudinal entre un par de electrodos anulares vecinos en un cable es menos de 55 mm, más preferentemente menos de 40 mm, por ejemplo, 6 mm o 10 mm, y preferentemente es mayor de 3 mm.

Los electrodos anulares 37, 41 están separados longitudinalmente de los electrodos anulares 39, 43 por una distancia $L1 + L2 + L3$. Mientras que $L1$, $L2$ y $L3$ para el cable 5 pueden ser los mismos que $L1$, $L2$ y $L3$ para el cable 7 y, en el caso de que se usen cables adicionales, todos los cables adicionales no es una necesidad pero para permitir un posicionamiento preciso es necesario que la distancia entre las superficies de electrodo en cada cable sea conocida.

Cada electrodo anular 37-43 está conectado por su respectivo conductor 45, 47, 49, 51 eléctrico a la salida conmutable de un generador de corriente 50 y las entradas conmutables de un circuito de medida 52 preferentemente capaz de medir una propiedad eléctrica del camino eléctrico entre cualquier par de electrodos anulares. Para ilustrar la presente invención se describe ahora una realización en la que el circuito 52 es un circuito de medida de la conductancia del tipo bien conocido en la técnica anterior que comprende un amplificador y un convertidor de analógico a digital. El uso de otros circuitos de medida que miden una o más de las propiedades de conductancia, resistencia, impedancia y capacitancia también es concebible. El generador de corriente 50 es controlable para producir corriente alterna de amplitud conocida y, preferentemente, fase conocida y, preferentemente, es conmutable entre por lo menos dos frecuencias, una baja frecuencia, por ejemplo, menos de 500 Hz o 1 kHz o 5 kHz o 10 kHz o 50 kHz o 100 kHz y una alta frecuencia, por ejemplo mayor de 200 kHz o 500 kHz o 1 MHz o 2 MHz. La posibilidad de usar diferentes frecuencias durante la medida de la conductancia permite medir la conductancia de diferentes volúmenes de tejido (y la conductividad a calcular si se conoce la longitud del camino de conducción) - una forma de tomografía. Esto es debido a que el camino de la corriente entre los electrodos depende en parte de la frecuencia usada - las corrientes de más baja frecuencia, por ejemplo 1 kHz, siguen caminos curvos entre los electrodos mientras que las frecuencias más altas, por ejemplo, 100 kHz, siguen caminos más directos. El generador de corriente 50 y el circuito 52 de medida de la conductancia son controlables por el sistema de control 17 de modo que, preferentemente, es posible medir la conductancia entre cualquier par de electrodos anulares 37-43, 71-81 y a cualquier frecuencia deseada. Esto se puede conseguir, por ejemplo, usando medios de almacenamiento digital y un convertidor 56 de digital a analógico. Un ejemplo de tal sistema digital para la medida de las propiedades eléctricas del tejido, mostrado esquemáticamente en la figura. 3, podría comprender medios de almacenamiento digital en la forma de memoria 54 digital que contiene un bucle de señal que produce una señal cíclica que barre desde una baja frecuencia (por ejemplo, 500 Hz) hasta una alta frecuencia (por ejemplo, 200 kHz) durante un período de unos pocos segundos, por ejemplo, 5 segundos o 10 segundos y luego se repite. Esta señal se transmite a un convertidor 56 de digital a analógico conectable por un multiplexor 58 a cualquier par de electrodos anulares - tales electrodos anulares podrían estar en el mismo cable o en diferentes cables. Las propiedades eléctricas resultantes del tejido entre este par de electrodos anulares son entonces analizadas y convertidas en una señal digital por el acondicionador 60 de señales y se registran los valores de las propiedades en la memoria 54 frente a la señal que los causó. Como se muestra en la figura. 3, estas señales registradas se pueden usar para producir una representación 62, 64, 66 de la función de transferencia en el dominio de frecuencia del tejido en el que están los electrodos. Cada tipo de tejido tiene una cierta función de transferencia en función de la densidad, tamaño de celda, vascularidad, etc. Las propiedades eléctricas por ejemplo, la conductancia o impedancia o la función de transferencia del tejido cambiarán durante el tratamiento térmico cuando cambian las propiedades físicas del tejido y de este modo la función de transferencia en el dominio de frecuencia del tejido cambiará cuando cambia el tejido. La referencia 62 muestra una representación hipotética en el dominio de frecuencia del tejido en un primer estado, por ejemplo, antes del tratamiento térmico y la referencia 64 muestra una representación hipotética del mismo tejido durante una etapa en el tratamiento térmico del tejido en la que la temperatura del tejido es mayor que la del tejido en el primer estado. La referencia 66 muestra una representación hipotética en el dominio de frecuencia del mismo tejido después de que ha sido matado por tratamiento térmico.

Un sistema digital mejorado para medir las propiedades eléctricas del tejido podría tener dos canales de señal. El primer canal que tiene un bucle de señal del tipo mencionado anteriormente y el segundo canal que contiene una señal de sincronización que se usa para sincronizar la medida y para mejorar la resolución en el tiempo. La señal de sincronización puede estar organizada como un pulso de sincronización por barrido (en combinación con un sistema de controlador que asegura que las siguientes muestras están sincronizadas correctamente) o un pulso para cada punto de muestreo. La solución es muy simple y a pesar de esto permitirá medidas muy complejas. Una señal de barrido digitalizado, por ejemplo de 500 Hz o 1 kHz a 100 kHz o 2 MHz o ruido blanco o ruido rosa o similares que tiene un cierto patrón se almacena en el dispositivo de memoria digital. Los datos digitales se alimentan a un convertidor de digital a analógico de dos canales en el que el canal 1 contiene la señal de barrido y el canal 2 contiene una señal de sincronización. La señal de barrido se alimenta a un amplificador, por ejemplo un amplificador de ganancia variable que puede ser controlado desde el sistema de control para ajustar la amplitud al nivel deseado. La señal del amplificador se alimenta a un dispositivo de multiplexado que permite que se alimente la señal a cualquiera de los pares de electrodos seleccionados. Un circuito amplificador mide el voltaje aplicado y la corriente y la fase resultantes. Una resistencia se conecta en serie con el camino de la señal para permitir la medida de la corriente. Un convertidor de analógico a digital y circuito de sincronización muestrea la señal en tiempos sincronizado por medio de la señal de sincronización con el patrón de barrido alimentado a los electrodos. Las señales digitalizadas se almacenan en la memoria junto con la información de sincronización. La información almacenada se puede alimentar al sistema de control que, preferentemente, está adaptado para realizar el

procesamiento de la señal, por ejemplo, un promedio de las señales repetidas, que mejorará la calidad de la señal.

A continuación el símbolo "Z" se usa para referirse a las propiedades eléctricas medidas del tejido a través del cual se conduce la electricidad entre dos electrodos de detección. Si se toman medidas en una sola frecuencia, entonces Z podría ser la conductancia o la impedancia del tejido. Si se toman medidas a más de una frecuencia, entonces Z sería una función de transferencia del tejido. Es posible determinar una función de transferencia de varias maneras, por ejemplo, usando un número para frecuencias (como se describe anteriormente), escaneo, ruido blanco o rosa o similares en combinación con FT o FFT ((Transformada de Fourier)(Rápida)). En la siguiente descripción, el dispositivo y los métodos de su uso se ilustrarán por medio de ejemplos en los que se mide la conductancia del tejido, pero se entiende que la invención es aplicable también a dispositivos y métodos en los que se mide la impedancia y/o una función de transferencia del tejido.

Normalmente, la conductancia del tejido se incrementa con el calentamiento y este aumento es substancial y completamente reversible al enfriar de nuevo a 37°C. Si el tejido se calienta solamente a aproximadamente 5-6°C por encima de su temperatura normal (en el que 37°C es la temperatura normal para el tejido humano). El calentamiento adicional, por ejemplo a 9°C por encima de la temperatura normal, provocará la muerte celular (sin provocar que las células revienten), que provoca algunos cambios irreversibles en la conductancia junto con algunos cambios reversibles en la conductancia - es decir, la conductancia del tejido muerto cuando se enfría de nuevo a 37°C no es la misma que su conductancia a 37°C antes de que se calentó.

Por lo menos cada electrodo anular distal e intermedio 37-43 está preferentemente provisto de su propio sensor térmico tal como un termistor 55, 57, 59, 61, de modo que se puede medir la temperatura en la proximidad del electrodo anular. También es concebible proporcionar otros electrodos anulares con sus propios sensores térmicos. Uniendo el sensor térmico a una superficie de electrodo o construyéndolo dentro de la superficie del electrodo se puede determinar de forma fiable la temperatura local a la que se están realizando medidas de conductancia. Como alternativa se puede proporcionar un sensor térmico adyacente a una superficie de electrodo.

Cada termistor 55-61 está conectado por su respectivo par de conductores eléctricos 63, 65, 67, 69 a un circuito 71 de control del sistema 17 de control que permite que el sistema 17 de control determine la temperatura de cada termistor 55-61. El circuito 71 de control puede, por ejemplo, comprender un circuito de puente de Wheatstone convencional de tipo bien conocido que es útil para medir la temperatura cuando se usa en conexión con termistores.

Una pluralidad de superficies de electrodo sensor de profundidad, por ejemplo, en la forma de placas de electrodo, cables, proyecciones, depresiones o, como se muestra aquí, tales como electrodos anulares 71, 73, 75 resp. 77, 79, 81 conductores se colocan en cada cable 5, 7. Los electrodos anulares están hechos de medios conductores, tal como plata, platino, oro o similares. Preferentemente, la anchura de un electrodo anular en la dirección longitudinal de un cable puede ser de 0,1 mm a 5 mm, preferentemente de 0,5 a 2 mm, aunque son también concebibles dimensiones más grandes o más pequeñas. Opcionalmente una pasta, gel, líquido o similares conductoras se pueden proporcionar a las superficies de electrodo durante el uso para garantizar un contacto eléctrico fiable. Los primeros anillos sensores de profundidad 71, 77 se colocan a una distancia predeterminada de los respectivos electrodos anulares intermedios 39, 43, por ejemplo, a una distancia de entre 5-15 mm, por ejemplo, 5 mm o 10 mm o 15 mm, de los electrodos anulares intermedios 39, 43 en la dirección hacia el extremo próximo del cable. Los segundos anillos sensores de profundidad 73, 79 se colocan a una distancia más lejos del extremo distal, por ejemplo, a una distancia de entre 5-15 mm, por ejemplo, 5 mm o 10 mm o 15 mm, de los primeros anillos sensores de profundidad 71, 77. Similarmente los terceros anillos sensores de profundidad 75, 81 y cualquier electrodo anular sensor de profundidad adicional (no mostrado) se colocan más allá de los extremos distales y preferentemente con la misma separación de entre 5-15 mm, por ejemplo, 5 mm o 10 mm o 15 mm, desde el electrodo anular sensor de profundidad adyacente. No se requiere que la distancia entre los anillos sea la misma sino que la distancia entre los anillos en cada cable tiene que ser conocida o estandarizada para permitir un posicionamiento preciso por triangulación. La distancia real entre las superficies de electrodo sensor de profundidad se puede seleccionar dependiendo de la exactitud de medida de profundidad requerida. Cuanto más cerca entre si estén las superficies, entonces más precisas serán las medidas de profundidad.

Se puede proporcionar opcionalmente uno o más cables con memoria 78 legible y la información referente a las posiciones de la superficie del electrodo sobre el cable se pueden almacenar en la memoria del cable. Preferentemente, esta información se introduce en la memoria por el fabricante del cable. Durante el uso de tal cable la unidad de control puede extraer la información referente a las posiciones de los electrodos del cable y usarla en cálculos de triangulación. Preferentemente, la memoria es resistente a los rayos X y la radiación gamma para permitir la esterilización de los cables. Preferentemente, la memoria es una memoria de acceso aleatorio ferromagnética (FRAM). En el caso de que se usen cables sin información contenida en la memoria sobre las posiciones de los electrodos o la memoria no es accesible por la unidad de control, preferentemente se proporcionan medios para la introducción por el usuario de dicha información en la unidad de control.

Cada electrodo anular 75, 81 sensor de profundidad está conectado por un conductor (no mostrado para mayor claridad de la ilustración) a la salida conmutable del generador 50 de corriente y las entradas conmutables del circuito 52 de medida de conductancia. Preferentemente, el circuito 52 de medida de conductancia está dispuesto

para ser capaz de medir la conductancia entre cualquier par de electrodos anulares distales, intermedios o sensores de profundidad a cualquier frecuencia deseada, por ejemplo, frecuencias entre 500 Hz y 2 MHz.

El dispositivo 1 térmico está previsto para tratar térmicamente tejido, especialmente tejidos enfermos, por ejemplo, un tumor. Para hacer esto, el cable o cables que se usarán para calentar el tejido tienen que ser colocados con precisión tanto con respecto al tejido enfermo, por ejemplo, las células de un tumor que han de ser eliminadas como, en el caso en el que se usan dos o más cables, también con respecto unos de otros. En una primera ilustración de un método para situar cables, se pretende que por lo menos la ventana 32, 34, y el electrodo anular distal y el electrodo anular intermedio 37, 39, 41, 43 (y sus respectivos sensores térmicos 55, 57, 59, 61) de cada uno de los dos cables se va a colocar dentro de un tumor 11. En algunos casos, los cables están previstos para ser situados de tal manera que la ventana 32, 34, y el electrodo anular distal y el electrodo anular intermedio de cada cable estén fuera de la tumor - esto se ilustra en la figura 1 por un tumor 11' mostrado en líneas discontinuas. La posición del tumor en relación con otras características del cuerpo de los pacientes se supone que se conoce, por ejemplo, a partir de la obtención de imágenes realizada con anterioridad o simultáneamente. Uno o más cables 5, 7 están situados en la piel del paciente inmediatamente por encima del tumor y se introducen a través de la piel 9 y tejido 10 sano del paciente hacia el tumor. Dado que la posición exacta y/o tamaño del tumor pueden haber cambiado desde que se realizó la obtención de imágenes y puede ser difícil o imposible determinar los límites del tumor con métodos de obtención de imágenes, es útil determinar cuando las ventanas 32, 34, y si la extensión del tumor lo permite, los extremos distales 27, 35 y los electrodos anulares distal e intermedio 37, 39, 41, 43 están dentro del tumor 11. La posición relativa de los electrodos anulares (y por consiguiente los cables a los que están unidos) se puede determinar midiendo la conductancia entre pares de electrodos anulares. Normalmente, la conductividad y la función de transferencia del tejido tumoral son diferentes de las del tejido sano. Durante la inserción de un cable, por ejemplo, el cable 5, se monitoriza la conductancia entre los electrodos anulares distal e intermedio 35 y 37. El cable 5 está situado por encima del tumor 11 y se inserta a través de la piel hacia el tumor 11. El electrodo anular distal 37 entra en el cuerpo del paciente primero y a continuación es seguido por el electrodo anular intermedio 39. No fluiría corriente entre el electrodo anular distal 37 y el electrodo anular intermedio 39 hasta que el electrodo anular intermedio 39 entre en contacto con el tejido, momento en el que se medirá un cierto valor de la conductancia entre los electrodos anulares 37 y 39. A continuación, se puede monitorizar la conductancia entre el electrodo anular intermedio y el primer electrodo anular 71 sensor de profundidad. No fluiría corriente entre ellos hasta que el primer electrodo anular 71 sensor de profundidad entra en contacto con la piel del paciente. A medida que el cable se introduce más en el paciente, el segundo, tercer y cualquier otro electrodo anular sensor de profundidad entrarán en contacto con el tejido del paciente y se puede determinar la profundidad del cable en el paciente a partir del que pares de electrodos anulares tienen una conductancia que indica que han entrado en el paciente. De este modo, si el cable está previsto para ser insertado de modo que el extremo distal se desea que esté 40 mm por debajo de la piel del paciente, y hay un electrodo anular sensor de profundidad, situado a 30 mm del extremo distal y un electrodo adicional de medida de profundidad situado a 40 mm del extremo distal, entonces, suponiendo que el cable ha sido insertado perpendicularmente a la piel del paciente, la profundidad del extremo distal será de 40 mm por debajo de la piel del paciente cuando el electrodo adicional de medida de profundidad colocado a 40 mm del extremo distal entre en contacto con la piel y comienza a fluir corriente, preferentemente corriente alterna, entre el electrodo anular sensor de profundidad, situado 30 mm desde el extremo distal y el electrodo adicional de medida de profundidad situado a 40 mm del extremo distal.

Durante la inserción del cable, se puede monitorizar la conductancia entre algunas o todas las permutaciones de combinaciones de pares de electrodos anulares. Esto se puede usar para ver si las propiedades eléctricas de los tejidos a través de los cuales está pasando el cable son las mismas. Normalmente el tejido sano tiene una conductividad diferente a la del tejido tumoral. En esos casos, monitorizando los cambios en la conductancia a medida que el cable está siendo insertado en el tejido, es posible determinar los cambios en la conductividad y por consiguiente detectar cuando el cable ha entrado, o está cerca del tejido tumoral. Por ejemplo, durante la inserción del cable la conductancia medida entre el electrodo anular distal y el electrodo anular intermedio se monitoriza o analiza después de que ambos electrodos anulares han entrado en el tejido sano. La conductancia sigue siendo substancialmente la misma hasta que el electrodo 37 distal entra en el tumor, o está en la vecindad inmediata del tumor, momento en el que la conductividad puede cambiar. Si cambia, entonces continuará cambiando hasta que el electrodo anular 39 intermedio se aproxime mucho o entre en el tumor (suponiendo que el tumor es lo suficientemente profundo como para contener electrodos anulares tanto distal como intermedio). Con tal de que los dos electrodos anulares 37, 39 distal e intermedio permanezcan en el área del tumor el movimiento adicional del cable no debe dar como resultado ningún cambio significativo de conductancia entre los electrodos anulares 37 y 39. Si la conductancia cambia de forma inesperada, entonces esto podría ser una señal de que hay un problema, por ejemplo, que el electrodo anular distal ha salido del campo del tumor, o entrado en un vaso sanguíneo dentro del tumor o hay un mal funcionamiento, y sería necesario tomar las medidas apropiadas, tales como la recolocación de un cable o la substitución de un cable.

Una vez que el cable 5 está a la profundidad requerida dentro del tumor y si se va a usar más de 1 cable en el tratamiento entonces se puede seguir el mismo procedimiento con el cable 7 y cualquier otro cable. Preferentemente durante la inserción del cable 7 (ayuda superior al colocar el cable) y/o una vez que el cable 7 ha entrado en el tumor (para determinar su posición con respecto a otros cables) la distancia entre los electrodos anulares en los cables implantados se puede medir por triangulación - es decir midiendo la conductancia o función de transferencia entre

pares de electrodos anulares en diferentes cables y usando esto para calcular la distancia entre cada par de electrodos. Las lecturas entre pares de superficies de electrodo se pueden procesar para determinar la posición de los cables, tanto con respecto al tumor (suponiendo que se conoce su posición) como con respecto a cualquier otro cable. Cuando se conoce la distancia L2 entre los electrodos anulares 37, 39 y 41, es posible determinar las propiedades eléctricas del tejido tumoral, preferentemente midiendo su conductancia por lo menos a dos frecuencias para determinar su función de transferencia. La distancia entre el electrodo anular 37 en el cable 5 y el electrodo anular 41 en el cable 7 se puede determinar midiendo la conductancia y/o función de transferencia Z (37-41) entre este par de anillos. La distancia entre el electrodo anular 39 en el conductor 5 y el electrodo anular 43 en el cable 7 se puede determinar midiendo la conductancia y/o función de transferencia Z (39-43) entre este par de anillos. Si Z (37-41) y Z (39-43) son las mismas, entonces el electrodo anular 37 y el electrodo anular 41 están separados la misma distancia que el electrodo anular 39 lo está del electrodo anular 43. Esta distancia se puede calcular dividiendo los valores de estas propiedades eléctricas (conductancia y/o función de transferencia) entre las propiedades eléctricas previamente determinadas por la distancia conocida entre los electrodos distal e intermedio en el mismo cable. Para determinar si los extremos 27, 335 distales de los cables 5 y 7 están a la misma profundidad en el paciente se pueden medir las conductividades y/o funciones de transferencia entre los pares diagonalmente opuestos de los electrodos anulares, es decir, las conductividades y/o funciones de transferencia Z (37-43) y Z (39-41). Si estas son las mismas, entonces la distancia diagonal entre los electrodos anulares 37 y 43 es la misma que la distancia diagonal entre los electrodos anulares 39 y 41. Si las medidas muestran que Z (37-41) y Z (39-43) son las mismas y también que Z (37-43) y Z (39-41) son las mismas, entonces se puede suponer que el cable 5 y 7 son paralelos y tienen sus extremos distales a la misma profundidad. Si Z (37-41) y Z (39-43) no son las mismas y/o Z (37-43) y Z (39-41) no son las mismas, entonces es posible calcular la posición relativa de los cables entre sí, es decir, lo separados que están, si están inclinados unos con respecto a otros, y si es así, a que ángulo(s). Preferentemente, tales cálculos se realizan a intervalos regulares durante la inserción de los cables. Dichos intervalos son preferentemente menos de 10 segundos, más preferentemente menos de 2 segundos y lo más preferentemente menos de 1 segundo, permitiendo por ello la monitorización en tiempo real de la posición de los electrodos de modo que al operario que implanta los cables se le puede dar información precisa y puntual sobre la posición de los cables a medida que están siendo implantados. Por supuesto no siempre se pretende que los cables deben ser paralelos o estar a la misma profundidad, ya que sus posiciones previstas son dictadas por la forma, probablemente irregular, del tumor a tratar. Usando el principio de triangulación como se describe anteriormente, es posible verificar si los cables tienen la posición prevista entre sí y, preferentemente, respecto al tumor.

Es concebible que las señales recogidas y los datos resultantes que incluyen, pero no están limitadas a, las distancias y ángulos calculados entre cables, fase de señal, voltaje y/o amplitudes de corriente, propiedades del tejido tales como impedancia, conductancia y efecto de la temperatura sobre el tejido se podrían presentar a un operador a través de la interfase del operador. Si se usan varios cables y se puede seleccionar cualquier par de electrodos se pueden seleccionar un gran número de diferentes caminos de corriente. Usando el resultado obtenido para los diferentes caminos se puede calcular una imagen tomográfica bi- o tri-dimensional basada en los resultados. Además se pueden usar dos electrodos para alimentar corriente a través del tejido y se pueden usar los restantes electrodos para monitorizar los voltajes resultantes. Esto se puede usar para mejorar adicionalmente la resolución de la imagen tanto en calidad de resolución espacial como en precisión. La información se podría presentar en forma numérica, en forma gráfica y/o en forma de mapa tomográfico calculado en dos o tres dimensiones. La elección de presentación puede depender del número de caminos de corriente usados para informar al usuario acerca del estado actual del tejido y del progreso del procedimiento en curso. Usando un ordenador suficientemente rápido y software apropiado la información se podría presentar en tiempo real, es decir, las señales recogidas se procesan y se presenta la información actualizada al operador en un corto periodo de tiempo que varía de menos de un segundo a 20 segundos.

Una segunda realización de un dispositivo térmico según la presente invención se muestra esquemáticamente en la Fig. 2. En esta realización de un dispositivo según la presente invención la profundidad de cada cable dentro de un paciente se determina con la ayuda de electrodos móviles. Cada cable 205, 207 está provisto de un manguito 281, 283 móvil a través del cual pasa el extremo distal del cable respectivo. Los manguitos 281, 283 están sujetos en su sitio sobre sus respectivos manguitos por medios de sujeción tales como un tornillo 285, 287 de sujeción. El extremo distal de cada manguito 281, 283 está provisto de un electrodo 289, 291 montado en el manguito que se desea que esté en contacto con la piel del paciente o el tejido que se está tratando durante el tratamiento. Cada cable 205, 207 está provisto de una escala 293, 295 graduada que se puede usar para obtener una lectura de la distancia a la que está el electrodo 289, 291 montado en el manguito del centro de la ventana del cable. Antes de la inserción de cada cable 205, 207 dentro del paciente, se determinan las profundidades de trabajo del cable, por ejemplo, escaneando para determinar la profundidad del tejido tratado y la profundidad apropiada a la que está colocado cada cable. La profundidad apropiada se puede determinar, por ejemplo, como la profundidad a la que debe estar el centro de la ventana de la piel del paciente o, como segundo ejemplo, como la profundidad a la que debe estar el centro de la ventana dentro de un órgano, siendo medida la profundidad desde la superficie del órgano.

En un método ilustrativo para usar el dispositivo según la segunda realización de la presente invención cuando es conocida la profundidad a la que debe estar la ventana de la piel, cada cable 205, 207 se hace pasar a través de un manguito 281, 283 respectivo hasta que un punto de referencia del manguito, por ejemplo, su borde superior, 297, 299 está adyacente a la marca sobre la escala que corresponde a la profundidad de trabajo deseada. El manguito se

sujeta entonces en esa posición. Por ejemplo, si el centro de la ventana se supone que está a 15 mm por debajo de la piel del paciente entonces el manguito se sujeta con su punto de referencia adyacente a la marca de 15 mm de la escala de modo que el electrodo montado en el manguito está situado a 15 mm del centro de la ventana. El valor de la función de transferencia del tejido medida entre el electrodo montado en el manguito y un electrodo anular, por ejemplo, el electrodo anular 37 en el mismo cable será infinito cuando no hay contacto eléctrico entre ellos. El cable se puede insertar en el paciente hasta que el electrodo 289 montado en el manguito entra en contacto con la piel del paciente momento en el que el cable 205 está a la profundidad de trabajo deseada. Este momento se puede determinar a partir del cambio abrupto en la señal de la función de transferencia que ocurre cuando se establece el contacto eléctrico entre, por ejemplo, el electrodo anular 37 y el electrodo montado en el manguito. Los cables segundo y subsecuentes se pueden colocar del mismo modo. La correcta colocación de los cables 205, 207 entre sí y/o la determinación de sus posiciones reales se puede conseguir por triangulación como se describe anteriormente con referencia a la primera realización de la invención.

En un método ilustrativo para usar el dispositivo según la segunda realización de la presente invención cuando la profundidad a la que debe estar la ventana de la superficie de un órgano, por ejemplo, la superficie del hígado, es conocida, cada cable 205, 207 se hace pasar a través de un manguito 281, 283 respectivo hasta que un punto de referencia del manguito, por ejemplo, su borde superior 297, 299 está adyacente a la marca sobre la escala que corresponde a la profundidad de trabajo deseada, es decir, la distancia entre la superficie del órgano y la ventana. El manguito se sujeta a continuación en esta posición. Por ejemplo, si el centro de la ventana se supone que está 20 mm por debajo de la superficie del órgano del paciente entonces el manguito se sujeta con su punto de referencia adyacente a la marca de 20 mm de la escala de modo que el electrodo montado en el manguito está situado a 20 mm del centro de la ventana. El valor de la función de transferencia del tejido medido entre el electrodo montado en el manguito y un electrodo anular, por ejemplo, el electrodo anular 37 en el mismo cable será infinito cuando no hay contacto eléctrico entre ellos. El cable se puede colocar por encima del órgano e insertarse dentro del paciente. Durante la inserción dentro del paciente la función de transferencia y/o la conductancia entre los electrodos distal e intermedio se puede medir para determinar la conductancia y/o la función de transferencia para los tejidos a través de los que pasa el cable. Los valores para estos tejidos y órganos se pueden comparar a continuación con los valores obtenidos entre el electrodo intermedio y el electrodo montado en el manguito para identificar el momento en el que el electrodo montado 289 en el manguito entra en contacto con la superficie del órgano a tratar – momento en el que el cable 205 está a la profundidad de trabajo deseada. En otras palabras, este momento se puede determinar a partir del cambio abrupto de la señal de conductancia y/o función de transferencia que ocurre cuando se establece el contacto eléctrico entre el electrodo intermedio y el electrodo montado en el manguito. Los cables segundo y subsecuentes se pueden colocar del mismo modo. La colocación correcta de los cables 205, 207 entre sí y/o la determinación de sus posiciones reales se pueden conseguir por triangulación como se describe anteriormente con referencia a la primera realización de la invención.

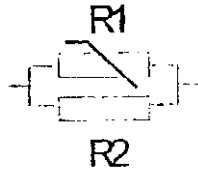
En un método ilustrativo para usar el dispositivo según la segunda realización de la presente invención cuando es conocida la profundidad a la que debe estar la ventana de la superficie de un órgano, cada cable 205, 207 se hace pasar a través de un manguito 281, 283 respectivo hasta que un punto de referencia del manguito, por ejemplo, su borde superior 297, 299 está adyacente a la marca sobre la escala que corresponde a la profundidad de trabajo deseada. El manguito se sujeta a continuación en esta posición. Por ejemplo, si el centro de la ventana se supone que está 10 mm por debajo de la superficie del órgano, por ejemplo, el hígado, entonces el manguito se sujeta con su punto de referencia adyacente a la marca de 10 mm de la escala de modo que el electrodo montado en el manguito está situado a 10 mm del centro de la ventana. El cable se puede insertar dentro del paciente y monitorizar la función de transferencia entre los electrodos anulares. Cuando los dos electrodos anulares entran en el tejido sano del órgano que se está tratando entonces se debe registrar un valor constante de la función de transferencia para el tejido sano entre ellos hasta que el electrodo anular distal entra en el tejido enfermo, por ejemplo, tejido tumoral, que tiene una función de transferencia diferente, momento en el que el valor de la función de transferencia medida cambiará constantemente hasta que el electrodo intermedio y el electrodo distal están ambos en el mismo tipo de tejido enfermo. La función de transferencia de este tejido se puede registrar y se puede monitorizar ahora el valor de la función de transferencia entre el electrodo del manguito y el electrodo intermedio. Cuando el electrodo 289 montado en el manguito entra en contacto con el tejido enfermo el valor de la función de transferencia que se está midiendo entre el electrodo montado en el manguito y el electrodo intermedio corresponderá al del tejido enfermo y se puede inferir que el electrodo montado en el manguito acaba de entrar en el tejido enfermo y la ventana está a la profundidad de trabajo correcta. Los cables segundo y subsecuentes se pueden colocar del mismo modo. La colocación correcta de los cables 205, 207 entre sí y/o la determinación de sus posiciones reales se pueden conseguir por triangulación como se describe anteriormente con referencia a la primera realización de la invención.

Una vez que los cables se han colocado correctamente en el tejido enfermo, se puede realizar el tratamiento del tejido.

Teóricamente, si el tejido fuera solo afectado reversiblemente por la temperatura incluso cuando se calienta a 46°C el tejido se podría calentar a 46°C y se obtendrían respuestas de temperatura similares a las mostradas en la fig. 7 (temperatura y conductancia frente al tiempo cuando se mide la conductancia a 44 kHz) y la fig. 8 (temperatura y conductancia frente al tiempo cuando se mide la conductancia a 1 MHz). Estos modelos muestran tal tejido teórico siendo calentado de alrededor de 2 minutos a alrededor de 32 minutos a una deseada temperatura de 46°C con un

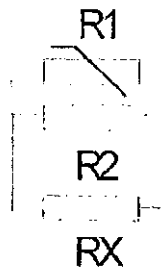
control de retroalimentación ligeramente imperfecto de modo que la temperatura real oscila por encima y por debajo de la temperatura deseada. El calentamiento se termina después de 32 minutos. Se deja enfriar el tejido y el modelo muestra que la conductancia a 37°C después de este calentamiento prolongado es la misma que la conductancia a 37°C antes del calentamiento. Un esquema eléctrico equivalente que se comporta como tejido según este modelo teórico es muy complejo dado que tiene una dependencia de la frecuencia y del coeficiente térmico. De este modo consiste en condensadores, bobinas, resistencias y termistores conectados en serie y en paralelo. Sin embargo cuando se mira a una frecuencia específica, los componentes dependientes de la frecuencia se pueden retirar y se puede usar un circuito equivalente muy simplificado.

Este tejido que no es afectado por el calor se puede modelar como:



La figura anterior describe la resistencia de un trozo de tejido a una cierta frecuencia y en una ventana de temperatura limitada. Tiene una resistencia de partida (principalmente R2) y una dependencia de la temperatura (resistencia variable R1) con un coeficiente de temperatura negativo (es decir, comparable al de un termistor de coeficiente de temperatura negativo (NTC)). De este modo cuando se incrementa la temperatura se elevará la conductividad (es decir, la resistencia/impedancia resultante descende).

Sin embargo en tejido real, cuando se expone al calor, por encima de una cierta temperatura ocurren cambios irreversibles de las propiedades del tejido. La conductividad se desviará de un modo que no se puede explicar en el anterior esquema simplificado. Un modelo para este tejido real es el siguiente:



En esta figura se ha añadido RX. RX es la influencia irreversible (el "efecto del tejido") de un tratamiento térmico a una cierta temperatura durante un cierto tiempo.

Conductividad normal = Conductividad de partida + (T_{coef} * elevación de temp) + integrada (Constante del efecto del tejido * (elevación de Temp * tiempo))

O (a 44 KHz para tejido tumoral EMT6)

$$3,5 + (0,038 * (T_{\text{act}} - 37)) + \int_{t_0}^{t_n} T_{\text{eff}} * (T_{\text{act}} - 37) * T_{\text{slot}}$$

Cuando T_{slot} es un intervalo de tiempo en el que se toma una medida.

Adaptar este modelo para que tenga las características del tejido tumoral EMT6 y representar la temperatura y conductancia frente al tiempo, suponiendo que tarda 30 minutos calentar a 46°C todo el tejido en el camino de conductancia que se está midiendo y por ello ser afectado total e irreversiblemente por la elevada temperatura, daría curvas similares a las mostradas en la fig. 9 (temperatura y conductancia frente a tiempo cuando se mide la conductancia a 44 kHz) y fig. 10 y fig. 11 (temperatura y conductancia frente a tiempo cuando se mide la conductancia a 1 MHz), en las que la línea "comportamiento normal" se refiere al tejido real y "comportamiento esperado" se refiere a tejido teórico del tipo mostrado en las figuras 7 y 8 que no sufre cambios térmicos irreversibles. Estas curvas de tejido real muestran que en el tejido real la conductancia se eleva continuamente pero a tasas decrecientes antes de estabilizarse. La primera parte más pendiente de la curva hasta alrededor de 6,5

minutos muestra el cambio reversible de conductancia provocado por calentamiento. A continuación sigue una segunda parte menos pendiente de la curva hasta 30 minutos que representa un número creciente de células en el tejido en el camino de conductancia que se está midiendo que sufren cambios irreversibles, es decir, están siendo matadas. La tercera parte de la curva, de 30 minutos hasta que termina el calentamiento a alrededor de 33 minutos, tiene una pendiente media que es horizontal, y esto indica que todas las células en el tejido en el camino de conductancia que se están midiendo han sufrido cambios irreversibles, es decir, están muertas. En esta parte de la curva, el calentamiento continuado con control de retroalimentación no provocará ningún cambio adicional en el tejido en el camino de conductancia que se está midiendo, y la diferencia de conductancia relativa entre la conductancia medida y la conductancia esperada (esto es, la conductancia que se esperaría si el tejido no sufriera efectos térmicos irreversibles) está en un máximo. En este momento el tratamiento adicional no tendrá ningún efecto beneficioso en el área local ya que el tejido en esa región ya ha sido matado.

Un ejemplo de un dispositivo según la presente invención para el tratamiento térmico de tejido comprende medios de software y hardware, por ejemplo, un ordenador, para ejecutar el software para medir automáticamente la propiedad eléctrica de tejido dentro del que se han colocados cables conectados con el dispositivo.

El software realiza las siguientes etapas:

activar las fuentes de energía 13, 15 para proporcionar energía a los elementos 32, 34 de calentamiento del tejido. Esto provoca que el tejido en la región cerca de los elementos de calentamiento se caliente;

monitorizar la temperatura medida por los sensores 55, 57, 59, 61 térmicos y controlar el calor proporcionado a los elementos 32, 34 de calentamiento del tejido de modo que se detecta una temperatura deseada predeterminada y se mantiene en dichos sensores 55, 57, 59, 61 térmicos. Preferentemente hay un sistema de retroalimentación que previene grandes vaivenes en la temperatura medida por los sensores térmicos;

medir, almacenar y procesar el valor de una propiedad eléctrica entre pares de electrodos para determinar cambios en la propiedad eléctrica medida, en la que dichos electrodos están colocados en diferentes cables. Esto permite medir el cambio de propiedad eléctrica en el camino eléctrico entre los cables;

desactivar dichas fuentes de energía cuando, después de haber comenzado a cambiar, dicho valor de una propiedad eléctrica deja de cambiar durante un predeterminado periodo de tiempo, por ejemplo, una vez que la propiedad ha permanecido substancialmente igual durante 1 minuto o 2 minutos. La propiedad eléctrica debe cambiar continuamente a medida que el calor se extiende y se incrementa la región de tejido calentado y se mata cada vez más tejido en la región del camino eléctrico. Una vez que no se pueden detectar cambios adicionales en la propiedad eléctrica no hay necesidad de prolongar el calentamiento ya que la ausencia de cambio indica que se ha conseguido el máximo efecto posible por calentamiento en la región entre los cables, se puede terminar el calentamiento y, opcionalmente, se hace una señal para significar que ha terminado el tratamiento. Esta señal puede alertar a un operador de que ha acabado el tratamiento y se pueden retirar los cables del paciente.

En una segunda realización de un método ejemplar para determinar las propiedades de un tejido según la presente invención, una vez que los cables se han colocado correctamente en el tejido enfermo, se pueden medir los coeficientes de conductancia térmica (T_{coef}) del tejido. Los coeficientes de conductancia térmica se definen por la fórmula $T_{coef} = \Delta Z / \Delta t$, en la que t es la temperatura del tejido en grados centígrados, y Z_t es la conductancia medida a la frecuencia f .

Primero, el coeficiente de conductancia térmica reversible (rT_{coef}) del tejido se determina aplicando calor durante un corto periodo de tiempo, que es suficientemente corto tal que el tejido no se calienta a temperatura en la que tienen lugar en el tejido efectos irreversibles. Naturalmente la duración del periodo de tiempo que se puede aplicar el calor depende entre otros, de la energía suministrada por los medios de calentamiento, la distancia entre cables y las propiedades térmicas del tejido que se está calentando. Preferentemente esta fase de calentamiento se controla y monitoriza por medio de apropiado software de control, registro y proceso en los medios de control dispuestos de modo que el calentamiento se termina si los sensores térmicos adyacentes a los medios de calentamiento en el tejido registran una temperatura por encima de un valor máximo predeterminado, por ejemplo 4°C o 5°C por encima de la temperatura del tejido normal. Este valor máximo predeterminado se escoge que sea suficientemente bajo para que no haya riesgo de que ocurran efectos irreversibles en el tejido. A continuación se supone que los efectos irreversibles tienen lugar por encima de 43°C y que esas células del tejido comenzarán a sufrir muerte celular cuando se exponen a una dosis térmica mortal que es mayor de un cierto valor. Por ejemplo para células tumorales esta dosis térmica mortal se supone que corresponde a estar expuestas a una temperatura de 46°C durante 30 minutos. Las temperaturas entre 43°C y 46°C requerirían por lo tanto tiempos de exposición que son mayores de 30 minutos y temperaturas por encima de 46°C requerirían tiempos de exposición de menos de 30 minutos para iniciar la muerte celular. Usando sensores térmicos que están colocados adyacentes al elemento de calentamiento, y que por consiguiente deben sufrir la más alta elevación de temperatura es posible asegurar que ningún tejido se calienta por encima del valor máximo predeterminado. Tener los sensores térmicos unidos a las superficies de electrodo usadas para medir la propiedad eléctrica del tejido asegura que se conoce la temperatura exacta de la superficie del electrodo. Durante esta fase de calentamiento se monitorizan la temperatura y conductancia en el campo cercano (es decir, entre las superficies de electrodo y sus termistores asociados que están situados en el mismo cable. Se

- apaga el calentamiento y la temperatura y conductancia se dejan retornar al valor inicial mientras se monitorizan. Preferentemente esto se repite para asegurar que no tienen lugar en el tejido cambios irreversibles. Dado que el calentamiento es relativamente corto no se debe producir ningún efecto permanente en el tejido. El coeficiente de conductancia térmica del tejido no dañado (o reversible) se puede calcular por software en dicha unidad de control
- 5 basado en los cambios de conductancia y temperatura. Por ejemplo, usando los datos experimentales mencionados anteriormente para el tumor EMT6 in vivo, el software podría determinar que la conductividad a 44 kHz y 37°C es 3,5 mS, con un coeficiente térmico de 0,038 mS/°C, y la conductividad a 1 MHz a 37°C es 5,152 con un coeficiente térmico de 0,081 mS/°C.
- 10 Se realiza una segunda etapa en la que el calentamiento se pretende que produzca efectos irreversibles en el campo cercano, a saber la muerte del tejido enfermo, por calentamiento controlado. El software de control, registro y proceso provoca que se aplique calor al tejido a una temperatura preestablecida por encima de 42,5°C que es preferentemente por debajo de 48°C, adicional y preferentemente por debajo de 47°C y lo más preferido a 46°C. La temperatura preestablecida se escoge de modo que dará como resultado la muerte celular después de un periodo de tiempo pero no provocará que se coagulen los antígenos tumorales. Esta temperatura preestablecida se
- 15 selecciona para evitar la instantánea necrosación, carbonización, coagulación o ablación de tejido y de este modo la destrucción de los antígenos tumorales.
- Durante este calentamiento se monitorizan la conductancia y la temperatura del tejido del campo cercano, por ejemplo a intervalos de 10 segundos. Se continúa el calentamiento hasta que no ocurren cambios adicionales de conductividad en los caminos del campo cercano, es decir, el gradiente medio de conductancia frente al tiempo es
- 20 cero. Cuando el gradiente de conductancia es substancialmente cero, es decir, el valor de la conductancia ha llegado a un valor substancialmente constante, entonces el cambio del tejido es permanente y el calentamiento continuado no tendrá ningún efecto adicional sobre el tejido en el camino que se está midiendo. Se puede determinar entonces el efecto térmico irreversible sobre la conductancia del tejido (el "efecto del tejido").
- 25 Cuando es tiempo de tratar el tejido enfermo, el dispositivo se puede programar para medir la conductancia del campo lejano, es decir, la conductancia entre cables adyacentes, tanto entre superficies de electrodo a la misma profundidad en el tejido, es decir, en línea recta a través del tejido, como entre superficies de electrodo a diferentes profundidades en el tejido, es decir, diagonalmente, mientras se está calentando el tejido.
- 30 Cuando proporcionalmente se ha medido el mismo efecto irreversible en el tejido en todos estos caminos de conductancia de campo lejano (es decir, el cambio de conductancia que es proporcional a la longitud de cada camino eléctrico medido) entonces esto quiere decir que el tejido en todos los caminos de conductancia entre los cables se ha calentado a la temperatura en la que debe haber ocurrido la muerte celular. Esto quiere decir que el tratamiento térmico es completo y se puede terminar. Preferentemente esto se señala a un operador por medio de una señal visual o audible tal como, pero no limitada a, un mensaje de pantalla, una lámpara señalizadora, un timbre, una campana o similares.
- 35 Aunque la invención se ha ilustrado por medio de dispositivos y ejemplos de métodos en los que se mide la conductancia o una función de transferencia y se analizan las medidas resultantes, también es concebible modificar los dispositivos y métodos según la presente invención para usar medidas relacionadas con la impedancia y/o capacitancia en su lugar.
- 40 Aunque la invención se ha ilustrado con ejemplos en los que un elemento (por ejemplo, una ventana transparente de luz láser) de calentamiento en un cable se desea que esté colocado a una profundidad dentro de un tejido, por ejemplo, un tumor, que se está tratando, es también concebible modificar los dispositivos y métodos según la presente invención de modo que el elemento de calentamiento esté colocado en o cerca del límite del tumor – por ejemplo, cerca pero fuera del tumor.
- 45 Aunque la presente invención se ha ilustrado con ejemplos de métodos y dispositivos en los que dos o más cables se implantan en un paciente, es concebible en una realización adicional de la presente invención que los dispositivos se pueden adaptar para su uso con un solo cable.
- 50 Aunque la presente invención se ha ilustrado con ejemplos de métodos y dispositivos en los que un cable comprende dos o más superficies de electrodo y dos o más sensores térmicos, es concebible en una realización adicional de la presente invención usar un cable que comprende solo una superficie de electrodo y/o solo un sensor térmico.
- 55 Es concebible en una realización adicional de la presente invención proporcionar una unidad base con una pluralidad de cables, uno de los cuales solo está provisto de un electrodo móvil. En este caso este cable se coloca preferentemente primero y se usa a continuación como cable de referencia frente al que se puede determinar la posición de los cables implantados adicionalmente.
- Aunque la invención se ha ilustrado por medio de ejemplos y realizaciones en las que se colocan sensores térmicos en superficies de electrodo, también es concebible colocarlos dentro de dichas superficies o a una corta distancia de ellas. Sin embargo la ventaja de que las medidas de conductancia y/o de funciones de transferencia se pueden correlacionar con precisión con la temperatura del tejido que rodea los electrodos disminuirá a medida que la

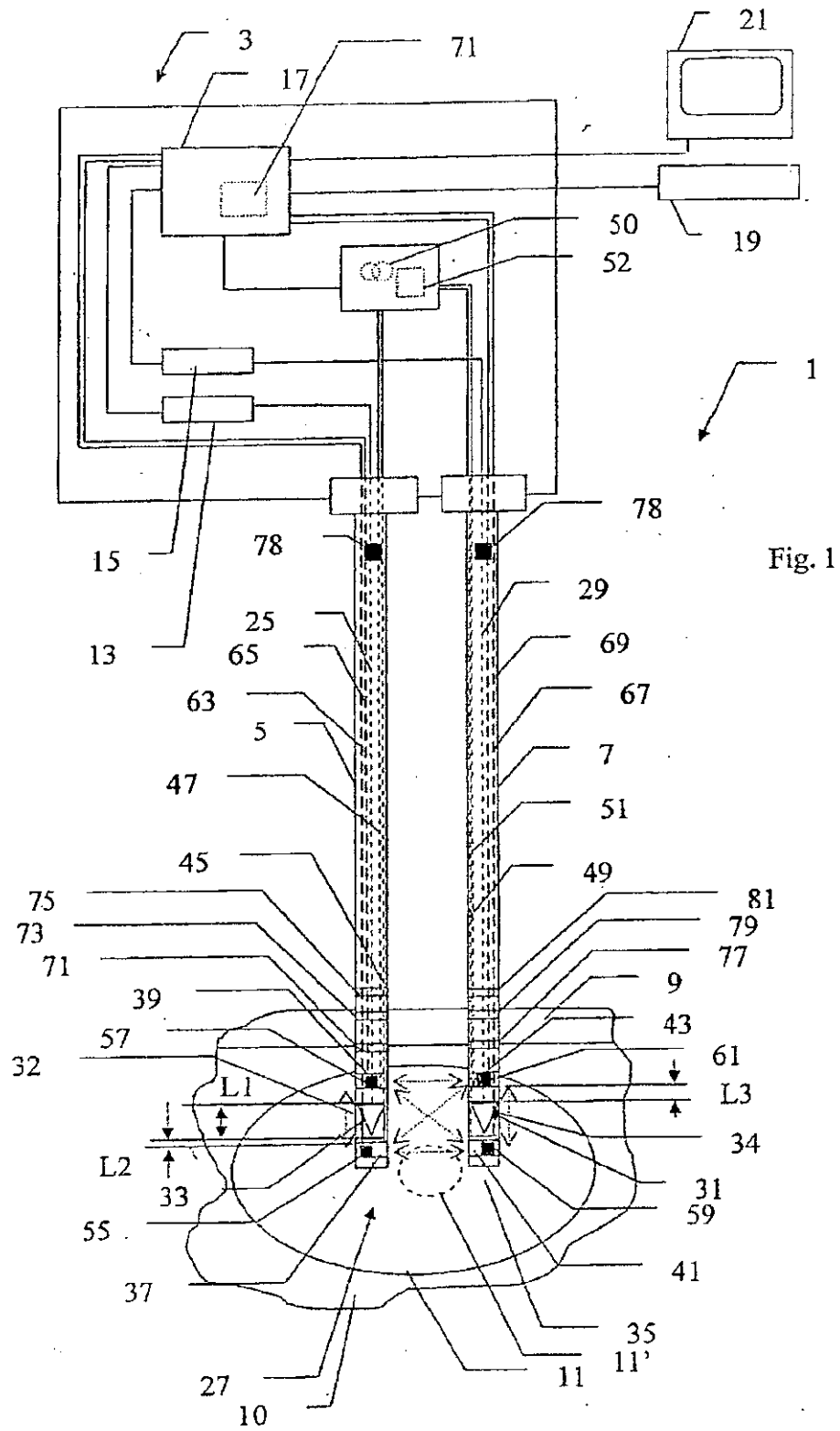
distancia entre los sensores térmicos y los electrodos se incrementa. Adicionalmente, es concebible usar una pluralidad de sensores térmicos longitudinalmente separados para determinar el gradiente de temperatura a lo largo de un cable.

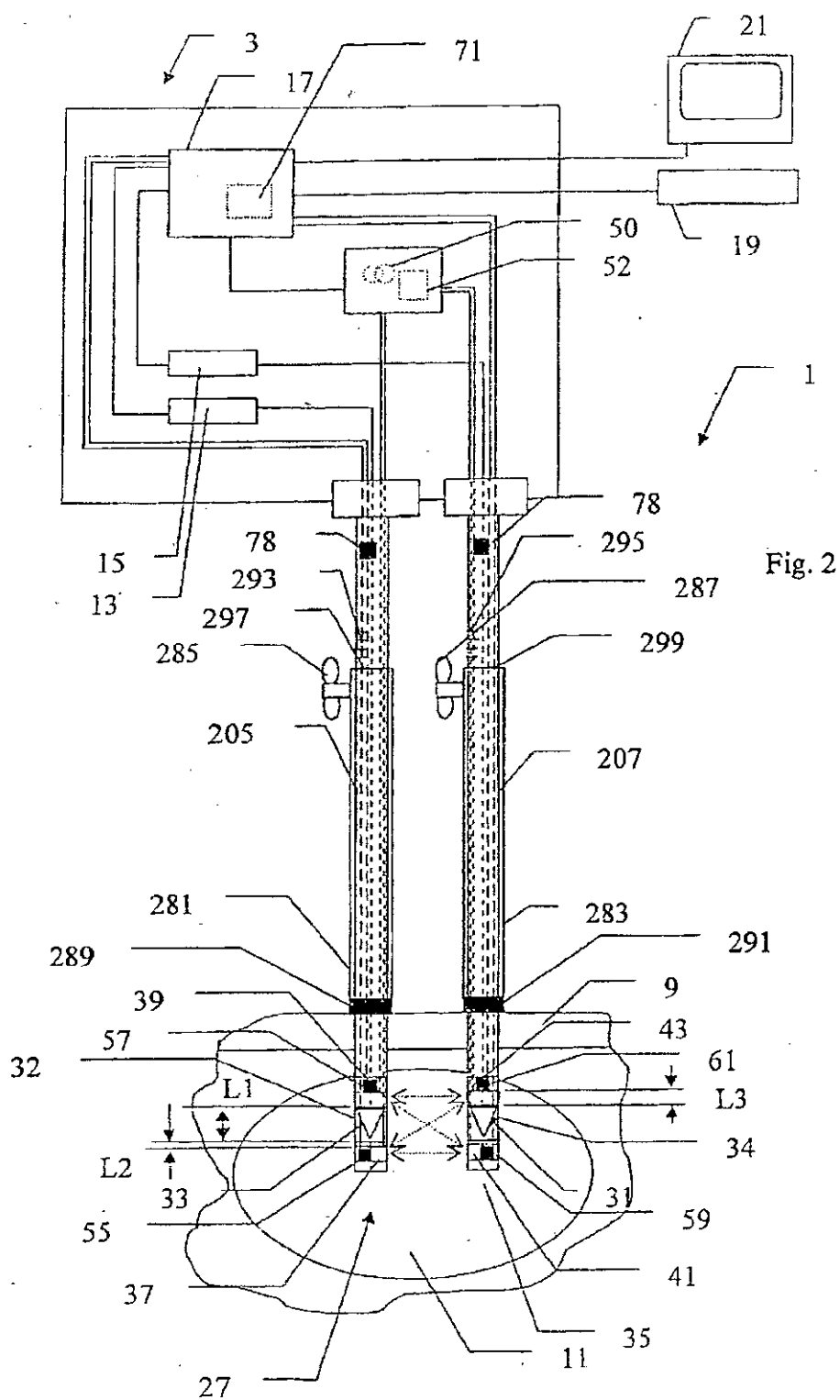
- 5 Los dispositivos según la presente invención son apropiados para uso en sistemas automatizados para la colocación de cables implantables en un paciente y/o para el tratamiento automatizado de tejido. En tales sistemas está previsto un brazo robótico o similares para insertar los cables y requiere información de la posición real de los cables a medida que se están insertando. La posición real de los cables entre si y/o con relación a un punto de referencia en el sistema de colocación y/o el paciente durante y después de la inserción se puede determinar por medio de la presente invención.
- 10 El tratamiento térmico del tejido puede tener lugar a continuación.

En un uso concebible de la presente invención para implantar cables en un paciente, la posición de por lo menos un cable se monitoriza por medio de ultrasonidos o de algún otro sistema de obtención de imágenes durante la implantación para confirmar que el cable ciertamente está siendo implantado correctamente.
- 15 En todas las realizaciones de la presente invención, los cables pueden estar provistos de un tubo hueco u otro medio de distribución que conduce a que los electrodos y/o sensores térmicos permitan la adición de un fluido conductor a dichos electrodos y/o sensores térmicos para asegurar buena conexión eléctrica y/o térmica con el tejido circundante. Tales medios de distribución se pueden usar durante el tratamiento térmico para añadir fluido conductor para asegurar que los cambios en la geometría del tejido provocados por el calentamiento, por ejemplo, contracción del tejido, no influyan en las medidas tomadas usando esos electrodos y/o sensores térmicos.
- 20 Las construcciones y métodos anteriormente descritos son con propósitos ilustrativos solo y no se desea que limiten el alcance de las siguientes reivindicaciones. La invención se expone en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato para producir una respuesta inmune por tratamiento térmico de un tumor, dicho aparato comprende:
 - 5 un primer cable (32, 34, 205, 207) configurado para estar dispuesto dentro y/o cerca de los límites de dicho tumor que se va a tratar térmicamente, dicho primer cable comprende una fuente de calor, en el que dicha fuente de calor es una fuente (13, 15) de luz láser conectable a una fibra que conduce luz para conducir luz desde dicha fuente de luz hasta un punto en dicho primer cable;
un sensor (55, 57, 59, 61) térmico en dicho primer cable configurado para medir una primera temperatura;
 - 10 caracterizado por el hecho de que dicho primer cable comprende una ventana de emisión de energía transparente de luz láser, o una punta de fibra desnuda, y está provisto adicionalmente de una escala y un manguito (281, 283) con un punto de referencia para determinar una profundidad de dicha ventana de emisión de energía, o dicha punta de fibra desnuda, cuando se está colocando dicho primer cable;
 - 15 una unidad de control configurada para ajustar una potencia de salida de dicha fuente de calor basada en dicha primera temperatura medida, de modo que dicha primera temperatura es una temperatura constante en un intervalo de 42,5°C a 48°C durante el tratamiento.
2. El aparato según la reivindicación 1, en el que dicho sensor térmico es una sonda de termistor.
3. El aparato según la reivindicación 1, en el que dicho sensor térmico está colocado en dicho primer cable.
4. El aparato según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende un cable adicional colocable
20 dentro y/o cerca de los límites de dicho tumor, comprendiendo dicho cable adicional un sensor térmico adicional para medir una segunda temperatura.
5. El aparato según la reivindicación 4, en el que dicho sensor térmico es una sonda de termistor.
6. El aparato de cualquiera de las reivindicaciones 4 o 5, en el que dicho cable adicional comprende una fuente de calor adicional.
7. El aparato según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en el que dicha sonda de termistor comprende una pluralidad de sensores térmicos separados longitudinalmente.
8. El aparato según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende un análisis de imágenes ayudado por ordenador para proporcionar información acerca del tamaño y localización de tumores, vasos y conductos biliares en vistas en 3D.
9. El aparato según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende medios de visualización para
30 mostrar información relacionada con dichas temperaturas.
10. El aparato según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en el que dicha fuente de calor adicional es una fuente de luz láser conectable a una fibra conductora de luz para conducir luz desde dicha fuente de luz hasta un punto en dicho cable.
11. El aparato de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que dicho manguito comprende medios (285, 287) de sujeción para sujetar dicho manguito y dicho primer cable en su posición.
12. El aparato de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que dicha luz es guiada a dicho tumor por un difusor.
13. El aparato según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que dicho manguito es móvil con respecto
40 a dicho primer cable.
14. El aparato según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que dicha unidad de control está configurada para llevar a cabo dicho tratamiento térmico durante un periodo de 30 minutos.
15. El aparato según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 14, en el que dicha unidad de control está configurada para calcular una temperatura de dicho tumor entre dichos sensores térmicos y dichos sensores
45 térmicos adicionales.





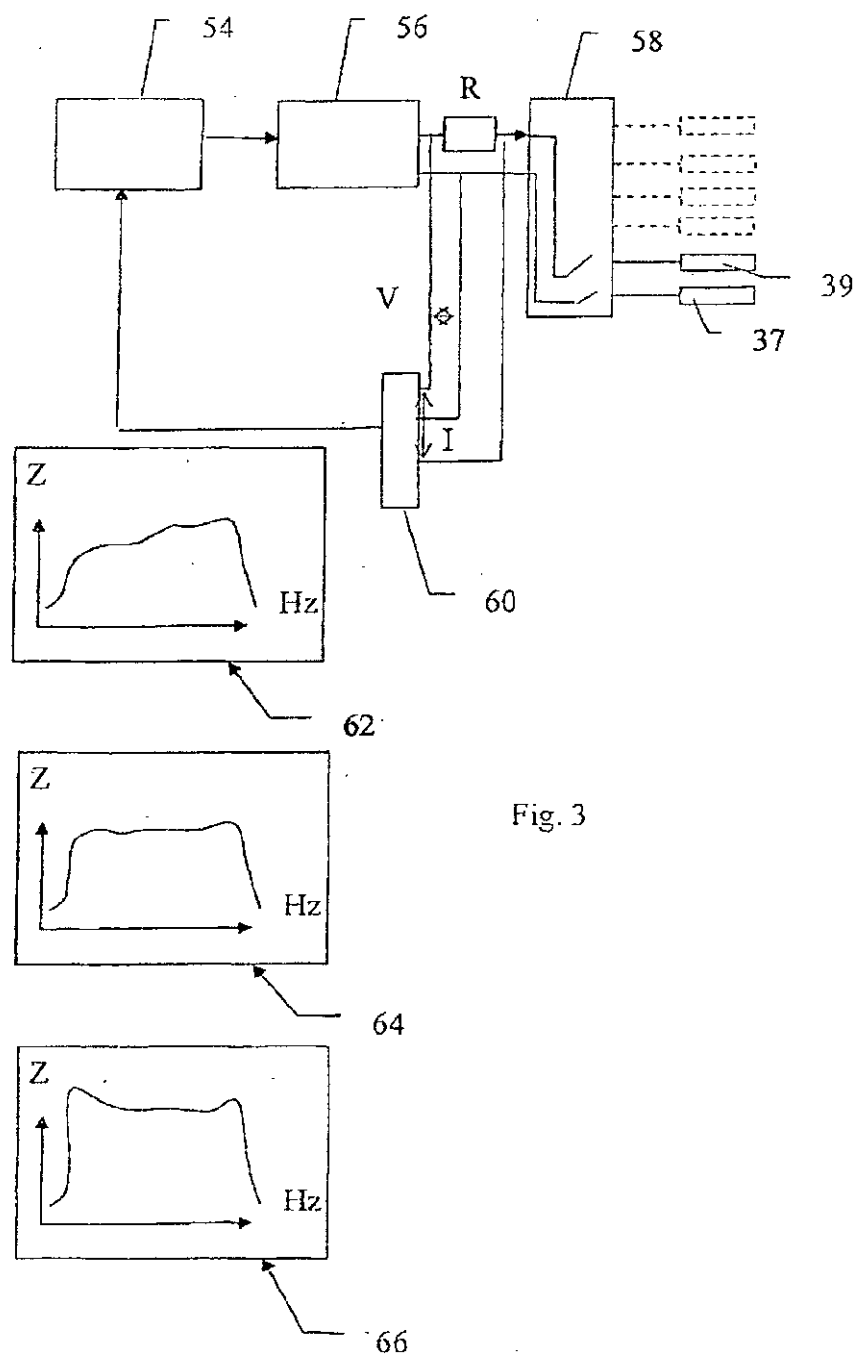


Fig. 3

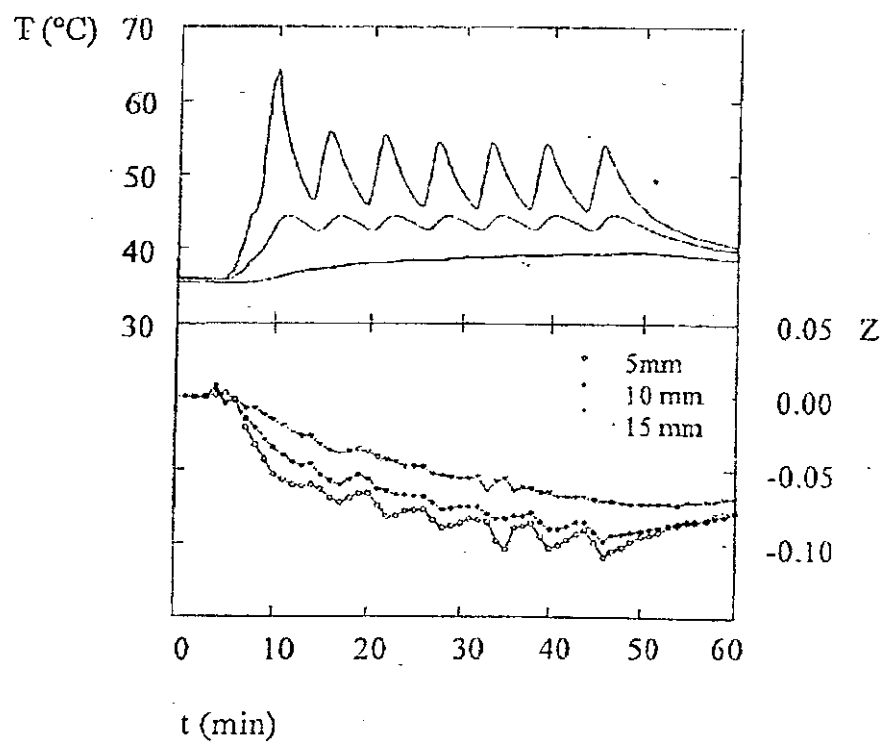


Fig. 4

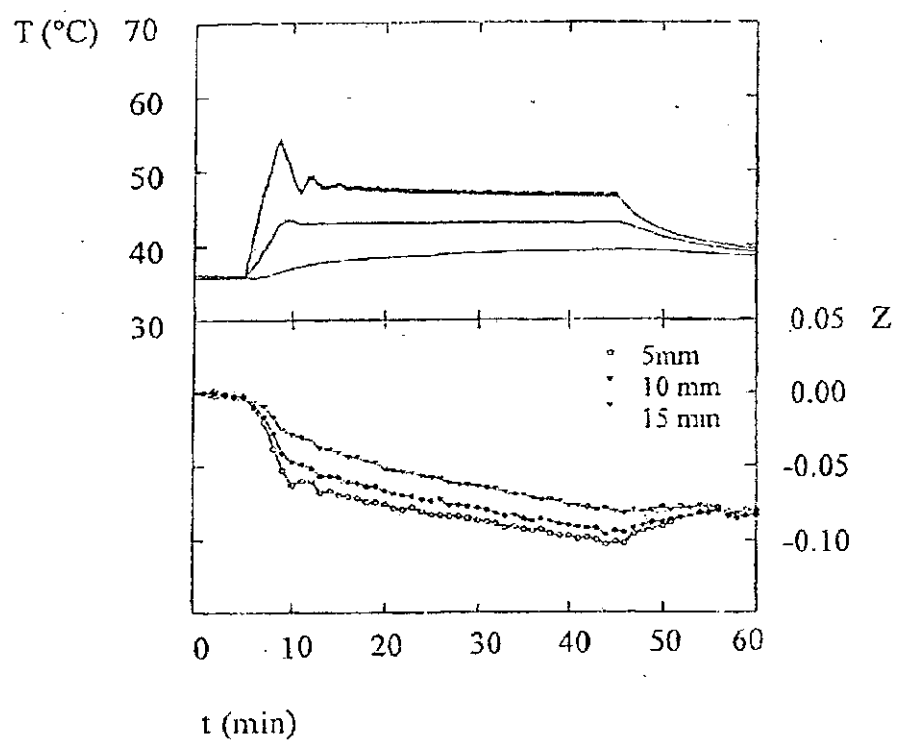


Fig. 5

Temperatura °C Tumor	Conductancia (mS)	
	a 44 kHz	a 1 MHz
32	3,310	4,747
33	3,348	4,828
34	3,386	4,909
35	3,424	4,99
36	3,462	5,071
37	3,500	5,152
38	3,538	5,233
39	3,576	5,314
40	3,614	5,395
41	3,652	5,476
42	3,690	5,557
43	3,728	5,638
44	3,766	5,719
45	3,812	5,8
46	3,850	
t_{coef}	0,038 mS/°C	0,081mS/°C

Fig. 6

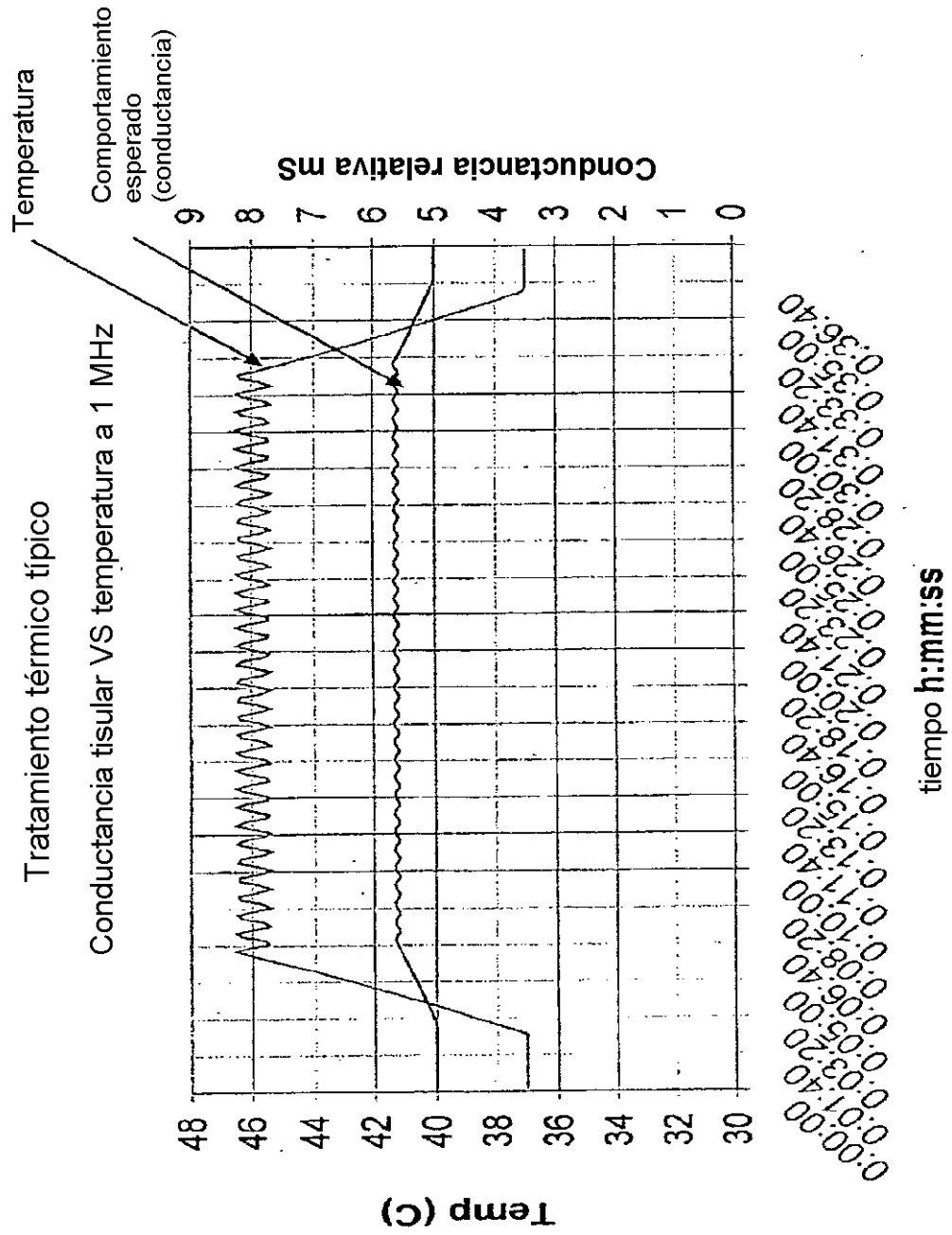


Fig. 7

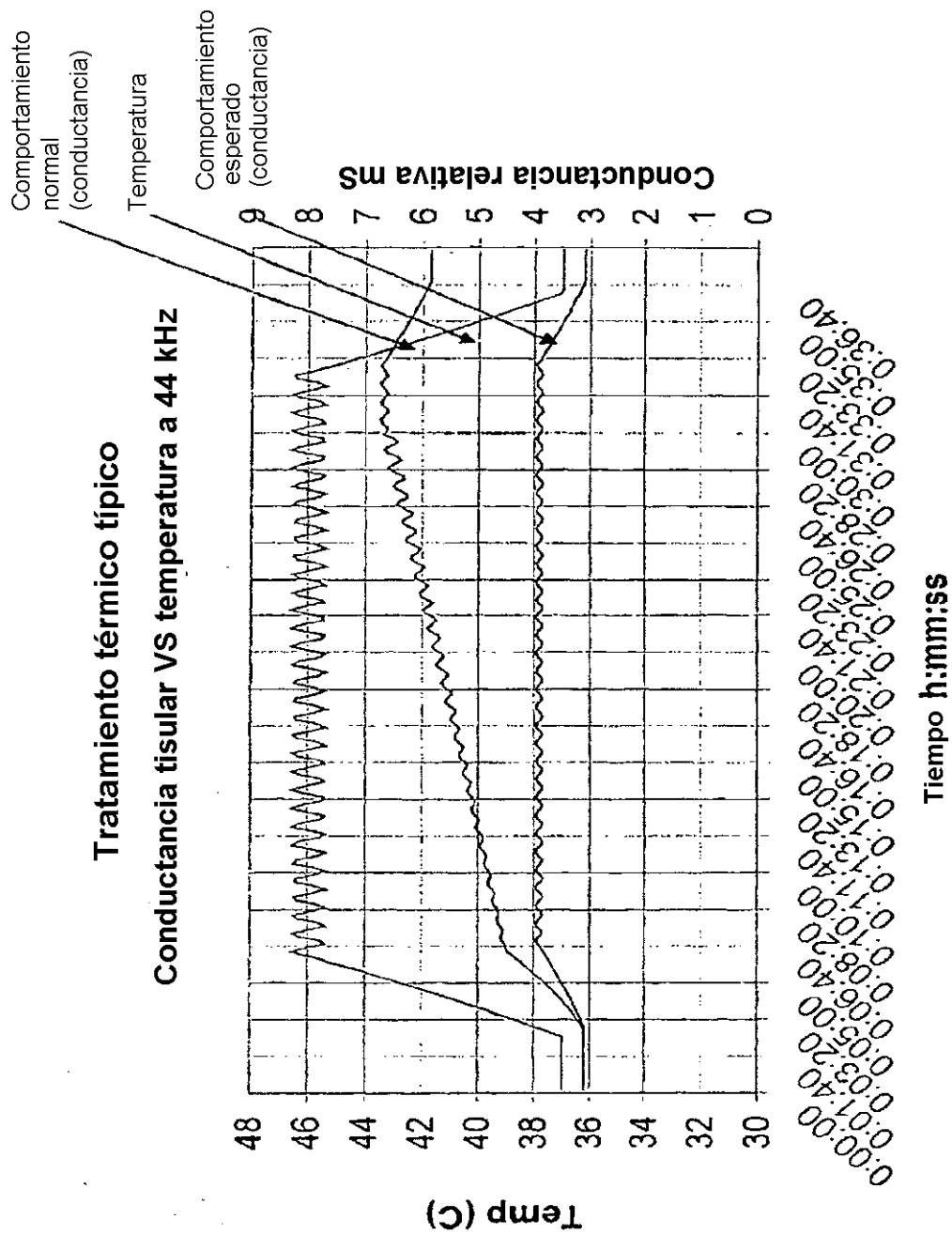


Fig. 8

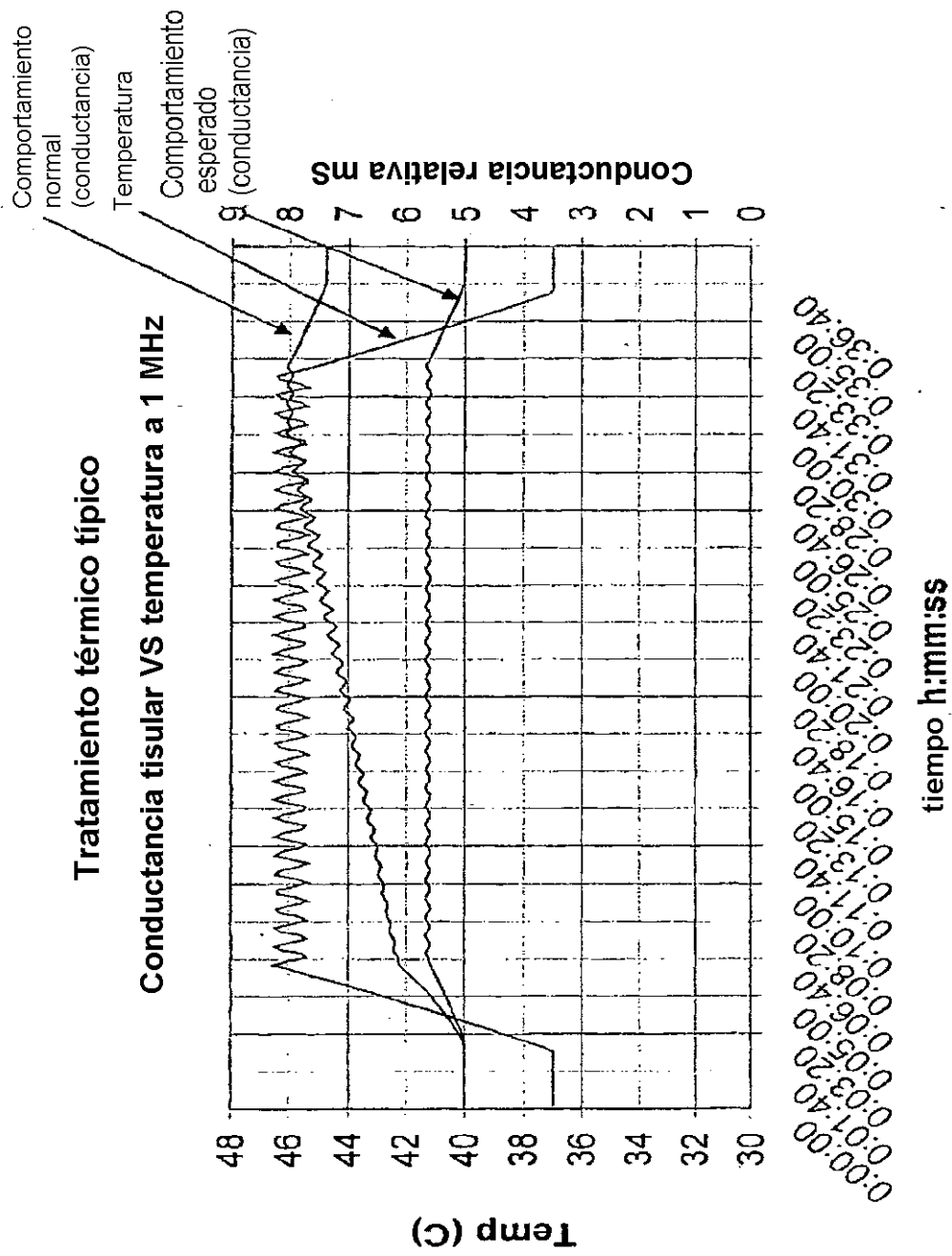


Fig. 9

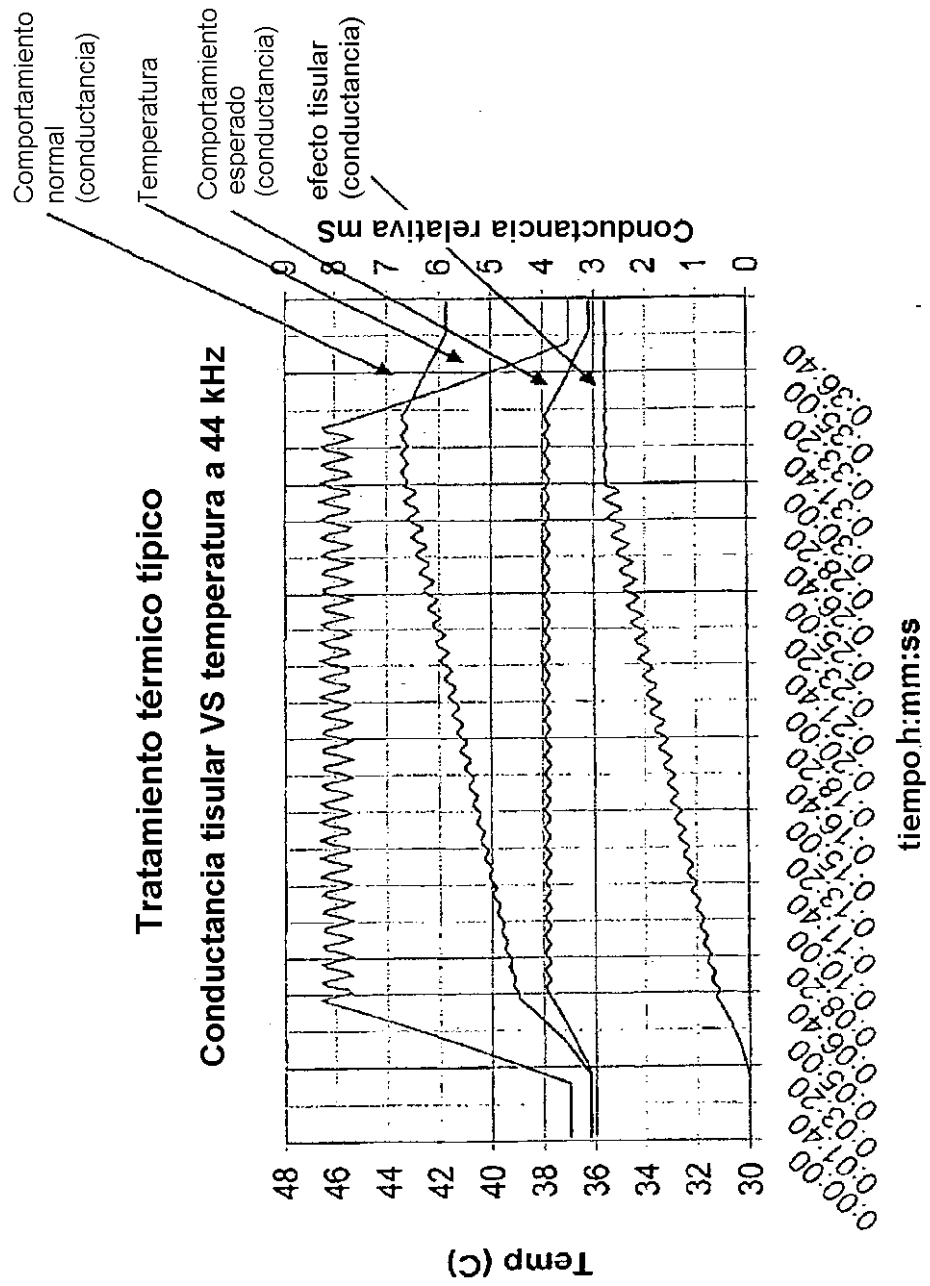


Fig. 10

Tratamiento térmico típico
Conductancia tisular VS temperatura a 1 MHz

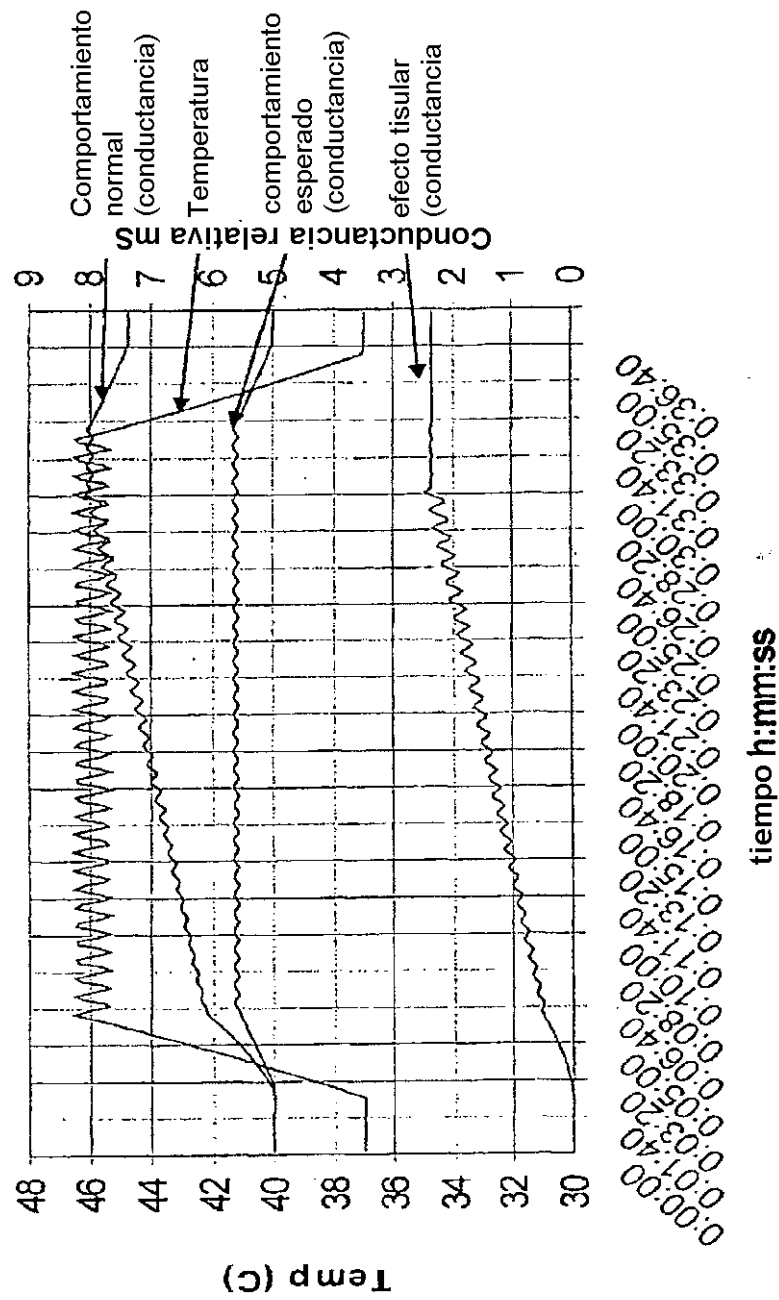


Fig. 11