

# Spletna aplikacija kot nadgradnja medicinske naprave

Ivan Pavlović, Peter Kramar, Selma Čorović, David Cukjati, Damijan Miklavčič  
Fakulteta za elektrotehniko  
Univerza v Ljubljani  
Tržaška 25, 1000 Ljubljana, Slovenija  
*ivan@lbk.fe.uni-lj.si*

## Abstract

*In this paper the web-application which extends the functionality of the medical device Cliniporator™ is presented. The application is used for transferring data from the local device databases to the central database, and filling a medical record database through the web-forms. The application is based on the technologies like ASP, HTML, Flash, JavaScript, XML and others. The main advantages of this application are easy and rapid data access, scalability and independence of client computer as well as easy application debugging and developing.*

## 1. Uvod

V okviru evropskega projekta Cliniporator smo v sodelovanju z evropskimi partnerji razvili medicinsko napravo imenovano Cliniporator™. Naprava je namenjena kontroliranemu vnosu molekul, ki sicer ne prehajajo celične membrane, v celice in tkiva s postopkom elektroporacije in elektroforeze [1, 2, 3]. Z elektroporacijo celic v celični suspenziji ali tkivu omogočimo večjim molekulam prosto pot v notranjost celic, kar se v kliniki že uporablja za vnos kemoterapevtikov v tumorske celice [4]. Ta tehnika zdravljenja raka se imenuje elektrokemoterapija [5]. Za uspešno elektroporacijo je potrebno dovesti celicam zadostno energijo, vendar ne preveliko, da ne povzroči nepovratnih sprememb v strukturi celične membrane. Celicam dovajamo energijo z visokonapetostnim generatorjem preko igelnih ali ploščatih elektrod. Povratno informacijo o stanju celic dobimo iz meritve električne napetosti in električnega toka na elektrodah med dovajanjem pulza. Kombinacijo visokonapetostnega pulza s katerim dosežemo elektroporacijo celic in daljšega nizkonapetostnega pulza s katerim z elektroforezo "potisnemo" polarne molekule v celico raziskovalci trenutno preizkušajo na malih laboratorijskih živalih za vnos genskega materiala v celice. Tak vnos je bistveno varnejši od metod vnosa genskega materiala na osnovi virusnih

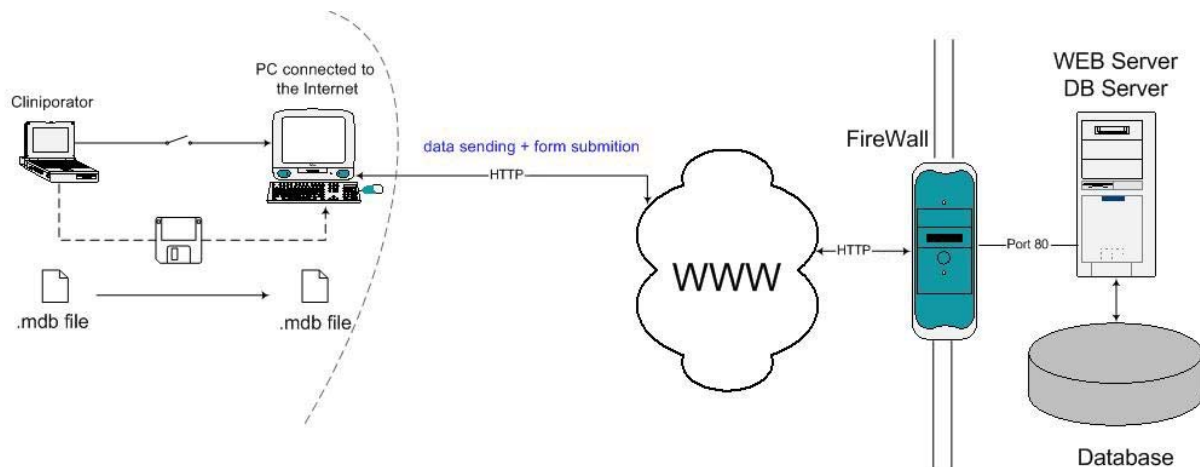
vektorjev [6]. Cliniporator™ je prva tovrstna naprava namenjena uporabi v kliniki.

Glede na to da so naprava in tehniki *in-vivo* vnosa kemoterapevtika ter genskega materiala v celice še v fazi kliničnega preizkušanja, je potrebno pozorno spremljati učinkovitost elektrokemoterapije in genske terapije, ki jo zdravniki izvajajo na več klinikah po Evropi. Želeli smo zbrati podatke o rezultatih zdravljenja na eni sami lokaciji in jih nato analizirati, rezultate analize tako zbranih podatkov pa uporabiti za pripravo standardnih pravil za izvajanje elektrokemoterapije in genske terapije.



Slika 1. Cliniporator™

Napravo Cliniporator™ testirajo v okviru evropskega projekta v štirih priznanih evropskih centrih za zdravljenje raka. Pri zbiranju podatkov uporabljajo standardizirane obrazce. Za vsakega pacienta izdelajo kartoteko v kateri se nahajajo splošni podatki o



Slika 2. Shematski prikaz postopka vnosa podatkov v centralno bazo

bolniku, zgodovina njegovih/njenih bolezni ter podatki o njihovih zdravljenjih. V študijo so vključeni pacienti s podkožnimi tumorji, ki so primerni za zdravljenje z elektrokemoterapijo. Po potrebi lahko zdravljenje tumorja z elektrokemoterapijo tudi ponovijo. Vse podatke o zdravljenju tumorjev vnašajo v ustrezne obrazce. Število obrazcev je odvisno od števila tumorjev ter morebitnih ponovitev zdravljenja. Klinično osebe v povprečju izpolni 40 strani obrazcev na pacienta.

Ker so obrazci strogo definirani ter enaki za vse paciente, smo formirali enotno bazo podatkov v katero vnašajo podatke iz vseh štirih evropskih centrov za zdravljenje raka. Problem vnašanja podatkov smo rešili z razvojem spletne aplikacije, ki omogoča enoten pristop do baze podatkov s poljubnega računalnika v svetovnem spletu.

## 2. Cliniporator™

Cliniporator™ (slika 1) je medicinska naprava za izvajanje elektrokemoterapije in genske terapije. Sestavljena je iz dveh med seboj povezanih sklopov: konzole (industrijski PC kompatibilni računalnik) za komunikacijo z uporabnikom ter elektroprotorja. Elektroprotor je sestavljen iz krmilne enote, visokonapetostnega in nizkonapetostnega ojačevalnika. Krmilno enoto sestavlja procesorska plošča, merilna kartica za merjenje toka in napetosti, kontrolna kartica za krmiljenje napetostnih ojačevalnikov in kontrolna relejna kartica, ki skrbi za preklope elektrod.

Uporabnik komunicira z napravo preko grafičnega vmesnika na konzoli. Tu uporabnik zavede identifikacijske podatke o pacientu, izbere ustrezne elektrode, določi število, amplitudo, trajanje in frekvenco visokonapetostnih pulzov ter število, amplitudo, trajanje in frekvenco nizkonapetostnih

pulzov. Vse uporabnikove nastavitve se shranijo v lokalno bazo podatkov (Microsoft Access Database), ki se nahaja na konzoli. Z nožnim stikalom uporabnik sproži generiranje zelenih pulzov. Naprava z merilnim delom ves čas meri napetost in tok skozi breme (celice v suspenziji ali tkivo) z vzorčno frekvenco 10 MHz. Naprava omogoča tudi prilagajanje napetosti pulza na podlagi meritev toka in napetosti v realnem času. Med pulzom izmerjeni poteki napetosti in toka se prav tako shranijo v lokalno bazo podatkov. Podatki, ki opisujejo posamezno aplikacijo pulzov, v lokalni bazi zasedejo nekaj sto kB spominskega prostora. Lokalne baze so na voljo uporabniku za kasnejše pregledovanje izvedenih terapij.

## 3. Centralna baza

Centralna baza (Microsoft SQL Server 2000) vsebuje podatke o pacientih, njihovem zdravljenju ter podatke posredovane iz vseh lokalnih baz Cliniporatorjev™, ki so v uporabi. Baza vsebuje preko 30 tabel v katerih so porazdeljeni shranjeni podatki. Glede na trenutno število naprav je v dveh letih največja pričakovana velikost baze nekaj sto MB. Varnost je zagotovljena z rednim shranjevanjem rezervne kopije (backup) baze podatkov. Vse systemske spremembe se izvajajo na enem mestu. Na ta način smo se izognili zapletom pri vzdrževanju ter nadgradnji sistema.

## 4. Spletna aplikacija

Pri razvoju sistema smo preučevali različne možnosti vnosa podatkov v centralno bazo. Zaradi velikih razdalj med centri, kjer uporabljajo medicinsko napravo, je bilo potrebno razviti aplikacijo, ki bi omogočala čim bolj enostaven prenos lokalnih baz in vnos vseh ostalih podatkov v centralno bazo. Ker je sistem postavljen v raziskovalne namene, je potrebno pričakovati pogoste zahteve po spremembah in

nadgradnjah sistema s strani uporabnikov. Rešitev odjemnik-strežnik bi zato zahtevala pogoste nadgradnje odjemniške aplikacije, kar je nesprejemljivo. Optimalno rešitev predstavlja spletna aplikacija, ki ne zahteva posebnih namestitev na uporabnikov računalnik, ni odvisna od operacijskega sistema, dostopna je iz vsakega računalnika priključenega v svetovni splet in z nameščenim brskalnikom ter omogoča enostavno vzdrževanje in nadgrajevanje. Hitrost delovanja je omejena le z zmogljivostjo spletnega strežnika ter s hitrostjo prenosa v svetovnem spletu, zato je uporabnikov računalnik lahko tudi slabših zmogljivosti.

Spletna aplikacija je program, ki se izvaja na spletnem strežniku (IIS4.0). Povezavo poljubnega računalnika, ki je povezan s svetovnim spletom, in strežnika omogočajo različni spletni pregledovalniki (Internet Explorer, Netscape, Mozila,...). Odjemnik lahko uporablja tudi računalnik slabših zmogljivosti, saj ta omogoča le prikaz, medtem ko se aplikacija dejansko izvaja na strežniku. Seveda pa mora biti strežnik kar se da zmogljiv in namenjen le spletni aplikaciji in spletnemu streženju.

Vzdrževanje ter nadgradnja aplikacije se izvaja le na enem mestu. Tako je omogočeno hitro in učinkovito odkrivanje napak ter nadgradnja sistema. Prav tako uporabniki lahko sodelujejo pri preizkušanju sistema, kar je ključnega pomena za pravočasno odkrivanje nepravilnosti v sistemu.

Spletna aplikacija združuje:

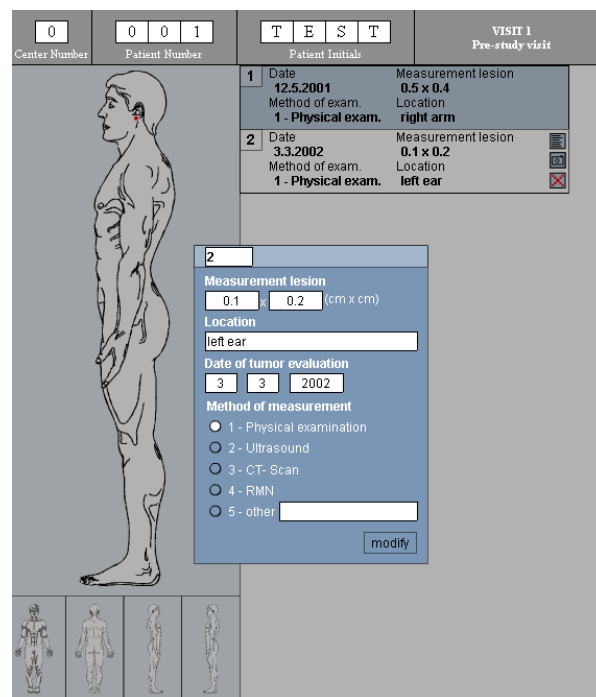
- spletne obrazce,
- vnos slik,
- interaktivno mapo človeka za označevanje lokacije tumorjev,
- prenos lokalnih baz v centralno bazo.

V **Spletne obrazce** uporabnik vnaša podatke o pacientu in njegovem zdravljenju. Spletni obrazci so oblikovani enako kot papirna različica obrazcev. Bistvena prednost spletnih obrazcev pred papirnimi je njihova dinamičnost, kar pomeni, da se glede na sproti vnesene podatke oblikujejo ustrezni obrazci, ki se neposredno nanašajo na vnesene podatke (npr. vsak vnos tumorja priključuje ustrezne obrazce, v katere je možno vnašati podatke o tumorju in njegovem zdravljenju). Pomembna prednost spletnih obrazcev je tudi sprotno preverjanje pravilnosti vnesenih podatkov. Program uporabnika opozori na napačno ali pomanjkljivo vnesene podatke. Prav tako je s pomočjo navigacije omogočen hiter ter enostaven dostop do vnesenih podatkov. Uporabniki iz posameznih centrov za zdravljenje raka imajo dostop le do svojih podatkov, oziroma podatkov o svojih pacientih, tumorjih in zdravljenju. Na koncu vsakega zaključenega sklopa

opisa zdravljenja program ponuja možnost »digitalnega podpisa«, s čemer se skupina obrazcev v sklopu »zaklene« in s tem onemogoči vse nadaljnje spremembe.

**Vnos slik** omogoča shranjevanje fotografij tumorjev pred posegom in po njem v poljubnih časovnih presledkih. Fotografije so povezane z oznakami tumorjev na mapi človeka. Tako je možno shraniti za vsak tumor serijo fotografij, ki omogočajo vizualno spremljanje sprememb v velikosti tumorja skozi čas.

**Interaktivna mapa človeka** je realizirana v programskem paketu Flash. Na voljo so vse štiri projekcije človeškega telesa. V odvisnosti od spola pacienta se prikaže ustrezna mapa telesa (moško oziroma žensko telo). Na mapi je možno dodajati in odstranjevati tumorje, možen pa je tudi vnos ter spreminjanje nekaterih osnovnih podatkov o tumorju. Interaktivna mapa človeka je prikazana na sliki 3.



Slika 3. Interaktivna mapa človeka

**Prenos lokalnih baz v centralno bazo** se prav tako izvaja preko spletnega brskalnika. Z enostavno izbiro lokalne baze podatkov "\*.mdb" na medicinski napravi, se izvede del programa, ki prevzame uporabnikovo datoteko, jo shrani na strežnik ter v centralno bazo vpiše podatke o prenosu (datum, uporabnik, ime datoteke...). Ko je datoteka "\*.mdb" shranjena na strežniku, se izvedejo posebne funkcije, ki prepisujejo vse podatke iz lokalne baze v centralno bazo. Uporabnik na koncu prejme obvestilo o uspešnosti vnosa podatkov.

## 5. Uporabljene tehnologije

Pri razvoju spletne aplikacije smo uporabili naslednje tehnologije:

- HTML + JavaScript,
- XML + XSL,
- ASP (MS IIS4.0) + JScript,
- SQL (MS SQL Server 2000) + DTS packages + Visual Basic,
- Flash (Macromedia Flash Player 6.0).

## 6. Zaključek

Razvili smo spletno aplikacijo s pomočjo katere smo na učinkovit način uspeli povečati uporabnost medicinske naprave Cliniporator™. Spletna aplikacija omogoča centralno zbiranje podatkov iz vseh naprav Cliniporator™. Preko dodatnih spletnih obrazcev spletna aplikacija omogoča podroben opis postopka zdravljenja z napravo ter opis uspešnosti zdravljenja. Ker ima vsaka naprava svojo identifikacijsko številko, nam takšno centralno shranjevanje podatkov omogoča sprotno preverjanje pravilnosti delovanja naprav, prav tako pa omogoča tudi sledenje porabe elektrod za enkratno uporabo. Centralna baza podatkov kar sama ponuja možnost analize velikega števila opisov zdravljenja z omenjeno medicinsko napravo na enem mestu. Rezultati analiz bodo koristno prispevali k pripravi standardnih pravil za izvajanje elektrokomoterapije in genske terapije. Pomagali nam bodo optimirati delovanje naprave in vanjo vgraditi znanje za inteligentno izvajanje elektroporacije. Zbirka zapisov o zdravljenju z napravo pa bo služila tudi za pomoč zdravnikom pri odločitvah kako naj se lotijo zdravljenja določenega tumorja. Tako je cilj zgraditi sistem, ki bo zmožen na podlagi obstoječih podatkov v bazi predlagati optimalno terapijo za tumor, ki ga zdravnik želi zdraviti s to napravo. Zgrajena spletna aplikacija je zasnovana tako, da je njeno nadgrajevanje enostavno in ne ovira uporabnikov. Zaradi centralizirane zasnove se vse spremembe izvajajo na enem mestu, na strani strežnika, uporabnik pa je o vseh spremembah sproti obveščen. Več informacij najdete na spletnih straneh <http://www.cliniporator.com>. Za vse, ki jih zanimajo spletni obrazci pa smo pripravili tudi uporabniško ime za goste.

## Zahvala

Delo je financirano v sklopu 5. okvirnega programa evropske skupnosti iz mednarodnega projekta ESOPE: European Standard Operating Procedures for Electrochemotherapy and Electrogenetherapy (QLK3-2002-02003). Za interaktivne predstavitve človeka v Macromedia Flashu se zahvaljujemo g. Davorju Bauku.

## Literatura

- [1] Maček Lebar, A., Serša, G., Čemažar, M., Miklavčič, D., "Elektroporacija", *Med Razgl*, vol. 37, pp. 339-354, 1998.
- [2] Neumann, E., Kakorin, S., and Toensing, K., "Fundamentals of electroporative delivery of drugs and genes," *Bioelectrochemistry and Bioenergetics*, vol. 48, no. 1, pp. 3-16, 1999.
- [3] Satkauskas, S., Bureau, M. F., Puc, M., Mahfoudi, A., Scherman, D., Miklavčič, D., and Mir, L. M., "Mechanisms of in vivo DNA electrotransfer: Respective contributions of cell electroporation and DNA electrophoresis," *Molecular Therapy*, vol. 5, no. 2, pp. 133-140, 2002.
- [4] Serša, G., Čemažar, M., and Rudolf, Z., "Electrochemotherapy: advantages and drawbacks in treatment of cancer patients," *Cancer Therapy*, vol. 1 pp. 133-142, 2003.
- [5] Mir, L. M. and Orłowski, S., "Mechanisms of electrochemotherapy," *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 35, no. 1, pp. 107-118, 1999.
- [6] Ferber, D., "Gene Therapy: Safer and Virus-Free?," *Science*, vol. 294, no. 5547, pp. 1638-1642, 2001.