PŘED TISK

44

POPIS OBJEVU
K DIPLOMU ČÍS.

Přihlášeno: 14.07.77 (PO 73-77)
Právo přednosti od 17.04.64

Zveřejněno: Obhájení kand.disertační práce o názvu Vztah el.vodivosti tkáně děložního hrdla k některým funkčním a morfologickým stavům rodidel u ženy; práce je uložena ve Státní knihovně ČSR v Praze a v Ústřední knihovně fakulty všeob.lékařství University Karlovy v Praze

Uděleno:
Vydáno:

MDT
621.317.3

Autor objevu: ZWINGER ANTONÍN Doc.,MUDr.DrSc., PRAHA

Název objevu: Zákonitost vztahu mezi změnou impedance tkáně děložního hrdla a malignizací jejího epitelu

Předmět objevu: Zákonitost vztahu mezi změnou impedance tkáně děložního hrdla ženy,stanovené elektrickým proudem o frekvenci 0,2 - 5,0 MHz a malignizací jejího epitelu od epitelu normálního přes abnormální,atypický až k preinvazivnímu karcinomu,kterážto zákonitost spočívá v tom, že se impedance počínajíc od normálního epitelu až k preinvazivnímu karcinomu plynule snižuje.

Otázka prebioptického hodnocení tkáně je již dlouhou dobu v popředí zájmu výzkumu a jsou známy nejrůznější metody tohoto hodnocení.V oblasti prebioptického hodnocení morfologického charakteru tkáně děložního hrdla /tato problematika byla výchozím bodem prací,které vedly k objevu/, se používá různých diagnostických metod. Kromě kolposkopie a cytologie,které již po dlouhá léta tvoří základ prebioptických metod,se rozšířila také kolpomikroskopie a velká pozornost je věnována i dalším vyšetřovacím metodám pokoušejícím se diferencovat normální a maligně změněnou tkáň děložního hrdla pomocí kvalitativních i kvantitativních rozdílů určitých látek v tělesných tekutinách,zkoumáním poševního sekretu,imunologických reakcí a podobně.Jako jedna z možností odlišení normální a abnormální tkáně byla uvažována i možnost odlišení jejich bioelektrického charakteru./Lit.: Burr,H.S.,Strong,L.C.,Smith,G.M.:Bioelectric potentials in experimental skin cancer in the mice.
Yale J.Biol.Med.10,539,1938
Burrows,H.,Roe,Edna,M.F.,Schober,B.:Potential difference in the skin of mice during carcinogenesis.
Cancer Res.5,524,1945
Dalgaard,S.,Thygesen,J.E.:Bioelectric potentials in uterine carcinome.
Acta radiol./Stockh./34,488,1950
Langman,L.,Burr,H.S.: Electrometric studies in women with malignancy of cervix uteri.
Science 105,209,1947
Langman,L.,Burr,H.S.: A technique to aid in the detection of malignancy of the female genitale tract.
Amer.O.Obstet.Gynec.57,274,1949
Melczer,M.,Kiss,G.: Electrical method for detection of early cancerous growth of the skin.
Nature 179,1177,1957
Williams,J.H.,Farrow,R.,Barnes,A.C.:Bioelectric potentials in female genital cancer. -Cancer Philad.8/3,558,1955 /.

Byly zjišťovány rozdíly v charakteristice elektrického pole a jejich závislost na změnách biologické aktivity u maligního bujení.

Nebylo však dosaženo jednotných výsledků ani jejich objektivizace,což bylo ovlivněno tím, že byly použity ne - příliš vhodné metodiky a bylo měřeno stejnosměrným proudem.

Společným jmenovatelem prebioptických metod je snaha o objektivizaci a diagnostické využití skutečností,že při přechodu od malignity nastávají v buňkách a ve tkáních významné chemické a fyzikální změny,podílející se i na změnách bioelektrických vlastností tkáně. Tyto změny tak mohou tvořit základ pro včasnou a spolehlivou diagnostiku prekancerózních stavů. S ohledem na stav techniky a na značný pokrok dosažený v oblasti slaboproudé elektrotechniky,na značné možnosti využití poznatků elektrofyziologie ve většině klinických odvětví mediciny včetně gynekologie, i na možnost rychlého zpracování elektricky naměřených hodnot,byla proto pozornost zaměřena na otázky související s vytvořením nového elektrofyziologického postupu vyšetření tkáně s využitím vysokofrekvenčního elektrického proudu.

Pro studium biofyzikálních parametrů tkáně bylo zvoleno děložní hrdlo a to zejména proto, že je jedním z nejlépe přístupných vnitřních orgánů v celém těle vůbec, a že je velmi podrobně prozkoumáno po stránce patomorfologické jak za stavu fyziologického,tak při různých stavech patologických. Byla stanovena závislost hodnot elektrické vodivosti na některých morfologických změnách tkáně děložního hrdla postihujících hlavně jeho epitel a tkáně uložené těsně pod ním,zjišťovány faktory významně ovlivňující hodnoty elektrické vodivosti a byla studována otázka mechanismů vedoucích ke změnám hodnot elektrické vodivosti děložního hrdla.

Na základě tohoto studia byl stanoven a experimentálně prokázán poznatek,že hodnoty impedance tkáně,zejména tkáně děložního hrdla,stanovené pomocí vysokofrekvenční elektrometrie,se snižují v závislosti na pokračující malignizaci jejího epitelu od normálního epitelu k epitelu abnormálnímu,atypickému a k preinvazivnímu karcinomu,že tvar křivky dané průměrnými hodnotami impedance,naměřenými při všech použitých frekvencích zvolených v rozmezí od 0,2 MHz do 5,0 MHz,není závislý na morfologickém charakteru epitelu, a že absolutní hodnoty impedance tkáně stoupají s rostoucí výškou epitelu a snižují se se stoupajícím počtem cév v proprii.

Objevem je tedy stanovení zákonitosti vztahu mezi změnou impedance tkáně děložního hrdla ženy,stanovené elektrickým proudem o frekvenci 0,2 - 5,0 MHz a malignizací jejího epitelu od epitelu normálního přes abnormální,atypický až k preinvazivnímu karcinomu,kterážto zákonitost spočívá v tom, že se impedance počínajíc od normálního epitelu až k preinvazivnímu karcinomu plynule snižuje /obr.1/.

Přechází-li preinvazivní karcinom v karcinom invazivní,dochází opět ke zvýšení impedance,což je podmíněno začínajícími degenerativními změnami v maligní tkáni děložního hrdla /počínaje bodem X na obr.1/.

Pro provedení experimentálního důkazu shora uvedené podstaty objevené zákonitosti byla vyvinuta nová elektrometrická metodika měření impedance tkáně v nejbližším okolí čidla snímací elektrody pomocí vnuceného vysoko - frekvenčního proudu,kde impedance je měřena nepřímo jako spád napětí na uvažované tkáni při průchodu konstantního proudu z vysokofrekvenčního generátoru.Měření při daném dotykovém tlaku a dané velikosti čidla byla prováděna při pěti frekvencích zvolených v rozmezí 0,2 MHz až 5,0 MHz,

při nichž prakticky nedochází k polarizaci elektrod. Měření byla provedena u žen ve fertilním věku,které menstruovaly,prošly základním gynekologickým vyšetře - ním a kromě případného lokálního patologického procesu na sliznici děložního hrdla ve smyslu onkologickém nebylo nikdy přítomno závažnější gynekologické onemocnění,zejména zánětlivého původu.Šlo o ženy ve věku 21-45 let,pacientky ambulance pro prekancerózy.Bylo u nich provedeno celkem 201 měření a odběrů,vždy mezi 9.až 11.dnem cyklu a ve stejnou denní dobu.Po změření impedance na označeném místě následovala excize téhož místa; biopsie byla ve všech případech doplněna mikroabrasí sliznice těla děložního pro přesné posouzení fáze cyklu v době měření; odebraný materiál byl histologicky zpracován.Při měření byly sledovány změny hodnot impedance vzhledem k charakteru tkání.Měřením 201 vzorků tkáně tak byla zevrubně provedena korelace morfologického charakteru tkáně s hodnotou impedance,stanovené na topicky shodném místě děložního hrdla in vivo. Ve 172 případech šlo o tkáň krytou normálním či různě modifikovaným dlaždicovým epitelem,v 18 případech excize zachytila současně epitel dlaždicový a cylindrický a v 11 případech se jednalo o tkáň, jejíž výstelku tvořil jen normální epitel cylindrický, uložený vesměs ektopicky na exocervixu.Ve skupinách tkáně s výstelkou vícevrstevnatého dlaždicobuněčného epitelu a u tkáně se společným výskytem obou epitelů byl pak epitel hodnocen ještě dle svého charakteru do dalších 5 tříd ve smyslu onkologickém, a to na epitel normální, abnormální,atypický,preinvazivní karcinom a invazivní karcinom. Měření impedance byla prováděna vždy při frekvencích 0,2 MHz, 0,5 MHz, 1,0 MHz, 2,0 MHz a 5 MHz. Bylo tak prokázáno, že s malignizací epitelu dochází k statisticky významnému snížení průměrných hodnot impedance a to postupně od normálního epitelu k epitelu abnormálnímu,

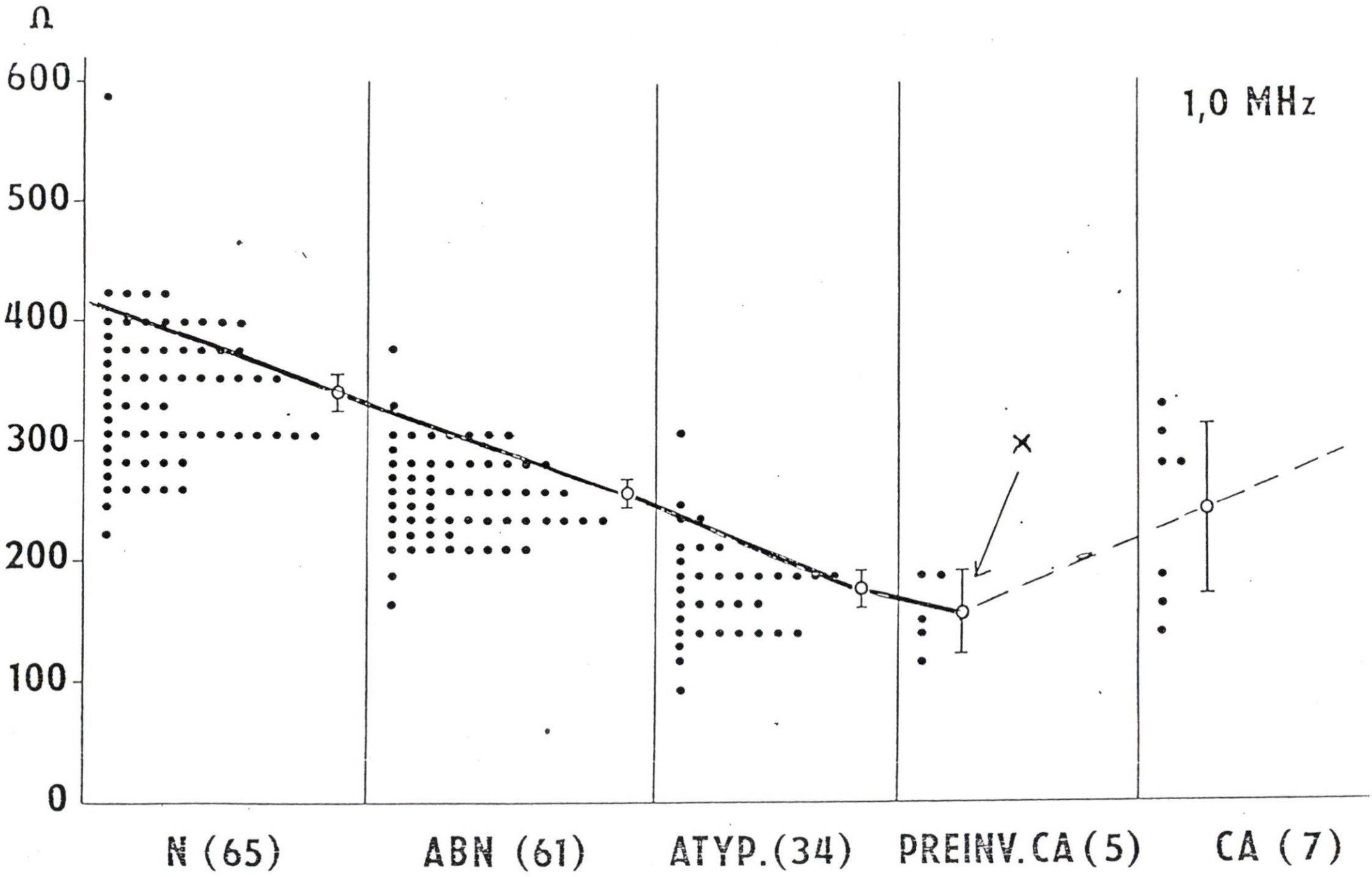
atypickému a k preinvazivnímu karcinomu. U pokročilého karcinomu byly výsledky méně jednotné vzhledem k degenerativním změnám v nádoru, uplatňujícím se i v místě dotyku čidla snímací elektrody. Ve všech případech byl morfologický charakter tkáně v místě měření stanoven po jeho excizi histologicky a histochemicky. Příslušné hodnoty pro frekvenci 1,0 MHz jsou uvedeny na obr.1.

Dále byly dokázány dva z rozhodujících faktorů, které ovlivňují hodnoty impedance tkáně děložního hrdla, výška epitelu a vaskularizace proprie. Jak je patrné z obr.2 a 3, směrem od normálního epitelu k abnormálnímu a atypickému epitelu, nebereme-li v úvahu výšku epiteliálních čepů, průměrná výška epitelu klesá a vaskularizace proprie se zmnožuje, přičemž cévy navíc prorůstají ve vazivových papilách k povrchu. Při měření impedance vnuceným vysokofrekvenčním proudem tedy epitel představuje jakousi izolační vrstvu mezi čidlem snímací elektrody a elektricky dobře vodivým cévním řečištěm proprie. Průměry naměřených hodnot impedance ve vztahu k výšce epitelu a vaskularizaci proprie jsou znázorněny na obr.4.

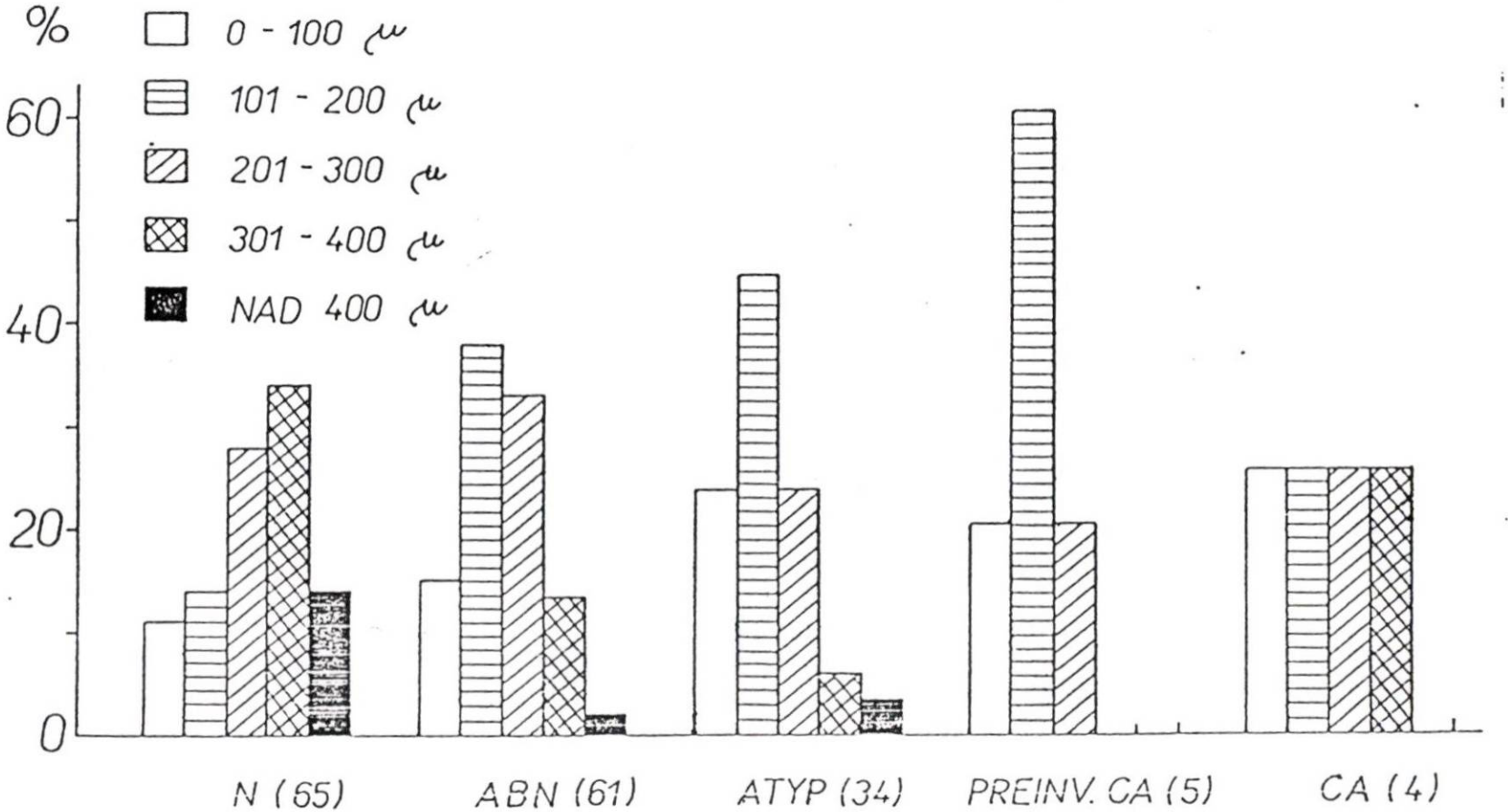
V době měření zůstává výška epitelu konstantní, nelze ji ovlivnit. Hodnoty impedance tedy může ovlivnit zejména vliv morfologického stavu cévního řečiště proprie. Tuto skutečnost potvrdila aplikace vasoaktivních látek do měřené oblasti. Farmakologicky vyvolaná vasokonstrikce s následným snížením prokrvení tkáně zvýšila hodnoty impedance /jak je to patrné z obr.5/, vasodilatace s následným překrvením je snížila, což je znázorněno na obr.6. Pro diagnostické účely je proto třeba vyloučit jiné patologické stavy, jako na př. akutní záněty pochvy a děložního hrdla, které jsou provázeny hyperemií tkáně a to proto, aby jimi podmíněné snížení impedance nevedlo k falešně pozitivním výsledkům. Se stejným problémem se však setkávají i ostatní prebioptické metody.

Objev zákonitosti vzájemného vztahu hodnot impedance tkáně děložního hrdla a charakteru jejího epitelu zakládá možnost rychlé a spolehlivé diagnostiky prekancerózních stavů.Tento objev je možno na základě obdobných kriterií využít i u jiných tkání lidského organizmu majících podobný charakter. Kromě toho je možno stanovením impedance děložního hrdla hodnotit i některé funkční stavy,jako na př. určit dobu ovulace v průběhu menstruačního cyklu.

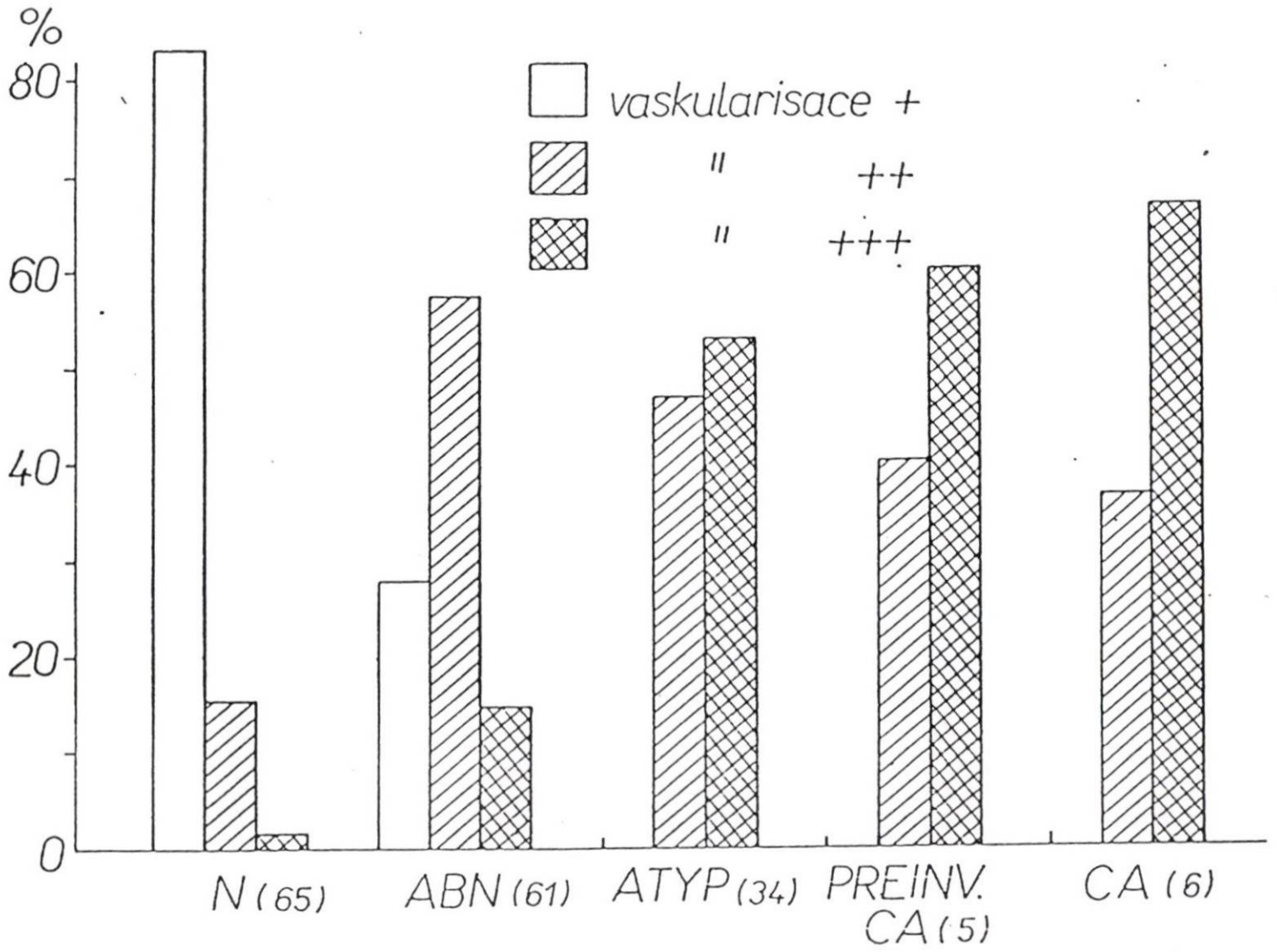
V k.p. Tesla,Valašské Meziříčí došlo k seriové výrobě diagnostického přístroje DIACA LDN 200, určeného k nepřímému měření impedance tkání.


Ω
600
500
400
300
200
100
0
1,0 MHz
N (65)
ABN (61)
ATYP. (34)
PREINV. CA (5)
CA (7)

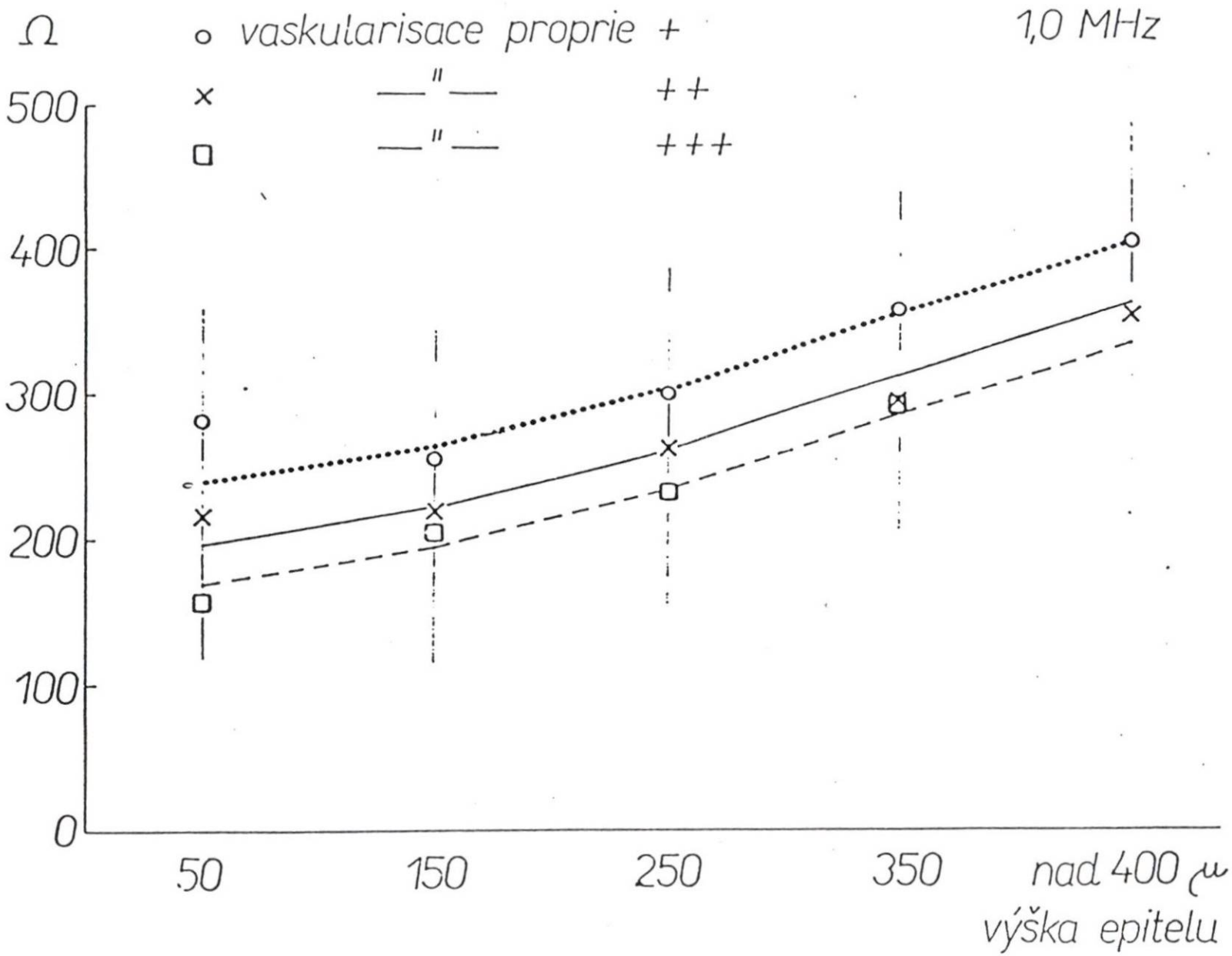
Obr. 1.


%
0 - 100 μ
101 - 200 μ
201 - 300 μ
301 - 400 μ
NAD 400 μ
60
40
20
0
N (65)
ABN (61)
ATYP (34)
PREINV. CA (5)
CA (4)

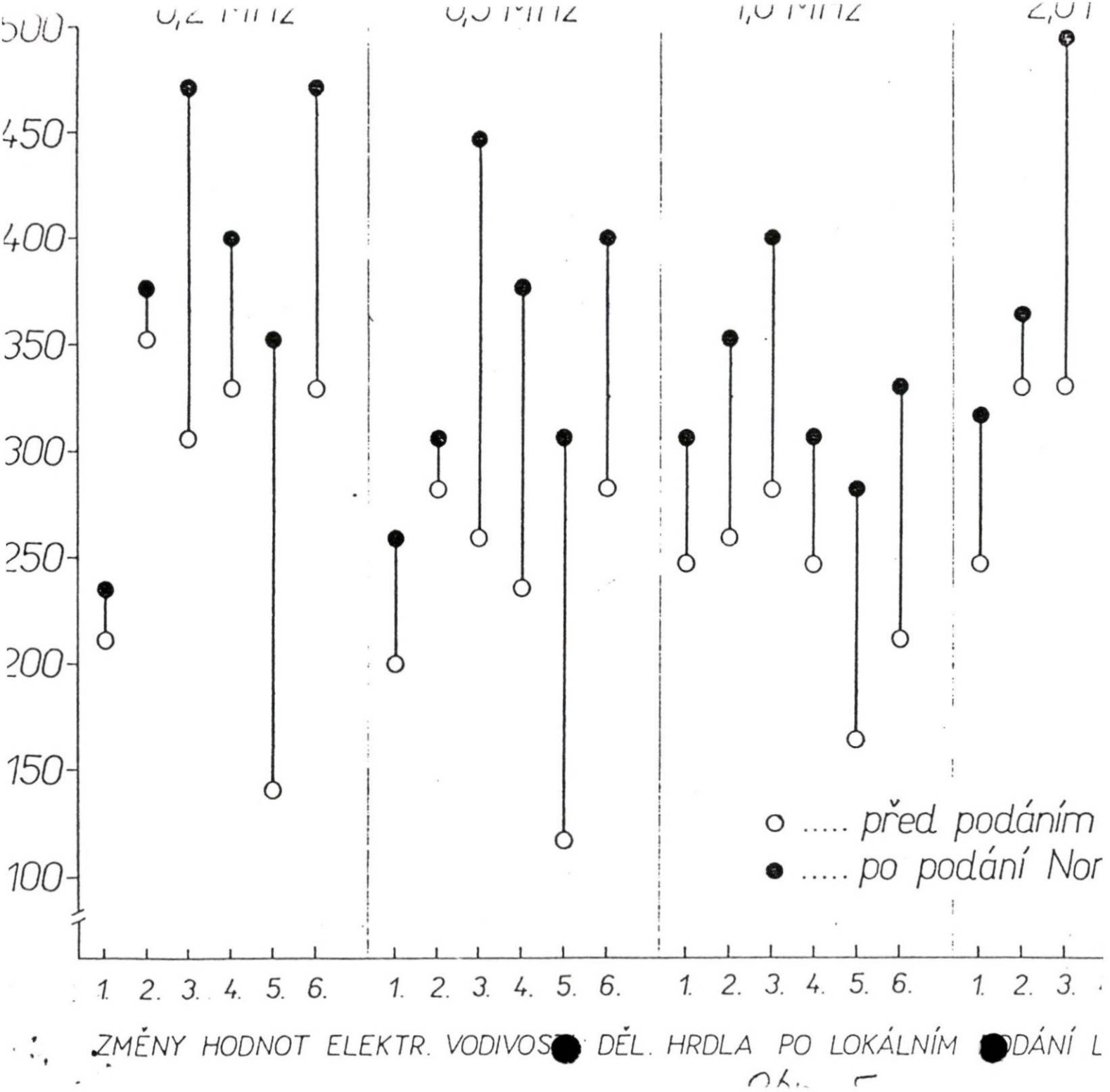
Obr. 2



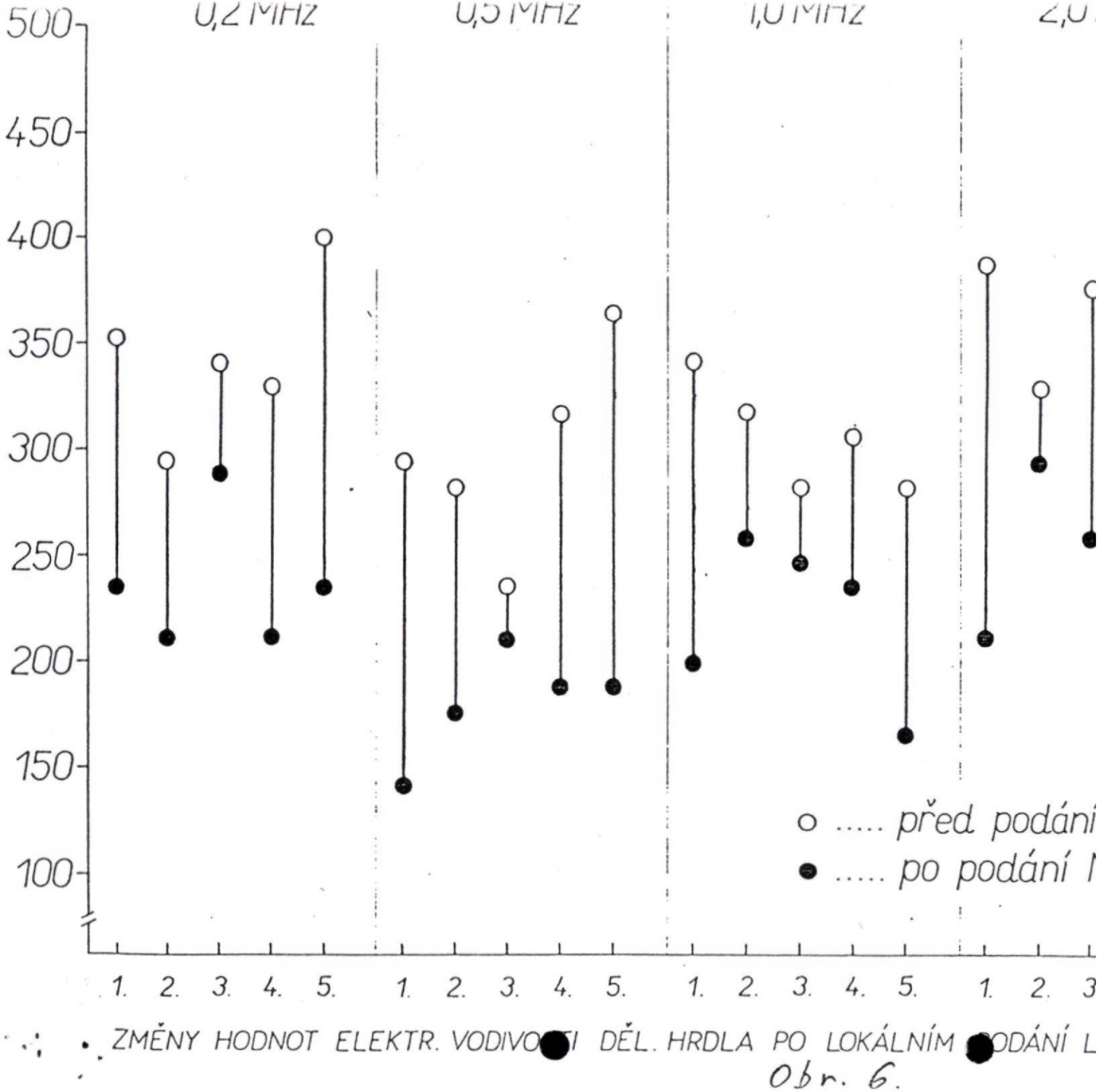
Obr. 3


Ω
o vaskularisace proprie +
1,0 MHz
× —"— ++
□ —"— +++
500
400
300
200
100
0
50
150
250
350
nad 400 μ
výška epitelu

Obr. 4.



ZMĚNY HODNOT ELEKTR. VODIVOSTI DĚL. HRDLA PO LOKÁLNÍM PODÁNÍ L



ZMĚNY HODNOT ELEKTR. VODIVOSTI DĚL. HRDLA PO LOKÁLNÍM PODÁNÍ L

Obr. 6.