

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2015/1



## ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

### A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

#### 1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

<b>Šifra projekta</b>	L2-4105
<b>Naslov projekta</b>	Razvoj programa za numerično modeliranje elektroporacije in vivo ter njegova validacija? in silico elektroporacija
<b>Vodja projekta</b>	10268 Damijan Miklavčič
<b>Tip projekta</b>	L Aplikativni projekt
<b>Obseg raziskovalnih ur</b>	8430
<b>Cenovni razred</b>	
<b>Trajanje projekta</b>	07.2011 - 06.2014
<b>Nosilna raziskovalna organizacija</b>	1538 Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko
<b>Raziskovalne organizacije - soizvajalke</b>	302 ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA 1533 C3M d.o.o., Center za računalništvo v mehaniki kontinuumu - modeliranje in trženje
<b>Raziskovalno področje po šifrantu ARRS</b>	2 TEHNIKA 2.06 Sistemi in kibernetika 2.06.07 Biomedicinska tehnika
<b>Družbeno-ekonomski cilj</b>	13.02 Tehnološke vede - RiR financiran iz drugih virov (ne iz SUF)
<b>Raziskovalno področje po šifrantu FOS</b>	2 Tehniške in tehnološke vede 2.06 Zdravstveni inženiring

### B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

#### 2. Povzetek raziskovalnega projekta<sup>1</sup>

SLO

Elektroporacija je pojav, pri katerem se prepustnost celične membrane začasno poveča zaradi izpostavljenosti električnim pulzom visoke jakosti. Elektroporacijo uporabljamo v številnih aplikacijah, kot so elektrokemoterapija tumorjev, genska

transfekcija, netermična ablacija tkiva, obdelava hrane in čiščenje odpadnih vod. Za uspešno elektroporacijo je potrebno natančno določiti porazdelitev električnega polja v ciljnih celicah ali tkivu. Najpogosteje za to uporabljamo numerično modeliranje, vendar so običajno uporabljeni modeli elektroporacije pomanjkljivi, saj ne upoštevajo vseh pojavov, ki nastopijo pri elektroporaciji. Cilj predlaganega projekta je bil razviti podroben, eksperimentalno validiran sklopljen računalniški model elektroporacije, t.j. razvoj elektroporacije *in silico*.

Razvoj je tekel v treh glavnih fazah. V prvi fazi je bil razvit nelinearni model elektroporacije, ki smo ga nato v nadaljevanju nadgradili v tranzientni nelinearni sklopljeni model elektroporacije, ki poleg nelinearnega modela efektivne prevodnosti vključuje še transport snovi in prevajanje toplote. V drugi fazi je bil nelinearni sklopljeni model elektroporacije izčrpno validiran s poskusi *in vitro*, *ex vivo* ter *in vivo*, kar zagotavlja točnost modela. Validacija je bila izvedena z meritvami napetosti, električnega toka, temperature in transporta snovi pri različnih vrednostih parametrov električnih pulzov (amplitude, časa trajanja pulzov, ponavljalne frekvence in števila pulzov) v različnih eksperimentalnih pogojih (*in vitro*, *ex vivo* ter *in vivo*). V tretji fazi je bil model elektroporacije implementiran v namenskem programskem orodju z uporabo metode končnih elementov. V projektu smo uporabili simbolno generiranje programske kode za hiter in učinkovit prenos fizikalnih modelov elektroporacije v računsko učinkovito numerično aplikacijo. Metode za inverzno analizo so dodatno povečale vrednost rezultatov, saj so omogočale učinkovito določanje slabše poznanih fizikalnih lastnosti različnih celic in tkiv (npr. spremembo efektivne prevodnosti zaradi elektroporacije).

Raziskave opravljene v sklopu projekta so prispevale k globljemu razumevanju pojava elektroporacije in spremljajočih pojavov. Programska oprema na osnovi metode končnih elementov in validirani modeli elektroporacije so povečali dostopnost *in silico* elektroporacije, razvita programska oprema pa je učinkovita podlaga za računske eksperimente. Vse to se vedno bolj pogosto uporablja za načrtovanje zdravljenja z metodami na osnovi elektroporacije, ki v svetu pridobivajo na veljavi.

ANG

Electroporation is a physical phenomenon where cell membrane permeability is transiently increased due to exposure of the cell to short intense electric field pulses. Electroporation is used in various applications, such as electrochemotherapy of tumours, gene transfection, non-thermal ablation using irreversible electroporation, food processing and waste water treatment. Local electric field distribution needs to be precisely controlled for effective electroporation. Numerical modelling is most often used in this context, however typically used models of electroporation are insufficient since they do not take all the effects of electroporation into account. The aim of the research project was to develop a detailed, experimentally validated coupled numerical model of electroporation, i.e. development of electroporation *in silico*.

The development of the model proceeded in three main stages. In the first stage, a nonlinear model of electroporation, which was later upgraded to a transient nonlinear coupled model of electroporation was developed. This included nonlinear model of effective conductivity, transport of matter and heat transfer. In the second stage, the nonlinear transient model of electroporation was extensively validated with experiments *in vitro*, *ex vivo* and *in vivo*, in order to confirm the accuracy of the model. The validation was performed by measuring voltage, current, temperature and transport using different electric pulse parameters (amplitude, duration of pulses, pulse repetition frequency and number of pulses) in different experimental conditions (*in vitro*, *ex vivo* and *in vivo*). In the third stage, the model of electroporation was implemented in a custom computational tool using finite element method. In the course of the project, symbolic code generation was used to effectively transfer physical models of electroporation into a computationally efficient implementation. Additionally developed inverse analysis tools have enabled determination of lesser-known physical properties of tissues (e.g. change in effective conductivity due to electroporation).

The research conducted in the course of the research proposal have contributed to a deeper understanding of the phenomenon of electroporation and its related

processes. The developed numerical tools and validated models of electroporation have improved the accessibility of *in silico* electroporation and present an efficient platform for computational experiments. The outcomes of the research project are being used ever more often for treatment planning of electrochemotherapy and irreversible electroporation, both of which are gaining in clinical relevance.

### 3. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu<sup>2</sup>

#### DS1 Razvoj modelov elektroporacije

##### N1.1 Nelinearni model elektroporacije

Izvedli in preizkusili smo več različnih implementacij nelinearnega modela elektroporacije z različnim številom tkiv v 3D modelu in različnimi funkcijami za določanje učinkovite prevodnosti glede na vsiljeno električno polje. Analizirali smo porazdelitev električnega polja v linearnih modelih s konstantno specifično prevodnostjo in porazdelitev električnega polja v nelinearnih modelih pri katerih smo upoštevali spremembe specifične prevodnosti tkiv zaradi elektroporacije. Analizo smo najprej izvedli za homogeno tkivo, nato še za sestavljeno tkivo, t.j. tkivo, ki je sestavljeno iz več različnih tipov tkiv z različnimi električnimi lastnostmi. Analizo porazdelitve jakosti električnega polja homogenega tkiva smo preučevali na primeru tkiva jeter, analizo sestavljenih tkiv pa na primeru tkiv podkožnega tumorja pri čemer smo upoštevali lastnosti kožnega tkiva, maščevja in vezivnega tkiva, mišičnega tkiva in ciljnega tumorskega tkiva. Na podlagi numeričnih izračunov na modelih smo pokazali, da se nelinearni modeli elektroporacije bolj prilegajo izmerjenim rezultatom v primerjavi z linearnimi modeli. Ugotovili smo torej, da je pri razvoju realističnih modelov za natančno napoved stopnje elektroporacije v tkivu potrebno upoštevati spremembe specifične prevodnosti tkiva v odvisnosti od porazdelitve električnega polja tako pri homogenem (jetra) kot pri sestavljenem tkivu (podkožni tumor). Pridobljeni rezultati so ključnega pomena pri natančnosti načrtovanja terapij, ki temeljijo na elektroporaciji, kot so na primer klinična elektrokemoterapija ter genska terapija in vakcinacija.

##### N1.2 Tranzientni nelinearni sklopljeni model elektroporacije

Tranzientni nelinearni sklopljen model elektroporacije smo nadgradili z izračuni spremembe temperature zaradi Joulskih izgub, prevajanjem toplote in modelom za zakasnjene učinke elektroporacije. Model omogoča določanje segrevanja zaradi dovajanja pulzov in oceno termičnih poškodb tkiva z Arrheniusovim integralom. Pri tem model za segrevanje upošteva dolžino in frekvenco ponavljanja pulzov. Ugotovili smo, da povečana temperatura poveča učinkovito prevodnost tkiva, kar povzroča večje tokove. Model verjetnosti elektroporacije in uničenja celic zaradi ireverzibilne elektroporacije upošteva lokalno porazdelitev električnega polja, število dovedenih pulzov, vrsto celic in dolžino trajanja pulzov in omogoča bolj natančno ocenjevanje rezultatov terapije od prej uporabljenih pristopov z določanjem praga elektroporacije. Model za toplotne poškodbe tkiva pa upošteva lokalno temperaturo v tkivu in njen časovni potek, zato omogoča ocenjevanje volumna tkiva, ki ob dovajanju elektroporacijskih pulzov utrpel toplotne poškodbe. Pokazali smo, da je z ustreznimi parametri električnih pulzov možno doseči delež toplotnih poškodb v uspešno uničenem tkivu pot 10 %, kar omogoča varno uporabo ireverzibilne elektroporacije tudi v bližini kritičnih struktur, kot so žolčni vodi v jetrih ali živčni snopiči v prostati.

#### DS2 Teoretična in eksperimentalna validacija

##### N2.1 Validacija modela elektroporacije z analitičnimi rešitvami

Določili in izbrali smo ustrezne geometrije, ki omogočajo analitično rešitev v pričakovanem obsegu, vključujoč spremembe učinkovite prevodnosti zaradi električnega polja. V ta namen smo najprej zgradili preproste modele posameznih celic pravih oblik za katere obstajajo analitični izrazi za vsiljeno transmembransko napetost. Ugotovili smo, da se izračuni modelov dobro ujemajo z analitičnimi rešitvami. Nato smo zgradili preprost 3D model tkiva, sestavljen iz večjega števila okroglih celic različnih velikosti s katerim smo izračunali spremembo učinkovite

prevodnosti celotnega modela zaradi elektroporacije posameznih celic. Na podlagi rezultatov numeričnih izračunov z modelom elektroporacije razvitim v sklopu N1.1 smo ugotovili, da poenostavljeni oziroma linearni modeli lahko izrazito prispevajo k negotovosti pri napovedi stopnje elektroporacije ciljnih tkiv. Za natančno napoved stopnje elektroporacije ciljnih tkiv in posledično izida terapije je torej potrebno uporabiti nelinearne elektroporacijske modele kar je v skladu z ugotovitvami pridobljenimi na podlagi izračunov spremembe efektivne prevodnosti z modeli razvitimi v okviru N2.1.

## **N2.2 Validacija modelov elektroporacije s poskusi in vitro, ex vivo in in vivo**

Na podlagi rezultatov poskusov ex vivo z metodo MREIT smo preverili veljavnost predpostavk modela elektroporacije razvitega v okviru naloge N1.1. Ugotovili smo, da se odziv modela ujema z meritvami sprememb efektivne prevodnosti tkiva zaradi elektroporacije. Validacijo 3D nelinearnih modelov elektroporacije na homogenem tkivu in sestavljenem tkivu smo nato opravili še na podlagi primerjave izračunane  $I(U)$  karakteristike z izmerjeno  $I(U)$  karakteristiko ob uporabi učinkovine za detekcijo elektroporacije 51CrEDTA v in vivo pogojih. Za validacijo homogenega tkiva smo uporabili in vivo meritve izvedene na jetrnem tkivu podgane in zajca, za validacijo sestavljenega tkiva pa na mišjih podkožnih tumorjih B16 in LPB. Z magnetno resonančno električno impedančno tomografijo (MREIT) smo opazovali porazdelitev električnega polja in električne prevodnosti v *in vivo* pogojih. Električno polje in prevodnost smo določili med dovajanjem osmih električnih pulzov s parametri, ki se uporabljajo pri elektrokemoterapiji. Ugotovili smo, da se je prevodnost tumorja povečala na območju, kjer je električno polje preseglo prag reverzibilne elektroporacije. Z izsledki *in vivo* opazovanja prevodnosti smo lahko določili natančnejši potek spremembe prevodnosti tumorja zaradi elektroporacije. Z uporabo MREIT smo opazovali tudi spremembe anizotropnih lastnosti električne prevodnosti tkiv izpostavljenih električnim pulzom. Povečanje anizotropije smo zaznali v piščančjih tkivih mišice, kot tudi v tkivih piščančjih jeter.

## **N2.3 Validacija transporta snovi in vitro in in vivo**

Začeli smo z razvojem sklopljenih numeričnih modelov porazdelitve električnega polja in transporta kemoterapevtikov v celice v tkivu ob elektroporaciji s klasičnim protokolom dovajanja elektroporacijskih pulzov (osem pulzov, frekvenca 1 Hz, dolžina pulzov 100  $\mu$ s). Trenutno poteka analiza numeričnih izračunov za oceno vstopa učinkovine v celice podkožnega tumorja glede na njihovo lokacijo v zdravem kožnem tkivu ter položaj elektrod. Validacijo transporta snovi v elektroporirane celice tumorja smo izvedli s fluorescenčnim barvilom Lucifer Yellow in kontrastnim sredstvom Dotarem. V tumor smo pred injiciranjem barvila oziroma kontrastnega sredstva dovedli osem električnih pulzov s parametri, ki se uporabljajo pri elektrokemoterapiji. S histološko analizo smo v tumorju definirali območja, kjer je bilo prisotno barvilo Lucifer Yellow in jih primerjali z območjem, kjer je električno polje preseglo prag reverzibilne elektroporacije. Primerjava je pokazala dobro ujemanje obeh območij. Na T2 obteženih magnetnoresonančnih slikah smo določili območja elektroporiranih celic na podlagi izraženega kontrastnega sredstva Dotarem. Tudi tu se je dobljeno območje ujemalo z območjem, kjer je električno polje preseglo reverzibilni prag elektroporacije.

## **DS3 Razvoj programske opreme**

### **N3.1 Razvoj simbolne programske kode za metodo končnih elementov**

Razvili smo novo programsko opremo za detekcijo sprememb specifičnih prevodnosti tkiv v odvisnosti od porazdelitve električnega polja med elektroporacijo. Programska oprema je razvita z uporabo simbolne programske kode namenjene numeričnim izračunom z metodo končnih elementov. Detekcija električnih lastnosti tkiv temelji na inverzni numerični analizi. V prejšnjih fazah projekta razvita programska oprema za detekcijo sprememb specifičnih prevodnosti v odvisnosti od porazdelitve električnega polja med elektroporacijo je bila izpopolnjena z upoštevanjem časovno odvisnih pojavov. V razvoju smo se osredotočili na popis prvega pulza iz serije, tako da numerični model popisuje kapacitiven odziv bilipidnih struktur v tkivu, skokovit dvig specifične prevodnosti zaradi hipnega tvorjenja por v membranah in eksponentno približevanje dolgočasovni limiti zaradi rasti por pod vplivom električnega polja.

Rezultati validacije z eksperimentalnimi rezultati kažejo dobro ujemanje odziva programske opreme in meritvami elektroporacije *ex vivo*.

### **N3.2 Validacija razvite programske opreme z obstoječimi programskimi rešitvami**

Validacijo nove programske opreme (temelječe na inverzni analizi) smo izvedli na podlagi primerjave novo-pridobljenih izračunov z obstoječimi programskimi rešitvami za modeliranje elektroporacije v tkivu: in sicer s programsko opremo ki temelji na sekvenčni analizi ter nelinearni parametrični analizi. Prednost nove razvite programske opreme temelječi na inverzni analizi je zmožnost detekcije sprememb specifične prevodnosti tkiv zaradi elektroporacije brez vnaprej podanih začetnih pragovnih vrednosti elektroporacije tkiva ter brez začetnih vrednosti specifične prevodnosti tkiva pred elektroporacijo. Razširjanje kompleksnosti programske opreme s časovnim odzivom onemogoča neposredno primerjavo in s tem validacijo z obstoječimi programskimi rešitvami, saj le te ne popisujejo časovno odvisnih odzivov s tako kompleksnostjo. Validacija je bila zato izvedena z eksperimentalnimi meritvami odziva govejih in prašičjih jeter *ex vivo*. Natančno definirana geometrija postavitve elektrod, ki smo jo uporabili za eksperimentalne meritve, je bila implementirana v virtualnem modelu po metodi končnih elementov. Z vključenim časovnim odzivom smo uspeli popisati eksperimentalne podatke znotraj merske napake.

### **N3.3 Razvoj avtomatskih algoritmov za mreženje**

V sklopu naloge smo razvili orodja za uvoz geometrijskih modelov sestavljenih na podlagi DICOM sekvenc iz CAD sistemov. Orodja nam omogočajo identifikacijo in selekcijo geometrijskih entitet (linije, ploskve, volumni), kar je nujno za pripravo vhodnih podatkov za algoritme mreženja. Razvita orodja so ključna za pravilno določanje robnih pogojev za analize po metodi končnih elementov. Prvotno načrtovana orodja za generiranje mreže za metodo končnih elementov so se preizkušanju izkazala za neustrezna. Zato smo jih nadomestili z orodjem ELFEN. Elemente, ustvarjene v orodju ELFEN, najprej obdelamo v programskem paketu Mathematica in nato uvozimo v programski paket AceFEM, ki se uporablja za izračune. Poleg tega smo v programskem paketu COMSOL razvili pristop, ki omogoča robustno generiranje mreže, kjer mreža prilagaja samo elektrodom in lastnosti elementom pripišejo glede na tabelo na trdem disku, kar omogoča hitro in robustno prilagajanje mreže spremembam položajev, ki so potrebne pri optimizaciji. Materialni parametri za novo razvito programsko opremo z upoštevanimi časovnimi spremembami lastnosti so bili določeni s polavtomatsko inverzno analizo parametričnega prostora, s katero smo raziskali občutljivost in naravo obnašanja odziva glede na variacijo določenega parametra. Na kakovost inverzno določenih materialnih podatkov bo vplivala kakovost eksperimentalnih meritev.

### **N3.5 Prototipno ogrodje za integracijo vseh programskih komponent**

Razvili smo prototipno ogrodje, ki omogoča uvoz DICOM slik in prikaz vseh zaznanih serij, izbiro serije, avtomatsko ali ročno razgradnjo (segmentacijo) slik in določitev kritičnih struktur (npr. žile) v modelu. Ogradje zapisuje podatke v skladu z enotno strukturo (metapodatki in podatki slik), ki omogoča avtomatsko generiranje mreže (točka N3.3). Ogradje je razvito v okviru programskega okolja MATLAB in je tudi že v fazi preizkušanja kot spletna aplikacija in je dostopna zainteresirani javnosti na spletnem naslovu [www.visifield.com](http://www.visifield.com). Tako smo omogočili dostop in uporabnost rezultatov projekta svetovni znanstveni javnosti, ki se ukvarja z raziskavami elektroporacije, kjer jih že uporablja več kot 20 uporabnikov iz več kot desetih držav.

## **4. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem projektu in zastavljenih raziskovalnih ciljev<sup>3</sup>**

Ocenjujemo, da smo v okviru raziskovalnega projekta dosegli vse zastavljene cilje. V raziskovalnem projektu smo izhajali iz hipoteze, da so do tedaj uporabljeni računalniški modeli elektroporacije pomanjkljivi, saj ne vključujejo vseh fizikalnih mehanizmov, ki potekajo med procesom elektroporacije. Druga hipoteza je bila, da so pri numeričnih modelih elektroporacije pomembni nelinearna sprememba prevodnosti zaradi električnega polja in sprememba

prevodnosti tkiva zaradi segrevanja tkiva; hkrati pa je učinek elektroporacije statistična funkcija jakosti električnega polja, števila elektroporacijskih pulzov in trajanja elektroporacijskih pulzov. Tretja hipoteza je bila, da je mogoče naštetje lastnosti tkiva in celic med elektroporacijo vzpostaviti v obliki integriranega orodja za izračune na področju elektroporacije.

Prvo hipotezo smo potrdili z razvojem nelinearnega modela elektroporacije in njegovo validacijo, ter demonstracijo uporabe takega modela za načrtovanje zdravljenja<sup>1,2</sup>. Drugo hipotezo smo potrdili z razvojem tranzientnega modela elektroporacije in demonstracijo njegove uporabe<sup>3</sup>. Uporaba statistične funkcije elektroporacije je tudi odprla novo raziskovalno področje, kjer trenutno izvajamo veliko novih raziskav. Tretjo hipotezo smo potrdili z integracijo pridobljenih modelov in znanja v spletno aplikacijo Visifield, ki omogoča potek dela od medicinskih slik do numeričnih rezultatov z upoštevanjem vseh dognanj projektne skupine<sup>4</sup>.

1. Županič, A., Kos, B. & Miklavčič, D. Treatment planning of electroporation-based medical interventions: electrochemotherapy, gene electrotransfer and irreversible electroporation. *Phys. Med. Biol.* **57**, 5425–5440 (2012).
2. Čorović, S. *et al.* Modeling of electric field distribution in tissues during electroporation. *Biomed. Eng. OnLine* **12**, 16 (2013).
3. Garcia, P. A., Davalos, R. V. & Miklavcic, D. A numerical investigation of the electric and thermal cell kill distributions in electroporation-based therapies in tissue. *PloS One* **9**, e103083 (2014).
4. Pavliha, D., Mušič, M. M., Serša, G. & Miklavčič, D. Electroporation-based treatment planning for deep-seated tumors based on automatic liver segmentation of MRI images. *PloS One* **8**, e69068 (2013).

#### 5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine<sup>4</sup>

Sprememb programa raziskovalnega projekta ni bilo.

V zadnjem letu izvajanja projekta je prišlo do naslednjih sprememb sestave projektne skupine:

Na projektu v letu 2014 niso več sodelovali naslednji raziskovalci:

- Tomaž Jarm (šifra 14772) zaradi obremenjenosti s pedagoškim delom in na drugih projektih;
- Matej Kranjc (29553) zaradi polne zaposlenosti na projektu »raziskovalci na začetku kariere«;
- Denis Pavliha (31983) ni bil več zaposlen na Fakulteti za elektrotehniko;
- Samo Mahnič-Kalamiza (34298) je bil na Fakulteti za elektrotehniko zaposlen le še 20-odstotno na projektih, ki niso bili financirani s strani ARRS.

#### 6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine<sup>5</sup>

Znanstveni dosežek			
1.	COBISS ID	9707348	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i>	Modeliranje porazdelitve električnega polja med elektroporacijo
		<i>ANG</i>	Modeling of electric field distribution in tissues during electroporation
			Poenostavitve v linearnih numeričnih modelih lahko povzročijo negotovosti pri napovedi stopnje elektroporacije in učinkovitosti terapij temelječih na elektroporaciji. Zato smo razvili nelinearne elektroporacijske modele za modeliranje porazdelitve električnega polja, ki omogočajo natančnejšo napoved stopnje elektroporacije ciljnega tkiva oziroma sprememb električnih lastnosti v odvisnosti od električnega polja zaradi

Opis	SLO	elektroporacije. Implementacijo le-teh smo izvedli za modeliranje elektroporacije makroskopsko homogenih tkiv (kot je na primer tkivo jeter) ter za poljubno kompleksna tkiva ki so sestavljena iz več tkiv različnih električnih lastnosti. Razvili smo novo programsko opremo za detekcijo sprememb specifičnih prevodnosti tkiv v odvisnosti od porazdelitve električnega polja med elektroporacijo. Programsko opremo je možno uporabiti tudi v primerih ko so električne lastnosti neznane oziroma težko merljive, kar predstavlja pomemben napredek v nadgradnji in dopolnitvi obstoječih programskih rešitev. Nelinearni elektroporacijski modeli in razvita programska oprema lahko pomembno prispevajo k natančnejšem načrtovanju zdravljenja s terapijami, ki temeljijo na procesu elektroporacije, kot so elektrokemoterapija, genska terapija in vakcinacija, ter ablacija tkiva z ireverzibilno elektroporacijo.	
	ANG	Electroporation based therapies and treatments (e.g. electrochemotherapy, gene electrotransfer for gene therapy and DNA vaccination, tissue ablation with irreversible electroporation and transdermal drug delivery) require a precise prediction of the therapy or treatment outcome by a personalized treatment planning procedure. Numerical modeling of local electric field distribution within electroporated tissues has become an important tool in treatment planning procedure in both clinical and experimental settings. Recent studies have reported that the uncertainties in electrical properties (i.e. electric conductivity of the treated tissues and the rate of increase in electric conductivity due to electroporation) predefined in numerical models have large effect on electroporation based therapy and treatment effectiveness. The aim of our study was to investigate whether the increase in electric conductivity of tissues needs to be taken into account when modeling tissue response to the electroporation pulses and how it affects the local electric distribution within electroporated tissues.	
	Objavljeno v	BioMed Central; BioMedical engineering online; 2013; Vol. 12, no. 16; str. 1-27; Impact Factor: 1.746; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.071; WoS: IG; Avtorji / Authors: Čorović Selma, Lacković Igor, Šuštarč Primož, Šuštar Tomaž, Rodič Tomaž, Miklavčič Damijan	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
2.	COBISS ID	9551956	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Ocena vpliva elektroporacije na tenzor efektivne prevodnosti bioloških tkiv	
	ANG	Assessing how electroporation affects the effective conductivity tensor of biological tissues	
Opis	SLO	V objavljenem članku smo predstavili rezultate na temo sprememb anizotropnih lastnosti električne prevodnosti jeter. Raziskava je bila izvedena tako na numeričnem modelu jeter kot eksperimentalno v ex vivo pogojih z uporabo MREIT metode. Izračunali in izmerili smo povečanje razmerja anizotropije za 10 % v območjih, kjer je bilo vzpostavljeno lokalno električno polje z vrednostmi, ki segajo od reverzibilnega praga elektroporacije (40 kVm <sup>-1</sup> ) do 120 kVm <sup>-1</sup> . Te izračuni so tudi konsistentni z eksperimentalnimi raziskavami o vplivih električnega polja na anizotropne lastnosti električne prevodnosti.	
	ANG	In this paper we present calculations of the anisotropy ratio of the electrical conductivity of a simple model of a loose connective biological tissue described as a random assembly of multiscale undeformable core-shell and controlled polydisperse spherical structures. One can estimate a 10 % increase in the anisotropy ratio due to the application of electric field above the electroporation threshold (40 kVm <sup>-1</sup> ) up to 120 kVm <sup>-1</sup> . These findings are consistent with the ex vivo experimental data on the field-induced anisotropy dependence of the electrical conductivity measured with MREIT.	
		American Institute of Physics; Applied physics letters; 2012; Vol. 101, no.	

	Objavljeno v	21; str. 1-4; Impact Factor: 3.794;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.629; A': 1; WoS: UB; Avtorji / Authors: Essone Mezeme Melvin, Kranjc Matej, Bajd Franci, Serša Igor, Brosseau Christian, Miklavčič Damijan	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
3.	COBISS ID	9317204	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Načrtovanje zdravljenja za medicinske posege na osnovi elektroporacije: elektrokemoterapija, genska elektrotransfekcija in ireverzibilna elektroporacija
		ANG	Treatment planning of electroporation-based medical interventions: electrochemotherapy, gene electrotransfer and irreversible electroporation
	Opis	SLO	Elektrokemoterapija (ECT), genska elektrotransfekcija za gensko terapijo in DNK cepljenje (GET) in ablacija tkiva z ireverzibilno elektroporacijo (IRE) so v zadnjih letih vse vstopile v klinično prakso. V članku predstavljamo metodo za pacientu prilagojeno načrtovanje zdravljenja za ECT, GET in IRE, osnovano na analizi medicinskih slik, numeričnemu modeliranju elektroporacije ter optimizaciji z genetskih algoritmom in različnih metodah vizualizacije za oceno načrta zdravljenja. Vsak načrt zdravljenja poda zdravniku optimalne položaje elektrod in parametre električnih pulzov, ki zagotavljajo optimalno elektroporacijo ciljnega tkiva. Na primeru globoko ležečega tumorja, ki smo ga analizirali v članku, najboljše rezultate za ECT in IRE zagotovi konfiguracija z vsaj dvema elektrodama v ciljnem tkivu, kar omeji poškodbe okoliškega tkiva. Pri GET je treba elektrode postaviti izven ciljnega tkiva, da se omejijo poškodbe ciljnega tkiva. Predstavljena metoda za načrtovanje zdravljenja je dragoceno orodje za eksperimentalno in klinično uporabo in oceno učinkovitosti zdravljenja.
		ANG	In recent years, cancer electrochemotherapy (ECT), gene electrotransfer for gene therapy and DNA vaccination (GET) and tissue ablation with irreversible electroporation (IRE) have all entered clinical practice. We present a method for a personalized treatment planning procedure for ECT, GET and IRE, based on medical image analysis, numerical modelling of electroporation and optimization with the genetic algorithm, and several visualization tools for treatment plan assessment. Each treatment plan provides the attending physician with optimal positions of electrodes in the body and electric pulse parameters for optimal electroporation of the target tissues. For the studied case of a deep-seated tumour, the optimal treatment plans for ECT and IRE require at least two electrodes to be inserted into the target tissue, thus lowering the necessary voltage for electroporation and limiting damage to the surrounding healthy tissue. In GET, it is necessary to place the electrodes outside the target tissue to prevent damage to target cells intended to express the transfected genes. The presented treatment planning procedure is a valuable tool for clinical and experimental use and evaluation of electroporation -based treatments.
	Objavljeno v	American Institute of Physics; Physics in Medicine & Biology; 2012; Vol. 57, no. 17; str. 5425-5440; Impact Factor: 2.701;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.961; A': 1; WoS: IG, VY; Avtorji / Authors: Županič Anže, Kos Bor, Miklavčič Damijan	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
4.	COBISS ID	10729556	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	In situ spremljanje porazdelitve električnega polja v mišjem tumorju med elektroporacijo
		ANG	In situ monitoring of electric field distribution in mouse tumor during electroporation
			Raziskali smo možnost spremljanja porazdelitve električnega polja in situ



Opis	SLO	<p>med elektroporacijo mišjega tumorja in vivo za namen določitve območja reverzibilno elektroporiranega tkiva. Vsi poskusi so bili odobreni s strani etične komisije za poskuse na živalih. Miši smo razdelili v dve skupini. V prvi skupini je bilo 8 miši, medtem ko jih je bilo v drugi skupini 7. V vse miši smo vsadili podkožne tumorje na predelu zadnjih okončin. Prvo skupino smo uporabili za določitev reverzibilno elektroporiranega območja z magnetnoresonančno električnoimpedančno tomografijo (MREIT). Dodatno smo zajeli tudi T1 obtežene slike tumorjev za določitev reverzibilnega območja na podlagi pred terapijo vbrizganega kontrastnega sredstva. Magnetnoresonančno (MR) slikanje smo izvedli na 2.35 T MR tomografu. Analiza rezultatov prve skupine s Pearsonovo korelacijo je pokazala, da je reverzibilno območje dobljeno z MREIT korelirano z reverzibilnim območjem, ki smo ga dobili na podlagi zajetega kontrastnega sredstva (<math>r = 0.956</math>, <math>P = .005</math>). Tumorje druge skupine smo uporabili za histološko analizo. Izrezanim tumorjem smo obarvali reverzibilno elektroporirano območje in ga primerjali z reverzibilno elektroporiranim območjem, ki smo ga dobili z MREIT in z reverzibilno elektroporiranim območjem, ki smo ga dobili na podlagi zajetega kontrastnega sredstva. Z analizo variance smo pokazali, da dobljena območja niso statistično različna (<math>P = .11</math>). Pokazali smo, da MREIT lahko uporabimo za določitev električnega polja in situ med elektroporacijo tkiv. Predstavljena metoda bo omogočila učinkovitejšo spremljanje izvedbe terapij, ki temeljijo na elektroporaciji.</p>
	ANG	<p>To investigate the feasibility of magnetic resonance (MR) electric impedance tomography (EIT) technique for in situ monitoring of electric field distribution during in vivo electroporation of mouse tumors to predict reversibly electroporated tumor areas. Materials and Methods All experiments received institutional animal care and use committee approval. Group 1 consisted of eight tumors that were used for determination of predicted area of reversibly electroporated tumor cells with MR EIT by using a 2.35-T MR imager. In addition, T1-weighted images of tumors were acquired to determine entrapment of contrast agent within the reversibly electroporated area. A correlation between predicted reversible electroporated tumor areas as determined with MR EIT and areas of entrapped MR contrast agent was evaluated to verify the accuracy of the prediction. Group 2 consisted of seven tumors that were used for validation of radiologic imaging with histopathologic staining. Histologic analysis results were then compared with predicted reversible electroporated tumor areas from group 1. Results were analyzed with Pearson correlation analysis and one-way analysis of variance. Results Mean coverage % standard deviation of tumors with electric field that leads to reversible electroporation of tumor cells obtained with MR EIT (38% % 9) and mean fraction of tumors with entrapped MR contrast agent (41% % 13) were correlated (Pearson analysis, <math>r = 0.956</math>, <math>P = .005</math>) and were not statistically different (analysis of variance, <math>P = .11</math>) from mean fraction of tumors from group 2 with entrapped fluorescent dye (39% % 12). Conclusion MR EIT can be used for determining electric field distribution in situ during electroporation of tissue. Implementation of MR EIT in electroporation-based applications, such as electrochemotherapy and irreversible electroporation tissue ablation, would enable corrective interventions before the end of the procedure and would additionally improve the treatment outcome.</p>
Objavljeno v		<p>Radiological Society of North America.; Radiology; 2015; Vol. 274, iss. 1; str. 115-123; Impact Factor: 6.214; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.122; A': 1; WoS: VY; Avtorji / Authors: Kranjc Matej, Markelc Boštjan, Bajd Franci, Čemažar Maja, Serša Igor, Blagus Tanja, Miklavčič Damijan</p>
Tipologija	1.01	Izvirni znanstveni članek

5.	COBISS ID	10728276	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Numerična raziskava porazdelitve celične smrti zaradi elektroporacije in termičnih učinkov električnih pulzov	
	ANG	A numerical investigation of the electric and thermal cell kill distributions in electroporation-based therapies in tissue	
Opis	SLO	<p>Terapije na osnovi elektroporacije so močno orodje za izboljšavo vnosa učinkovin ali uničevanje tkiva z pulznimi električnimi polji. Elektrokemoterapija in genska terapija z gensko elektrotransfekcijo uporabljata reverzibilno elektroporacijo za vnos kemoterapevtika ali DNK v celice. Pri obeh metodah za doseganje terapevtskih rezultatov treba doseči reverzibilno elektroporacijo in ohraniti preživetje celic na čim višji ravni. Ireverzibilna elektroporacija pa povzroča celično smrt zgolj z izpostavljenostjo dovolj močnih električnim poljem. V neposredni bližini elektrod lahko zaradi segrevanja prihaja do termičnih poškodb in posledično do celične smrti zaradi dviga temperature. Glavni cilj raziskave je bil z uporabo tranzientnega sklopljenega modela elektroporacije preučiti vpliv števila električnih pulzov in električne prevodnosti na velikosti območja, kjer prihaja do celične smrti zaradi elektroporacije in kjer prihaja do celične smrti zaradi toplote. Simulirali smo protokol z devetdesetimi 100 us pulzi. Rezultati kažejo, da je mogoče doseči prevladujoč učinek celične smrti zaradi električnih pulzov, vendar lahko pri napačni izbiri napetosti prihaja tudi do termičnih poškodb. Zato je pomembno, da so pri izvajanju terapij kirurgi pozorni na položaj elektrod glede na kritične strukture, kot so žile, živci oz. bližnji organi.</p>	
	ANG	<p>Electroporation-based therapies are powerful biotechnological tools for enhancing the delivery of exogeneous agents or killing tissue with pulsed electric fields (PEFs). Electrochemotherapy (ECT) and gene therapy based on gene electrotransfer (EGT) both use reversible electroporation to deliver chemotherapeutics or plasmid DNA into cells, respectively. In both ECT and EGT, the goal is to permeabilize the cell membrane while maintaining high cell viability in order to facilitate drug or gene transport into the cell cytoplasm and induce a therapeutic response. Irreversible electroporation (IRE) results in cell kill due to exposure to PEFs without drugs and is under clinical evaluation for treating otherwise unresectable tumors. These PEF therapies rely mainly on the electric field distributions and do not require changes in tissue temperature for their effectiveness. However, in immediate vicinity of the electrodes the treatment may results in cell kill due to thermal damage because of the inhomogeneous electric field distribution and high current density during the electroporation-based therapies. Therefore, the main objective of this numerical study is to evaluate the influence of pulse number and electrical conductivity in the predicted cell kill zone due to irreversible electroporation and thermal damage. Specifically, we simulated a typical IRE protocol that employs ninety 100-us PEFs. Our results confirm that it is possible to achieve predominant cell kill due to electroporation if the PEF parameters are chosen carefully. However, if either the pulse number and/or the tissue conductivity are too high, there is also potential to achieve cell kill due to thermal damage in the immediate vicinity of the electrodes. Therefore, it is critical for physicians to be mindful of placement of electrodes with respect to critical tissue structures and treatment parameters in order to maintain the non-thermal benefits of electroporation and prevent unnecessary damage to surrounding healthy tissue, critical vascular structures, and/or adjacent organs.</p>	
Objavljeno v	Public Library of Science; PloS one; 2014; Vol. 9, no. 8; str. 1-12; Impact Factor: 3.534; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.663; A': 1; WoS: RO; Avtorji / Authors: Garcia Paulo A., Davalos Rafael V., Miklavčič Damijan		

Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
------------	--------------------------------

### 7. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine<sup>6</sup>

Družbeno-ekonomski dosežek																							
1.	<table border="1"> <tr> <td>COBISS ID</td> <td>8417876</td> <td>Vir: COBISS.SI</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Naslov</td> <td>SLO</td> <td>Segrevanje tkiva med ablacijo tumorjev z ireverzibilno elektroporacijo</td> </tr> <tr> <td>ANG</td> <td>Tissue heating during tumor ablation with irreversible electroporation</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Opis</td> <td>SLO</td> <td>Izpostavitve bioloških celic električnemu polju visoke jakosti lahko povzroči elektroporacijo celičnih membran. Glavna prednost ireverzibilne elektroporacije pred drugimi ablacijskimi metodami je v njenem netermičnem učinkovanju in posledično hitrejši regeneraciji tkiva. Segrevanje tkiva med dovajanjem električnih pulzov med optimizacijo je mogoče znižati s penalizacijo višjih temperatur v optimizacijski kriterijski funkciji. Ugotovili smo, da optimizacije parametrov elektroporacije ni mogoče izvesti v času, potrebnem za načrtovanje zdravljenja na kliniki, če je v optimizacijo vključen natančen izračun segrevanja tkiva med dovajanjem pulzov. Namesto tega predlagamo postopek optimizacije, pri katerem je segrevanje med optimizacijo zgolj konservativno ocenjeno, medtem ko se natančen izračun izvede le tedaj, ko konservativna ocena sprememb temperature nakazuje možnost termičnih poškodb tkiva.</td> </tr> <tr> <td>ANG</td> <td>Exposing biological cells to sufficiently strong external electric fields causes electroporation of cell membranes. The main advantages of irreversible electroporation over other ablation techniques are its nonthermal nature and consequently fast tissue regeneration. We show that it is possible to reduce tissue heating during the optimization procedure by penalizing higher temperatures in the objective function. We also show that optimization of electroporation parameters takes too much time when an accurate calculation of the temperature distribution is performed for each set of parameters. Instead, we propose that heating during electric pulse delivery is only conservatively estimated in the optimization procedure, while an accurate calculation is performed only when the conservative estimate implies the possibility of thermal damage.</td> </tr> <tr> <td>Šifra</td> <td>F.10</td> <td>Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije</td> </tr> <tr> <td>Objavljeno v</td> <td colspan="2">Elektrotehniška zveza Slovenije; Elektrotehniški vestnik; 2011; Letn. 78, št. 1/2; str. 42-47; Avtorji / Authors: Županič Anže, Miklavčič Damijan</td> </tr> <tr> <td>Tipologija</td> <td colspan="2">1.01 Izvirni znanstveni članek</td> </tr> </table>	COBISS ID	8417876	Vir: COBISS.SI	Naslov	SLO	Segrevanje tkiva med ablacijo tumorjev z ireverzibilno elektroporacijo	ANG	Tissue heating during tumor ablation with irreversible electroporation	Opis	SLO	Izpostavitve bioloških celic električnemu polju visoke jakosti lahko povzroči elektroporacijo celičnih membran. Glavna prednost ireverzibilne elektroporacije pred drugimi ablacijskimi metodami je v njenem netermičnem učinkovanju in posledično hitrejši regeneraciji tkiva. Segrevanje tkiva med dovajanjem električnih pulzov med optimizacijo je mogoče znižati s penalizacijo višjih temperatur v optimizacijski kriterijski funkciji. Ugotovili smo, da optimizacije parametrov elektroporacije ni mogoče izvesti v času, potrebnem za načrtovanje zdravljenja na kliniki, če je v optimizacijo vključen natančen izračun segrevanja tkiva med dovajanjem pulzov. Namesto tega predlagamo postopek optimizacije, pri katerem je segrevanje med optimizacijo zgolj konservativno ocenjeno, medtem ko se natančen izračun izvede le tedaj, ko konservativna ocena sprememb temperature nakazuje možnost termičnih poškodb tkiva.	ANG	Exposing biological cells to sufficiently strong external electric fields causes electroporation of cell membranes. The main advantages of irreversible electroporation over other ablation techniques are its nonthermal nature and consequently fast tissue regeneration. We show that it is possible to reduce tissue heating during the optimization procedure by penalizing higher temperatures in the objective function. We also show that optimization of electroporation parameters takes too much time when an accurate calculation of the temperature distribution is performed for each set of parameters. Instead, we propose that heating during electric pulse delivery is only conservatively estimated in the optimization procedure, while an accurate calculation is performed only when the conservative estimate implies the possibility of thermal damage.	Šifra	F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	Objavljeno v	Elektrotehniška zveza Slovenije; Elektrotehniški vestnik; 2011; Letn. 78, št. 1/2; str. 42-47; Avtorji / Authors: Županič Anže, Miklavčič Damijan		Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
COBISS ID	8417876	Vir: COBISS.SI																					
Naslov	SLO	Segrevanje tkiva med ablacijo tumorjev z ireverzibilno elektroporacijo																					
	ANG	Tissue heating during tumor ablation with irreversible electroporation																					
Opis	SLO	Izpostavitve bioloških celic električnemu polju visoke jakosti lahko povzroči elektroporacijo celičnih membran. Glavna prednost ireverzibilne elektroporacije pred drugimi ablacijskimi metodami je v njenem netermičnem učinkovanju in posledično hitrejši regeneraciji tkiva. Segrevanje tkiva med dovajanjem električnih pulzov med optimizacijo je mogoče znižati s penalizacijo višjih temperatur v optimizacijski kriterijski funkciji. Ugotovili smo, da optimizacije parametrov elektroporacije ni mogoče izvesti v času, potrebnem za načrtovanje zdravljenja na kliniki, če je v optimizacijo vključen natančen izračun segrevanja tkiva med dovajanjem pulzov. Namesto tega predlagamo postopek optimizacije, pri katerem je segrevanje med optimizacijo zgolj konservativno ocenjeno, medtem ko se natančen izračun izvede le tedaj, ko konservativna ocena sprememb temperature nakazuje možnost termičnih poškodb tkiva.																					
	ANG	Exposing biological cells to sufficiently strong external electric fields causes electroporation of cell membranes. The main advantages of irreversible electroporation over other ablation techniques are its nonthermal nature and consequently fast tissue regeneration. We show that it is possible to reduce tissue heating during the optimization procedure by penalizing higher temperatures in the objective function. We also show that optimization of electroporation parameters takes too much time when an accurate calculation of the temperature distribution is performed for each set of parameters. Instead, we propose that heating during electric pulse delivery is only conservatively estimated in the optimization procedure, while an accurate calculation is performed only when the conservative estimate implies the possibility of thermal damage.																					
Šifra	F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije																					
Objavljeno v	Elektrotehniška zveza Slovenije; Elektrotehniški vestnik; 2011; Letn. 78, št. 1/2; str. 42-47; Avtorji / Authors: Županič Anže, Miklavčič Damijan																						
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek																						
2.	<table border="1"> <tr> <td>COBISS ID</td> <td></td> <td>Vir: vpis v poročilo</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Naslov</td> <td>SLO</td> <td>Rektorjeva nagrada za naj inovacijo Univerze v Ljubljani v letu 2012</td> </tr> <tr> <td>ANG</td> <td>Rector award for best innovation of University of Ljubljana in 2012</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Opis</td> <td>SLO</td> <td>Programska oprema ECTplan je spletna aplikacija, ki bo zdravnikom omogočala samostojno pripravo načrta elektrokemoterapije, največjo dodano vrednost za zdravnike pa predstavlja njihova samostojnost in zagotavljanje nizkih stroškov izvajanja zdravljenja. Gre za cenovno ugodno rešitev v primerjavi z drugimi konvencionalnimi metodami, kjer je zahtevana prisotnost inženirja za pripravo načrta zdravljenja.</td> </tr> <tr> <td>ANG</td> <td>ECTplan software is a web application that will allow clinicians to prepare electrochemotherapy treatment plans themselves, where the most added value is represented by the clinicians independency when generating plans (no engineers are required) and low treatment costs. ECTplan is an affordable solution in comparison to other conventional methods, where an engineer is required for plan preparation.</td> </tr> </table>	COBISS ID		Vir: vpis v poročilo	Naslov	SLO	Rektorjeva nagrada za naj inovacijo Univerze v Ljubljani v letu 2012	ANG	Rector award for best innovation of University of Ljubljana in 2012	Opis	SLO	Programska oprema ECTplan je spletna aplikacija, ki bo zdravnikom omogočala samostojno pripravo načrta elektrokemoterapije, največjo dodano vrednost za zdravnike pa predstavlja njihova samostojnost in zagotavljanje nizkih stroškov izvajanja zdravljenja. Gre za cenovno ugodno rešitev v primerjavi z drugimi konvencionalnimi metodami, kjer je zahtevana prisotnost inženirja za pripravo načrta zdravljenja.	ANG	ECTplan software is a web application that will allow clinicians to prepare electrochemotherapy treatment plans themselves, where the most added value is represented by the clinicians independency when generating plans (no engineers are required) and low treatment costs. ECTplan is an affordable solution in comparison to other conventional methods, where an engineer is required for plan preparation.									
COBISS ID		Vir: vpis v poročilo																					
Naslov	SLO	Rektorjeva nagrada za naj inovacijo Univerze v Ljubljani v letu 2012																					
	ANG	Rector award for best innovation of University of Ljubljana in 2012																					
Opis	SLO	Programska oprema ECTplan je spletna aplikacija, ki bo zdravnikom omogočala samostojno pripravo načrta elektrokemoterapije, največjo dodano vrednost za zdravnike pa predstavlja njihova samostojnost in zagotavljanje nizkih stroškov izvajanja zdravljenja. Gre za cenovno ugodno rešitev v primerjavi z drugimi konvencionalnimi metodami, kjer je zahtevana prisotnost inženirja za pripravo načrta zdravljenja.																					
	ANG	ECTplan software is a web application that will allow clinicians to prepare electrochemotherapy treatment plans themselves, where the most added value is represented by the clinicians independency when generating plans (no engineers are required) and low treatment costs. ECTplan is an affordable solution in comparison to other conventional methods, where an engineer is required for plan preparation.																					

	Šifra	E.01	Domače nagrade
	Objavljeno v	<a href="http://www.uni-lj.si/novica.aspx?id=7976">http://www.uni-lj.si/novica.aspx?id=7976</a>	
	Tipologija	2.21	Programska oprema
3.	COBISS ID	1499003	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Načrtovanje zdravljenja s terapijami na osnovi elektroporacije
		ANG	Treatment planning for electroporation-based medical interventions
	Opis	SLO	Na konferenci eksperimentalne in translacijske onkologije je bila predstavljena programska oprema ECTplan. Tako smo predstavili rezultate raziskovalnega projekta znanstveni javnosti in ciljni publiki aplikacije, ki je nastala kot plod raziskovalnega projekta.
		ANG	Web application ECTplan was presented at the international conference on translational and experimental oncology in Protorož, Slovenia. The results and practical application of the project were presented to the intended endusers and a wider research community.
	Šifra	F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)
	Objavljeno v	Association of Radiology and Oncology; Book of abstracts; 2013; Str. 128; Avtorji / Authors: Kos Bor, Županič Anže, Edhemović Ibrahim, Breclj Erik, Serša Gregor, Miklavčič Damijan	
	Tipologija	1.10	Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci (vabljen predavanje)
4.	COBISS ID	10291540	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Numerično modeliranje termičnih učinkov med zdravljenjem z ireverzibilno elektroporacijo
		ANG	Numerical modeling of thermal effects during irreversible electroporation treatments
	Opis	SLO	Nadgrajen nelinearni sklopljen model elektroporacije smo v obliki računalniške vaje predstavili udeležencem mednarodne šole o EBTT. Model je vključeval nelinearne spremembe električne prevodnosti zaradi elektroporacije, segrevanje in oceno termičnih poškodb z Arrheniusovim integralom. Tako smo rezultate projektne skupine neposredno predstavili naslednji generaciji znanstvenikov iz področja elektroporacije.
		ANG	The upgraded nonlinear coupled model of electroporation was presented as a computer lab exercise at the 2013 EBTT international postgraduate course. The model included nonlinear electric conductivity changes due to electroporation, tissue heating and thermal damage estimation by means of the Arrhenius integral. Thus the current results of the project group were presented directly to the next generation of researchers in the area of electroporation.
	Šifra	F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)
	Objavljeno v	Založba FE in FRI; Workbook of the COST TD1104 electroporation-based technologies and treatments; 2013; Str. 59-62; Avtorji / Authors: Garcia Paulo A., Kos Bor	
	Tipologija	1.25	Drugi sestavni deli
5.	COBISS ID		Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO	Predstavitve projekta ECTplan na investicijski konferenci COINVEST 2013
		ANG	Presentation of ECTplan project on an investment conference COINVEST 2013

Opis	SLO	Projekt ECTplan smo kot finalisti tekmovanja COINVEST 2013 predstavili investitorjem skladov tveganega kapitala. Od članov žirije, ki se ukvarjajo z razvojem medicinskih pripomočkov zelo pozitivne povratne informacije.
	ANG	ECTplan project was presented as finalists in the COINVEST 2013 competition for best startups. The project was presented to a group of investors representing various venture capital funds. The feedback from investors involved in biomedical engineering was encouraging.
Šifra	F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")
Objavljeno v	<a href="http://www.cobik.si/novice/coinvest2">http://www.cobik.si/novice/coinvest2</a> . visokotehnoložainvesticijskakonferenca	
Tipologija	3.15	Prispevek na konferenci brez natisa

## 8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine<sup>7</sup>

Članki, ki so nastali v okviru raziskovalnega projekta so skupaj zbrali že več kot 40 čistih citatov.

## 9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine<sup>8</sup>

### 9.1. Pomen za razvoj znanosti<sup>9</sup>

SLO

V okviru projekta smo razvili integrirano in silico okolje za raziskovanje in optimizacijo terapij in postopkov, ki temeljijo na elektroporaciji. In silico okolje obsega razvoj realističnih računalniških modelov za napoved uspešnosti in vivo elektroporacije ter razvoj pripadajoče namenske programske opreme. Računalniške modele smo uspešno validirali tako v ex vivo kot v in vivo pogojih, celotno in silico okolje pa smo uspešno testirali v realnem okolju na področjih biologije, biotehnologije in medicine. Tako smo pokazali, da ima naše integrirano in silico okolje več koristnih učinkov na razvoj znanosti na področju elektroporacije in širše. Validirani računalniški modeli elektroporacije (realistični modeli), omogočajo natančnejšo napoved stopnje elektroporacije v primerjavi z modeli ki so bili prej v uporabi, ker delujejo na podlagi detekcije sprememb električnih lastnosti v odvisnosti od električnega polja zaradi elektroporacije. Novi razviti elektroporacijski modeli lahko pomembno prispevajo k hitrejšemu razvoju in natančnejšem načrtovanju zdravljenja težko ozdravljivih bolezni s terapijami, ki temeljijo na procesu elektroporacije, kot so na primer elektrokemoterapija, genska terapija in vakcinacija ter ablacija tkiva z ireverzibilno elektroporacijo. Namenska programska oprema, ki smo jo razvili v okviru tega projekta pa bo bistveno olajšala uporabo modelov elektroporacije za napovedi in optimizacijo učinkovitosti novih aplikacij, ker omogoča dostopnost numeričnega modeliranja tudi raziskovalcem iz področij biologije, biotehnologije in medicine. Programska oprema tako predstavlja učinkovito orodje za inovativne računalniške poskuse in omogoča razvoj integriranih programskih paketov za namensko rabo na področju elektroporacije. Validiran računalniški model elektroporacije s pripadajočo programsko opremo bo nedvomno bistveno okrepil raziskave na področju elektroporacije in pripomogel k hitremu širjenju panoge, kot tudi k izboljšanju učinkovitosti in uspešnosti aplikacij na osnovi elektroporacije. Novo razviti modeli elektroporacije so že v uporabi za preverjanje in poglobitev trenutnega vrhunškega znanja o elektroporaciji, validirani modeli pa pomembno prispevajo k pospeševanju razvojnih ciklov in nižjih stroških povezanih z razvojem novih aplikacij. Z validiranimi modeli elektroporacije bodo lahko raziskovalci povečali časovno in stroškovno učinkovitost novih poizkusov za določanje pomembnih parametrov elektroporacije v novih aplikacijah. Poleg tega bodo modeli predstavljali okvir za nove bazične raziskave in podali nabor ključnih parametrov, ki jih je potrebno določiti pred uporabo elektroporacije na novih področjih, tkivih ali celičnih tako omogočajo tudi identifikacijo ključnih parametrov, npr. učinkovite električne prevodnosti v odvisnosti od temperature in vsiljene jakosti električnega polja. Novi izboljšani modeli elektroporacije zmanjšujejo potrebo po poskusih na živalih, saj so ključne lastnosti modelov že preverjene.

ANG

An integrated in silico framework for research and optimization of electroporation based technologies and treatments has been developed. The in silico framework encompasses the development of realistic models, which enable the prediction of effects of in vivo electroporation and the development of accompanying software. The computer models have been successfully validated both ex vivo and in vivo, and the whole in silico framework has been successfully tested in a realistic environment encompassing biology, biotechnology and medicine. This shows, that the in silico framework has multiple beneficial effects on the development of science in the area of electroporation and beyond.

The validated computer models of electroporation (realistic models) enable a more precise prediction of the effects of electroporation pulses in comparison to models that were used previously, since they are based on the detection of changes of electrical properties of tissue in dependence on electroporation. The newly developed electroporation models enable faster development and better treatment planning of difficult-to-treat diseases with e.g. electrochemotherapy, gene therapy with gene electrotransfer and tissue ablation with irreversible electroporation. The software framework built during the scope of the project will ease the use of electroporation models also for development of new applications, since it simplifies the use also for researchers from the field of biology, biotechnology and medicine. The software framework therefore represents an efficient framework for innovative computer experiments and enables the development of specialized tools.

The validated computer models of electroporation will significantly enhance research in the area of electroporation and further the expansion of the field itself, while simultaneously improving the effectiveness and success of applications based on electroporation. The newly developed electroporation models are already used for guiding new experiments, while shortening development cycles and reducing costs associated with the development of novel application. They enable researchers to improve the time- and cost-effectiveness of new experiments in the area. The validated computer models of electroporation also present a framework for new basic research and can yield key parameters that need to be determined before migrating the technology to new tissues or cell lines. The improved and validated models of electroporation also reduce the need for animal experiments, since the most important parameters of the model are already determined.

## 9.2. Pomen za razvoj Slovenije<sup>10</sup>

SLO

Z rezultati razvitega in silico okolja smo utrdili položaj Slovenije kot eno vodilnih na področju raziskav in razvoja terapij in postopkov, ki temeljijo na elektroporaciji. Naši rezultati lahko neposredno prispevajo k boljšem razumevanju uporabe elektroporacije na področju klinične medicine pri terapijah kot sta na primer elektrokemoterapija in genska terapija, kar lahko bistveno prispeva k učinkoviti uporabi ter uveljavitvi teh terapij tako v slovenskem kot v mednarodnem kliničnem prostoru. Razvoj numeričnega modela elektroporacije za podporo načrtovanju novih aplikacij, temelječih na elektroporaciji, je v skladu z rastočimi trendi uporabe tudi na področjih, kot so raziskave v molekularni celični biologiji, vstavljanje proteinov v celične membrane, zlivanje celic, biotehnologija, sterilizacija vode, različni procesi v živilski industriji itd. Pridobljeno znanje v okviru tega projekta smo vmesili v pedagoški proces, saj so raziskave potekale v akademsko-izobraževalnem okolju na Fakulteti za elektrotehniko. Razviti modeli in programska oprema so namreč uporabljeni kot orodja v pedagoškem procesu Univerze v Ljubljani (Fakulteta za elektrotehniko) v okviru tako dodiplomskega kot podiplomskega študijskega programa. Kot primer lahko navedemo mednarodno šolo Electroporation-based Technologies and Treatments, ki jo redno organiziramo na Univerzi v Ljubljani (Fakulteta za elektrotehniko) od leta 2003. Dosedaj jo je obiskalo že več kot 100 udeležencev (doktorskih študentov, tujih raziskovalcev ipd.) iz 19 držav.

V projektu so sodelovali tudi mladi raziskovalci, kar predstavlja izjemno priložnost za učenje z delom na realnih primerih. Mladi raziskovalci so tako imeli možnost dela s priznanimi raziskovalci iz treh svetovno priznanih raziskovalnih skupin, t.j. Univerze v Ljubljani (Fakulteta za elektrotehniko), Onkološkega inštituta in podjetja C3M d.o.o., ki bodo združile svoje moči in vire z namenom nadaljnjega razvoja področja elektroporacije.

Pridobljeni rezultati so bili predstavljeni na domačih in mednarodnih konferencah ter objavljeni v SCI indeksiranih znanstvenih revijah, kar je izrednega pomena za prepoznavnost in uveljavljanje Republike Slovenije v mednarodnem okolju.

Sodelujoče podjetje C3M vidi izvedeni projekt kot odlično izkoriščeno priložnost za vstop na področje medicinske programske opreme in poslovnih priložnosti. V podjetju ocenjujejo, da je imel vstop na novo tržišče neposreden vpliv (10-15%) na povečanje velikosti trga, ki ga podjetje pokriva s storitvami in programsko opremo. Znanje, ki so ga v podjetju pridobili skozi projekt, bodo tržili tudi na drugih visokotehnoloških inženirskih področjih, kjer je podjetje prisotno. Orodja, ki so jih razvili v projektu omogočajo podjetju C3M možnost podpore industriji pri razvoju bolj učinkovitih elektroporacijskih tehnologij ter nižjih stroškov njihovega razvoja. Podjetje C3M je izkazalo svoj vitalni interes vstopa na trg medicinske programske opreme tudi s svojim deležem pri sofinanciranju predlaganega projekta. Projektni konzorcij, ki ga sestavljata raziskovalni organizaciji in visokotehnološko podjetje z različnih področij znanosti, kot so elektrotehnika, eksperimentalna onkologija in numerično modeliranje, je uveljavil interdisciplinaren pristop konvergenčnih tehnologij (nano, bio, info) k modeliranju elektroporacije. Rezultati projekta služijo kot osnova za tržno različico programske opreme, ki jo bo tržilo slovensko visokotehnološko podjetje C3M d.o.o. Vsa razvita programska oprema, ki izhaja iz rezultatov tega projekta, ima mednarodni potencial uporabe, saj predstavlja UL-FE eno izmed vodilnih raziskovalnih skupin na področju elektroporacije oz. razvoja aplikacij in modelov elektroporacije. Zatorej bodo sredstva, ki bodo investirana v projekt, povrnjena prek davkov.

ANG

The results of the present research project and the in silico computational framework have solidified the position of Slovenia as one of the leading countries in the area of electroporation research. Our results directly contribute to a better understanding of the use of electroporation in the area of clinical medicine using tools such as electrochemotherapy and gene therapy leading to a greater acceptance of these technologies in the Slovenian and international clinical environment. The knowledge gained in the research project has already been included in the teaching process at the University of Ljubljana both in the scope of Masters' and PhD level studies. One example is the yearly Electroporation-based Technologies and Treatments which has been attended by more than 100 PhD students from more than 19 countries. The results have been presented at Slovenian and international conferences and published in numerous SCI-indexed scientific journals, which is of exceptional importance to the recognition of Republic of Slovenia in the international scientific community. The co-financing small enterprise C3M sees the research project as a well utilised opportunity to enter the market of medical device software. The company estimates that the entry to the market had a direct positive effect (10-15 %) on the size of the company's software and IT consulting division. The knowledge and experience, that the company has gained through the project will also be usefully utilised in other segments of the company's market. The tools that have been developed in the course of the project enable C3M's ability to support the industry with development

#### 10. Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!

Označite, katerega od navedenih ciljev ste si zastavili pri projektu, katere konkretne rezultate ste dosegli in v kakšni meri so doseženi rezultati uporabljeni

Cilj	
<b>F.01</b>	<b>Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin</b>
	Zastavljen cilj <input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat <input type="text" value="Dosežen"/> ▼
	Uporaba rezultatov <input type="text" value="V celoti"/> ▼
<b>F.02</b>	<b>Pridobitev novih znanstvenih spoznanj</b>
	Zastavljen cilj <input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat <input type="text" value="Dosežen"/> ▼
	Uporaba rezultatov <input type="text" value="V celoti"/> ▼
<b>F.03</b>	<b>Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja</b>
	Zastavljen cilj <input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE

	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
<b>F.04</b>	<b>Dvig tehnološke ravni</b>	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
<b>F.05</b>	<b>Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja</b>	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Delno
<b>F.06</b>	<b>Razvoj novega izdelka</b>	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen bo v naslednjih 3 letih
	Uporaba rezultatov	Delno
<b>F.07</b>	<b>Izboljšanje obstoječega izdelka</b>	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Delno
<b>F.08</b>	<b>Razvoj in izdelava prototipa</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
<b>F.09</b>	<b>Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije</b>	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen bo v naslednjih 3 letih
	Uporaba rezultatov	Delno
<b>F.10</b>	<b>Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije</b>	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Delno
<b>F.11</b>	<b>Razvoj nove storitve</b>	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen bo v naslednjih 3 letih
	Uporaba rezultatov	Delno
<b>F.12</b>	<b>Izboljšanje obstoječe storitve</b>	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen



	Uporaba rezultatov	Delno
<b>F.13</b>	<b>Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
<b>F.14</b>	<b>Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
<b>F.15</b>	<b>Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
<b>F.16</b>	<b>Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
<b>F.17</b>	<b>Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso</b>	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen bo v naslednjih 3 letih
	Uporaba rezultatov	Delno
<b>F.18</b>	<b>Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)</b>	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen bo v naslednjih 3 letih
	Uporaba rezultatov	V celoti
<b>F.19</b>	<b>Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")</b>	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih
<b>F.20</b>	<b>Ustanovitev novega podjetja ("spin off")</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
<b>F.21</b>	<b>Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov</b>	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen bo v naslednjih 3 letih
	Uporaba rezultatov	Delno

<b>F.22</b>	<b>Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov</b>	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	V celoti <input type="text"/>
<b>F.23</b>	<b>Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev</b>	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	Delno <input type="text"/>
<b>F.24</b>	<b>Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev</b>	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	Delno <input type="text"/>
<b>F.25</b>	<b>Razvoj novih organizacijskih in upravljaljskih rešitev</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.26</b>	<b>Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljaljskih rešitev</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.27</b>	<b>Prispevek k ohranjanju/varovanju naravne in kulturne dediščine</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.28</b>	<b>Priprava/organizacija razstave</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.29</b>	<b>Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.30</b>	<b>Strokovna ocena stanja</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.31</b>	<b>Razvoj standardov</b>	

	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.32</b>	<b>Mednarodni patent</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.33</b>	<b>Patent v Sloveniji</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.34</b>	<b>Svetovalna dejavnost</b>	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen bo v naslednjih 3 letih <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	Delno <input type="text"/>
<b>F.35</b>	<b>Drugo</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

**Komentar**

--

**11. Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!**

Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
<b>G.01</b>	<b>Razvoj visokošolskega izobraževanja</b>					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.03.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.02</b>	<b>Gospodarski razvoj</b>					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	

G.02.08.	Povečanje dobička	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.12.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.03</b>	<b>Tehnološki razvoj</b>					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.03.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.04</b>	<b>Družbeni razvoj</b>					
G.04.01	Dvig kvalitete življenja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.06.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.05.</b>	<b>Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete</b>					
<b>G.06.</b>	<b>Varovanje okolja in trajnostni razvoj</b>					
<b>G.07</b>	<b>Razvoj družbene infrastrukture</b>					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.08.</b>	<b>Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva</b>					
<b>G.09.</b>	<b>Drugo:</b>					

**Komentar**

--

**12.Pomen raziskovanja za sofinancerje<sup>11</sup>**

	Sofinancer		
1.	Naziv	C3M d.o.o.	
	Naslov	Vandotova ulica 55, 1000 Ljubljana	
	Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:	100.000	EUR

Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:		25	%
Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja			Šifra
	1.	Razvoj programske opreme za načrtovanje zdravljenja za podjetje IGEA (I)	F.06
	2.	Razvoj nelinearnega modela elektroporacije z vključeno časovno odvisnostjo po metodi končnih elementov	F.04
	3.	Primerjava rezultatov eksperimentalne meritve in numeričnega modela	F.01
	4.		
	5.		
Komentar	Podjetje je nadaljevalo razvoj porogramske opreme za načrtovanje zdravljenja z elektroporacijo globokih tumorjev za proizvajalca naprav IGEA. Programska oprema z združitvijo dvodimenzionalnega numeričnega modela in problemu prilagojenega optimizacijskega algoritma omogoča izračun optimalne konfiguracije elektrod za dani tumor in dobljene rezultate izvozi v formatu, ki ga je moč vnesti v proizvajalčevo napravo. V okviru projekta razviti nelinearni model je izjemnega pomena za nadgraditev razvite programske opreme saj arhitektura obstoječe programske rešitve omogoča zamenjavo dvo dimenzionalnega modela z novim nelineranim modelom, ki temelji na metodi končnih elementov. Izjemnega pomena je za podjetje tudi verifikacija nelinearnega modela z obstoječimi programskimi rešitvami in eksperimentalnimi meritvami.		
Ocena	Delo na projektu je za podjetje C3M zelo pomembno saj v sklopu projekta pridobiva nova znanja o procesu elektroporacije ter razvija in preizkuša nove modele ter koncepte programskih rešitev na podlagi katerih bo lahko svoje produkte v prihodnosti nadgradilo. To bo podjetju omogočilo izboljšanje pozicije na trgu ponudnikov namenske programske opreme za modeliranje elektroporacije in načrtovanje zdravljenja z metodo elektroporacije.		

### 13. Izjemni dosežek v letu 2014<sup>12</sup>

#### 13.1. Izjemni znanstveni dosežek

Članek In situ spremljanje porazdelitve električnega polja v mišjem tumorju med elektroporacijo je bil objavljen v eni izmed vodilnih znanstvenih revij za področje radiologije: Radiology.

KRANJC, Matej, MARKELC, Boštjan, BAJD, Franci, ČEMAŽAR, Maja, SERŠA, Igor, BLAGUS, Tanja, MIKLAVČIČ, Damijan. In situ monitoring of electric field distribution in mouse tumor during electroporation. Radiology, ISSN 0033-8419, Jan. 2015, vol. 274, iss. 1, str. 115-123, ilustr. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.14140311>, doi: 10.1148/radiol.14140311. [COBISS.SI-ID 10729556], [JCR, SNIP, Scopus do 5. 1. 2015: št. citatov (TC): 0, čistih citatov (CI): 0, normirano št. čistih citatov (NC): 0]

#### 13.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

Člani programske skupine so se preko več medijskih objav na radiu, časopisih in televiziji aktivno trudili za popularizacijo znanosti in za obveščanje o uspehih raziskovalne skupine tudi v širši javnosti. Tako so različni člani nastopili v radijski oddaji Ultrazvok, v intervjuju v časopisu Dnevnik in v oddaji Prvi dnevnik.

Viri:

MIKLAVČIČ, Damijan (intervjuvanec). Elektroporacija : zdravljenje na nivoju celic. Ljubljana: RTV 4D, 6. mar. 2014. <http://4d.rtvlo.si/arhiv/ultrazvok/174264289>. [COBISS.SI-ID 10483284]

BOŽIČ, Kristina (oseba, ki intervjuva). Na vrhu ledene gore: zdravljenje raka, elektrokemoterapija in slovenski raziskovalci ter kirurgi v svetovni špici. Dnevnik, ISSN 1318-0320, 27. sep. 2014, leto 64, št. 225. [COBISS.SI-ID 1874555]

SERŠA, Gregor (intervjuvanec). Nova metoda za zdravljenje rakavih tumorjev na jetrih : RTV Slovenija, oddaja Prvi dnevnik, 16. 9. 2014. Ljubljana, 2014. <http://4d.rtvlo.si/arhiv/prvi-dnevnik/174295073>. [COBISS.SI-ID 1862779]

## C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

- so vsi podatki, ki jih navajamo v poročilu, resnični in točni
- se strinjamo z obdelavo podatkov v skladu z zakonodajo o varstvu osebnih podatkov za potrebe ocenjevanja ter obdelavo teh podatkov za evidence ARRS
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v pisni obliki
- so z vsebino zaključnega poročila seznanjeni in se strinjajo vsi soizvajalci projekta

### Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba  
raziskovalne organizacije:*

in

*vodja raziskovalnega projekta:*

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za  
elektrotehniko

Damijan Miklavčič

## ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana

10.3.2015

### Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2015/1

<sup>1</sup> Napišite povzetek raziskovalnega projekta (največ 3.000 znakov v slovenskem in angleškem jeziku) [Nazaj](#)

<sup>2</sup> Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega projekta in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>3</sup> Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)

<sup>4</sup> V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega projekta, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega projekta oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine v zadnjem letu izvajanja projekta, napišite obrazložitev. V primeru, da sprememb ni bilo, to navedite. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>5</sup> Navedite znanstvene dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A" ali A'. [Nazaj](#)

<sup>6</sup> Navedite družbeno-ekonomske dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Družbeno-ekonomski rezultat iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A" ali A'.

Družbeno-ekonomski dosežek je po svoji strukturi drugačen kot znanstveni dosežek. Povzetek znanstvenega dosežka je praviloma povzetek bibliografske enote (članka, knjige), v kateri je dosežek objavljen.

Povzetek družbeno-ekonomskega dosežka praviloma ni povzetek bibliografske enote, ki ta dosežek dokumentira, ker je dosežek sklop več rezultatov raziskovanja, ki je lahko dokumentiran v različnih bibliografskih enotah. COBISS ID zato ni enoznačen, izjemoma pa ga lahko tudi ni (npr. prehod mlajših sodelavcev v gospodarstvo na pomembnih raziskovalnih nalogah, ali ustanovitev podjetja kot rezultat projekta ... - v obeh primerih ni COBISS ID). [Nazaj](#)

<sup>7</sup> Navedite rezultate raziskovalnega projekta iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 6 in 7 (npr. ni voden v sistemu COBISS). Največ 2.000 znakov, vključno s presledki. [Nazaj](#)

<sup>8</sup> Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si/> za posamezen projekt, ki je predmet poročanja [Nazaj](#)

<sup>9</sup> Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)

<sup>10</sup> Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)

<sup>11</sup> Rubrike izpolnite / prepisite skladno z obrazcem "izjava sofinancerja" <http://www.arrs.gov.si/sl/progproj/rproj/gradivo/>, ki ga mora izpolniti sofinancer. Podpisan obrazec "Izjava sofinancerja" pridobi in hrani nosilna raziskovalna organizacija – izvajalka projekta. [Nazaj](#)

<sup>12</sup> Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega projekta v letu 2014 (največ 1000 znakov, vključno s presledki). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, približno pol strani) in opis izjemnega dosežka (velikost pisave 12, približno pol strani). Diapozitiv/-a priložite kot priponko/-i k temu poročilu. Vzorec diapozitiva je objavljen na spletni strani ARRS <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analize/dosez/>. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2015 v1.00a  
57-B7-94-AD-13-0D-7E-E5-EA-E3-EF-F2-DD-F6-7C-EA-CD-EB-69-F1

## **Priloga 1**



## TEHNIKA

Področje: 2.06 – Sistemi in kibernetika

Dosežek: Popularizacija znanosti in razvoja elektrokemoterapije in drugih metod na osnovi elektroporacije



Člani programske skupine so se preko več medijskih objav na radiu, časopisih in televiziji aktivno trudili za popularizacijo znanosti in za obveščanje o uspehih raziskovalne skupine tudi v širši javnosti. Tako so različni člani nastopili v radijski oddaji Ultrazvok, v intervjuju v časopisu Dnevnik in v oddaji Prvi dnevnik.

Viri:

<http://4d.rtvlo.si/arhiv/ultrazvok/174264289>

BOŽIČ, Kristina (oseba, ki intervjuva). Na vrhu ledene gore : zdravljenje raka, elektrokemoterapija in slovenski raziskovalci ter kirurgi v svetovni špici. Dnevnik, ISSN 1318-0320, 27. sep. 2014, leto 64, št. 225.

<http://4d.rtvlo.si/arhiv/prvi-dnevnik/174295073>

*Vodja projekta je prof. dr. Damijan Miklavčič, Fakulteta za elektrotehniko, UL*

## **Priloga 2**

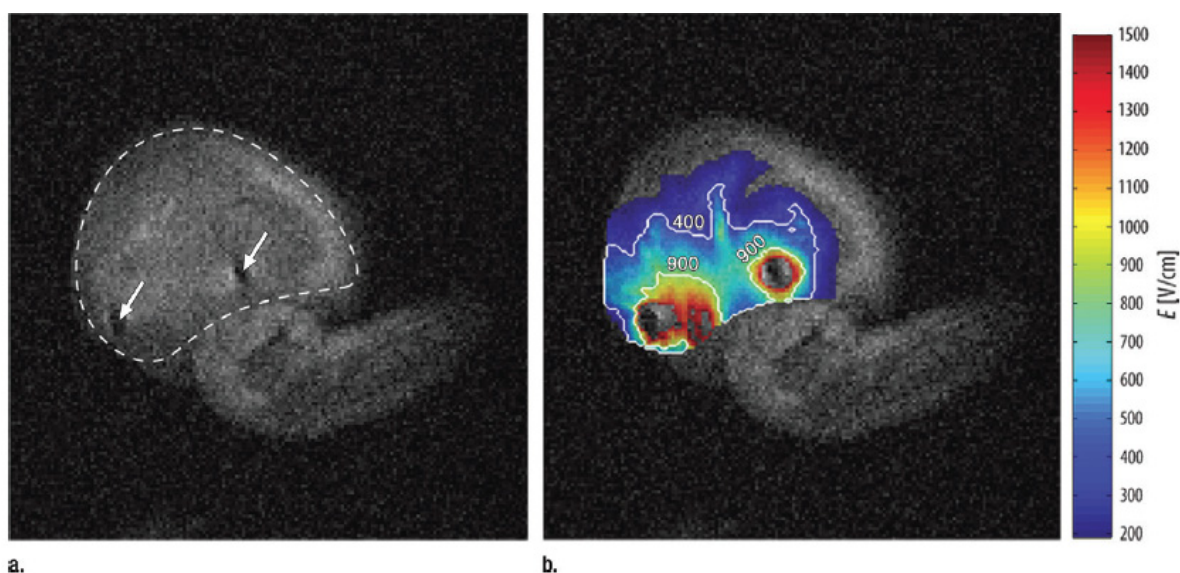
## TEHNIKA

Področje: 2.06 – Sistemi in kibernetika

Dosežka:

*In situ* spremljanje porazdelitve električnega polja v mišjem tumorju med elektroporacijo

Vir: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.14140311>



Raziskali smo možnost spremljanja porazdelitve električnega polja *in situ* med elektroporacijo mišjega tumorja *in vivo* za namen določitve območja reverzibilno elektroporiranega tkiva. V vse miši smo vsadili podkožne tumorje na predelu zadnjih okončin. Prvo skupino smo uporabili za določitev reverzibilno elektroporiranega območja z magnetnoresonančno električnoimpedančno tomografijo (MREIT). Dodatno smo zajeli tudi T1 obtežene slike tumorjev za določitev reverzibilnega območja na podlagi pred terapijo vbrizganega kontrastnega sredstva. Magnetnoresonančno (MR) slikanje smo izvedli na 2.35 T MR tomografu. Analiza rezultatov prve skupine s Pearsonovo korelacijo je pokazala, da je reverzibilno območje dobljeno z MREIT korelirano z reverzibilnim območjem, ki smo ga dobili na podlagi zajetega kontrastnega sredstva ( $r = 0.956$ ,  $P = .005$ ).

Tumorje druge skupine smo uporabili za histološko analizo. Izrezanim tumorjem smo obarvali reverzibilno elektroporirano območje in ga primerjali z reverzibilno elektroporiranim območjem, ki smo ga dobili z MREIT in z reverzibilno elektroporiranim območjem, ki smo ga dobili na podlagi zajetega kontrastnega sredstva. Z analizo variance smo pokazali, da dobljena območja niso statistično različna ( $P = .11$ ). Pokazali smo, da MREIT lahko uporabimo za določitev električnega polja *in situ* med elektroporacijo tkiv.

Predstavljena metoda bo omogočila učinkovitejšo spremljanje izvedbe terapij, ki temeljijo na elektroporaciji.