



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH TECHNOLOGIÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION

ÚSTAV VÝKONOVÉ ELEKTROTECHNIKY A ELEKTRONIKY

DEPARTMENT OF POWER ELECTRICAL AND ELECTRONIC ENGINEERING

VODIVOSTNÍ MODEL LIDSKÉ TKÁNĚ PRO ÚČELY ELEKTROPORACE

CONDUCTIVE MODEL OF HUMAN TISSUE FOR ELECTROPORATION PURPOSES

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

BACHELOR'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Kateřina - Šarlota Zelinková

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

Ing. Veronika Novotná, Ph.D.

BRNO 2020



Bakalářská práce

bakalářský studijní program **Silnoproudá elektrotechnika a elektroenergetika**

Ústav výkonové elektrotechniky a elektroniky

Studentka: Kateřina - Šarlota Zelinková

ID: 195471

Ročník: 3

Akademický rok: 2019/20

NÁZEV TÉMATU:

Vodivostní model lidské tkáně pro účely elektroporace

POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

1. Proveďte literární rešerši v oblasti elektroporace z pohledu elektrotechniky.
2. Vytvořte vodivostní model tkáně a elektrody pro účely simulací.
3. Srovnajte vliv tvaru elektrod a parametrů pulzu na výsledek elektroporace.

DOPORUČENÁ LITERATURA:

[1] RUBINSKY, B., Irreversible Electroporation. 1. Berlin: Springer-Verlag. 2010. ISBN 978-3-642-05419-8.

[2] PATOČKA, Miroslav. Magnetické jevy a obvody ve výkonové elektronice, měřicí technice a silnoproudé elektrotechnice. V Brně: VUTIUM, 2011. ISBN 978-80-214-4003-6.

[3] COROVIC, Selma, Igor LACKOVIC, Primoz SUSTARIC, Tomaz SUSTAR, Tomaz RODIC a Damijan MIKLAVCIC. Modeling of electric field distribution in tissues during electroporation. Biomedical Engineering OnLine. BioMed, 2013, 12(16), 1-27.

Termín zadání: 3.2.2020

Termín odevzdání: 10.6.2020

Vedoucí práce: Ing. Veronika Novotná, Ph.D.

doc. Ing. Petr Toman, Ph.D.
předseda rady studijního programu

UPOZORNĚNÍ:

Autor bakalářské práce nesmí při vytváření bakalářské práce porušit autorská práva třetích osob, zejména nesmí zasahovat nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a musí si být plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č.40/2009 Sb.

Bibliografická citace práce:

ZELINKOVÁ, KATEŘINA - ŠARLOTA. VODIVOSTNÍ MODEL LIDSKÉ TKÁNĚ PRO ÚČELY ELEKTROPORACE. BRNO, 2020. DOSTUPNÉ TAKÉ Z: [HTTPS://WWW.VUTBR.CZ/STUDENTI/ZAV-PRACE/DETAIL/127359](https://www.vutbr.cz/studenti/zav-prace/detail/127359). BAKALÁŘSKÁ PRÁCE. VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ, FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH TECHNOLOGIÍ, ÚSTAV VÝKONOVÉ ELEKTROTECHNIKY A ELEKTRONIKY. VEDOUcí PRÁCE VERONIKA NOVOTNÁ.

PROHLÁŠENÍ

„Prohlašuji, že svou bakalářskou práci na téma Vodivostní model lidské tkáně pro účely elektroporace jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autor uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této bakalářské práce jsem neporušila autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhl nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a jsem si plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č. 40/2009 Sb.“

V Brně dne 10.6.2020

ABSTRAKT

Tato bakalářská práce řeší problematiku šíření vysokonapěťového pulzu při elektroporaci na cílovou ablační oblast. Při bližším zkoumání vlivu elektroporace bylo nutné se nejprve teoreticky seznámit s elektrickými jevy v buňkách samotných a s jejich elektrickými vlastnosti. Protože je v práci zkoumán vliv elektrických pulzů, jako výhodné se jevílo zpracovat vlastnosti buňky pomocí základních obvodových prvků (RLC). Na základě těchto znalostí, byly vyvozeny teoretické předpoklady pro experimentální měření. Poté byly teoretické předpoklady ověřeny experimentálním měřením. V měření se zjištěné předpoklady potvrdily, avšak byly zjištěny významné výkonostní ztráty. V práci je navržen nový model katetru, který by mohl výkonostní ztráty omezit. Protože výroba nového katetru není ekonomicky výhodná, vlastnosti nového katetru byly nejprve otestovány pomocí simulačního cloudového prostředí SIMSCALE, kde bylo sledováno ohřátí srdeční tkáň po aplikaci elektroporačního pulzu. Dále byl simulován elektroporační proces v programu FEMM, kdy byl kladen důraz na šíření napětí srdeční tkání.

KLÍČOVÁ SLOVA:

Elektroporace, srdeční tkáň, pulz, katetr, simulace, bioimpedance, ablace

ABSTRACT

This thesis solves the issue of the distribution of the high voltage pulse at the electroporation of the target ablation zone. For further examination of influence electroporation was necessary to first understand theoretically electrical character of cells and replace with basic electrical circumferential elements (RLC). Based on this knowledge, theoretical prerequisites for experimental measurements were derived. Theoretical assumptions were then verified by experimental measurements. In the measurement, the assumptions found were confirmed, but significant performance losses were identified. A new catheter was designed to reduce the loss. Because the production of a new catheter is not economically disadvantageous, the properties of the new catheter were first tested using the simulation cloud environment SIMSCALE, where the heating of the heart tissue after the application of the electroporation pulse was monitored. Furthermore, the electroporation process was simulated in the FEMM program, where emphasis was placed on the propagation of cardiac tissue tension.

KEY WORDS:

Electroporation, heart tissue, pulse, catheter, simulation, bioresistance, ablation

PODĚKOVÁNÍ

Ráda by poděkovala vedoucí mé bakalářské práce Ing. Veronice Novotné Ph.D., za účinnou metodickou, pedagogickou a odbornou pomoc a další cenné rady, věcné připomínky a vstřícnost při konzultacích během vypracování mé bakalářské práce.

Dále bych ráda poděkovala Ing. Dalíborovi Červinkovi Ph.D., za odbornou pomoc a cenné rady během vypracování mé bakalářské práce, především během experimentálního měření.

OBSAH

SEZNAM ZKRATEK	7
SEZNAM OBRÁZKŮ	8
SEZNAM TABULEK	10
ÚVOD	11
1 FAKTA O ELEKTROPORACI	12
1.1 ELEKTROPORACE	12
1.2 PRINCIP ELEKTROPORACE	13
1.2.1 APLIKACE ELEKTROPORACE NA SRDEČNÍ TKÁŇ.....	14
1.3 METODA APLIKACE ELEKTROPORAČNÍHO PULZU	14
1.4 ZDROJE PRO ÚČELY ELEKTROPORACE	16
1.4.1 ZDROJ PRO ÚČELY ELEKTROPORACE VYVINUTÝ NA FEKT VUT	17
2 NÁHRADNÍ SCHÉMA ŽIVÉ TKÁNĚ	20
2.1 HODNOTY BIOIMPEDANCE	23
2.2 PRÁH ELEKTROPORACE	24
2.3 VLIV ELEKTRICKÉHO PROUDU NA LIDSKOU TKÁŇ	25
2.3.1 NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY ELEKTRICKÉHO PROUDU NA ŽIVOU TKÁŇ.....	27
3 SIMULACE ELEKTROPORAČNÍHO PROCESU	28
4 MĚŘENÍ ODPORU TKÁNĚ	34
5 FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ PROCES ELEKTROPORACE	37
6 MODIFIKACE KATETRU	38
7 PODKLADY PRO SIMULACI	39
7.1 PROGRAMOVÉ PROSTŘEDÍ SIMSCALE "	39
7.2 PROGRAM FEMM	40
8 VÝSLEDKY SIMULACE	42
8.1 SIMSCALE	42
8.2 SIMULACE FEMM	43
ZÁVĚR	48
POUŽITÁ LITERATURA	50

SEZNAM ZKRATEK

Zkratky:

FEKT	...	Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií
VUT	...	Vysoké učení technické v Brně
FNUSA- ICRC		Mezinárodní centrum klinického výzkumu Fakultní nemocnice U Svaté Anny v Brně
VFU	...	Veterinární a farmaceutická univerzita v Brně
RE	...	Reverzibilní elektroporace
IRE	...	Ireverzibilní elektroporace
EKG	...	Elektrokardiogram

Symboly:

U	...	napětí	[V]
I	...	proud	[A]
R	...	odpor	[Ω]
R _e	...	extracelulární odpor	[Ω]
R _i	...	intracelulární odpor	[Ω]
C _m	...	membránová kapacita	[F]
G	...	elektrická vodivost	[S]
G _{IM}	...	intracelulární vodivost	[S]
G _{EM}	...	extracelulární vodivost	[S]
Z	...	impedance tkáně	[Ω]
E	...	intenzita el.pole	[V.m ⁻¹]
E _{ext}	...	intenzita vnějšího aplikovaného el.pole	[V.m ⁻¹]
r	...	poloměr buňky	[mm]
t	...	čas	[s]
t	...	teplota	[°C]
T	...	Kelvinova teplota	[K]
ρ	...	hustota	[kg.m ⁻³]
P	...	výkon	[W]
c	...	měrná tepelná kapacita	[J.kg ⁻¹ .K ⁻¹]
θ	...	úhel	[°]

SEZNAM OBRÁZKŮ

<i>Obr. 1 Přístroj NanoKníže společnosti Angiodynamics [8].</i>	16
<i>Obr. 2 Blokové schéma stejnosměrného zdroje elektroporace VUT [20].</i>	18
<i>Obr. 3 Blokové schéma zdroje střídavých elektroporačních pulzů</i>	19
<i>Obr. 4 Model buňky a tkáně [3].</i>	20
<i>Obr. 5 Průchod proudu při nižší (1) a vyšší (2) frekvenci, frekvenční závislost impedance modelu (3) dle schématu na obrázku 4 část 6 [3].</i>	22
<i>Obr. 6 Zdokonalený model buňky, 2.) Graf závislosti impedance na frekvenci pro zdokonalený model [3].</i>	23
<i>Obr. 7 Sférická buňka nacházející se ve vnějším elektrickém poli[3].</i>	24
<i>Obr. 8 Vliv geometrie elektrod na rozšíření elektroporačního pulzu tkáni při konfiguraci dvou elektrod typu jehla [5].</i>	28
<i>Obr. 9 Vliv velikosti elektrod při použití seskupení 4 elektrod [5].</i>	29
<i>Obr. 10 Detail šíření elektroporačního pulzu (elektrody o průměru 1 mm, vzdálenost středu 10 mm) [5].</i>	30
<i>Obr. 11 Maximální množství reverzibilní elektroporace bez vyvolání nevratné (průměr elektrod 1mm, vzdálenost středu 10 mm) [5].</i>	30
<i>Obr. 12 Grafická závislost el.proudu na generovaném napětí pro jednotlivé průměry elektrod [22].</i>	31
<i>Obr. 13 Rozložení intenzity elektrického pole v moment aplikace pulzu [22].</i>	32
<i>Obr. 14 Simulace – časový průběh intenzity elektrického pole během elektroporace [22]</i>	33
<i>Obr. 15 Záznam z osciloskopu – průběh elektrického proudu – „s kontaktem“</i>	35
<i>Obr. 16 Katetr- v levé části po zákroku, v pravé části technické parametry katetru</i>	36
<i>Obr. 17 Záběry ze zákroku</i>	36
<i>Obr. 18 Připravené prase na zákrok</i>	36
<i>Obr. 19 Jednoduché schéma katetru použitého při experimentálním měření</i>	38

<i>Obr. 20 Jednoduché schéma pro navrhovaný modifikovaný katetr s izolační blankou</i>	<i>38</i>
<i>Obr. 21 Návrh simulačního modulu – v levé části: situace katetr přiložený k srdeční tkáni, v pravé části: situace s zaveden do srdeční tkáně</i>	<i>40</i>
<i>Obr. 22 Návrh simulačního modulu pro nový typ katetru s izolační blankou.....</i>	<i>41</i>
<i>Obr. 23 Šíření tepla srdeční tkáni v průběhu elektroporace</i>	<i>42</i>
<i>Obr. 24 Šíření napětí srdeční tkáni v momentě aplikace výboje</i>	<i>43</i>
<i>Obr. 25 Šíření napětí srdeční tkáni v momentě aplikace elektroporačního pulzu stávajícím katetrem na povrch srdeční tkáně – „bez kontaktu“</i>	<i>44</i>
<i>Obr. 26 Šíření napětí srdeční tkáni v momentě aplikace elektroporačního pulzu stávajícím katetrem na povrch srdeční tkáně – „s kontaktem“</i>	<i>45</i>
<i>Obr. 27 Šíření napětí srdeční tkáni v momentě aplikace elektroporačního pulzu přes navrhovaný nový katetr s izolační blankou</i>	<i>45</i>
<i>Obr. 28 Porovnání situací „s kontaktem“ pro různé hodnoty napětí (nahore 1220V, dole 462V)46</i>	
<i>Obr. 29 Simulace elektroporace: dva stávající katetry, mezi nimi je umístěna srdeční tkáň – jeden katetr pulzy vysílá, druhý je referenční</i>	<i>47</i>

SEZNAM TABULEK

<i>Tab. 1 Změřené a přepočítané hodnoty vodivosti a odporu vybraných živých tkání [6].</i>	<i>23</i>
<i>Tab. 2 Hodnoty procházejícího proudu při nastavené generované pro rozličné průměry elektrod [22].</i>	<i>31</i>
<i>Tab. 3 Naměřené a dopočítané hodnoty pro experimentální měření odporu tkáně při kontaktu se srdeční tkání.</i>	<i>34</i>
<i>Tab. 4 Nadefinované hodnoty pro simulaci [17].</i>	<i>39</i>
<i>Tab. 5 Hodnoty teploty srdeční tkáně v průběhu elektroporace</i>	<i>43</i>

ÚVOD

Z dat Českého statistického úřadu vyplývá, že nejčastější příčinou smrti jsou ischemické srdeční choroby. Ty vznikají jako důsledek onemocnění věnčitých tepen, které mají za úkol zásobit srdeční sval dostatkem krve. Pokud tomu tak není, srdce není dostatečně krevně zásobeno a dochází k pomalému částečnému odumření srdeční tkáně. V konečném stádiu dojde ke zjizvení nebo infarktu myokardu [11].

Jelikož doposud nejsou známy všechny příčiny tohoto onemocnění, jsou zapotřebí stále další způsoby léčby. Možností léčby není mnoho a nejsou vhodné pro všechny nemocné. Nejčastěji je onemocnění řešeno chirurgicky pomocí tzv. by-passu. Jednou z novějších metod léčby je elektroporace.

Elektroporace je nový medicínský přístup určený primárně k léčbě nádorových onemocnění. Dále jsou rozvíjeny metody jejího využití například při léčbě srdečních arytmií, stenóz žlučodů a močovodů i další možné aplikace.

K elektroporaci se používá vysokonapěťové elektrické zařízení, které dokáže přesně zacílit na nemocné buňky a následně je zničit. Kromě odstranění buněk lze přístrojem aplikovat vhodně puštěný impulz přímo do tkáně, který tak vrátí srdci správný rytmus nebo rozbije a následně uvolní sraženiny a sedliny v těle. Léčebné vlastnosti záleží přímo na konkrétním nastavení parametrů zdroje a použitého koncového aplikačního nástavce (druh katetru). Při nevhodném nebo neznalém používání může však nenávratně ohrozit bezpečí a zdraví pacienta [3].

Cílem práce je zjistit elektrické vlastnosti živé tkáně a jaký vliv na ně má samotný proces elektroporace. Následně vyhodnotit možnosti aplikace na lidskou živou tkáň, aby bylo možné dosáhnout o něco přesnější možnosti léčby konkrétních onemocnění a eliminovat na minimum možné nežádoucí vedlejší účinky.

Tato práce byla zařazena do projektu ve spolupráci s fakultní nemocnicí U Svaté Anny (FNUSA-ICRC), kdy byly v rámci experimentálního měření celkového vlivu elektroporace sledovány hodnoty vhodné k porovnání s teoretickými znalosti.

1 FAKTA O ELEKTROPORACI

Mezi jeden z častých lékařských zákroků patří odstranění nádorových buněk. Pro ablaci maligních a benigních nádorů bylo vynalezeno několik způsobů léčby, které mají všechny za cíl být, co nejšetrnější, aby okolní (zdravá) tkáň, nebyla pokud možno vůbec zasáhnuta. Proto je u těchto způsobů rozhodující jejich přesnost a šetrnost. Mezi nejvýznamnější metody patří:

- radiofrekvenční ablace,
- ultrazvuková ablace,
- mikrovlnná ablace,
- kryoablace.

Všechny výše zmíněné metody využívají teplotní změnu k ničení nežádoucí tkáně. Jedná se tedy o metody termální. Většina zmíněných metod má jisté nevýhody. Na příklad u radiofrekvenční ablace se využívá vysokofrekvenční napětí (okolo 500 kHz), což způsobí značné ohřátí tkáně, které se následně šíří i do okolní neléčené tkáně, což je vedlejší a hlavně nepožadovaný efekt. U elektroporace se nevyužívá teplotní změny. Je přesněji cílena a tím je i šetrnější pro celkové zdraví léčeného pacienta [3].

1.1 Elektroporace

Elektroporace je další možností léčby, při níž dochází k odstraňování nežádoucích buněk (rakovinotvorné, bakteriální atd.). Elektroporace se dá dále využít i k léčbě arytmií srdce, zúžení žlučových cest a v neposlední řadě je možné elektroporaci použít k zevní aplikaci v kosmetickém průmyslu.

Při elektroporaci se využívají krátkodobé vysokonapěťové pulzy elektrického proudu. Oproti jiným již běžně používaným metodám nespolehá elektroporace na tepelnou energii jako radiofrekvenční ablace nebo kryoablace (ablace – odtávání, odpařování, popřípadě odnětí hmoty).

Elektroporace přináší řadu výhod oproti teleným ablacím, doba léčby je výrazně kratší, proces působení vysokonapěťového pulzu se pohybuje v řádech minut. Lze ji aplikovat na větší i menší celky tkání. Avšak hlavní výhodou elektroporace je cílená léčba konkrétní oblasti. Je eliminováno zasažení zdravých tkání a tím i možné vedlejší účinky léčby. Doba rekonvalescence po zákroku elektroporací je minimální. Zákrok je provázen v narkóze, po probuzení je pacient schopný okamžitého návratu do běžného života.

Elektroporace může být reverzibilní (RE) nebo ireverzibilní (IRE) podle velikosti elektrického potenciálu vysokonapěťových pulzů. Ireverzibilní elektroporaci označujeme jako nevratnou, protože při ní dochází k buněčné smrti. Tento typ se využívá především při léčbě a odstranění rakovinných buněk, při zevní aplikaci je tento typ používán k odstranění mrtvých buněk pokožky. Díky tomu dochází k obnově tvorby kůže. U reverzibilní elektroporace dochází pouze k otevření pórů, což lze použít na příklad k transportu látek do tkáně [2,3,19].

1.2 Princip elektroporace

Každá buňka má svůj membránový potenciál. Ten vzniká jako napěťový rozdíl mezi povrchem buňky a jejím vnitřkem v důsledku odlišné koncentrace různě nabitých iontů na membránách. Membránový potenciál lze definovat jako elektrický potenciál vnitřní strany buněčné membrány vztahovaný k vnější straně dané buněčné membrány. Mezi takovými buňkami vzniká elektrické pole o dané intenzitě. Pokud na buňku zapůsobíme vnějším elektrickým polem, vznikají mezi buňkami póry. Generátor elektroporace vyšle pulzy elektrické energie, které mění membránové potenciály, čímž se vytvoří permanentní póry. Takto vzniklé póry zvýší propustnost buněčné membrány, jakmile buňka se může ocitnout ve dvou stavech. Ztratí svou stálost a během několika sekund dojde k její buněčné smrti. Během tohoto procesu dojde k uvolnění tepelné energie, které není tak významné jako u tepelné ablace a zvýšení teploty v ošetřované tkáni není zdraví škodlivé pro okolí tkáň. Druhý stav buňky je dočasný, kdy buňka neztratí svou stabilitu a vrací se zpět do původního stavu rovnováhy.

Vzniklé nanopóry zapříčiní, že se buněčná membrána stává propustnou. V případě reverzibilní elektroporace jsou póry dočasné a po odeznění vlivu elektrického pole dochází k smrštění vzniklých pórů. Naopak u ireverzibilní tedy nevratné elektroporace po vzniku pórů, buňka začne ztrácet vodu a následně zaniká. V tento moment vznikne v tkáni prázdný prostor, který je v průběhu času doplněn buňkami novými a zdravými. Schopnost tkáně regenerovat se je velice rychlá. Z lékařských studií je zřejmé, že k obnově buněk po elektroporaci dochází prakticky ihned. Nová, zregenerovaná tkáň je pozorovatelná po 14 dnech [2,3].

Vznik elektrického potenciálu buněk je dán rozdílnou koncentrací iontů v buňkách. Jako dráždivé buňky chápeme ty, kterou rychle mění svůj elektrický potenciál. Buněčná membrána je polopropustná, což znamená, že látky skrze ni prochází volně nebo pomocí membránového přenašeče. Nastalý transport látek může být aktivní nebo pasivní [2].

1.2.1 Aplikace elektroporace na srdeční tkáň

Elektroporace srdeční tkáně byla již několikrát provedena v experimentálních měření na živé tkáni zvířat. Z důvodu největší podobnosti se měření nejčastěji provádí na srdcích praseti domácím. Studie Leiden University Medical Center z roku 2010 prováděla elektroporaci na padesáti osmi zvířatech, z nichž došlo k úmrtí u 3,4% tedy dvou zvířat. Bylo dokázáno, že smrt nenastala jako důsledek léčby elektroporací. Ve studii byly dále zkoumány následné nežádoucí změny na srdeční tkáni pomocí monitoru zobrazující měřené ekg. Závěrem celé studie bylo, že léčba není neriskantní a lze ji považovat bezpečnou jak pro prasečí tak i pro lidskou tkáň. Tento názor na léčbu vyplývá z více studií. Proto se pracuje na dalších možnostech cílenější aplikace.

1.3 Metoda aplikace elektroporačního pulzu

Jak bylo výše zmíněno, pro elektroporaci se užívá zdroj napěťových pulzů. Napětí generované zdrojem může být střídavé nebo stejnosměrné a proto existují dva typy elektroporace podle zvoleného pulzu. Avšak stále platí, že generované pulzy jsou velice krátké.

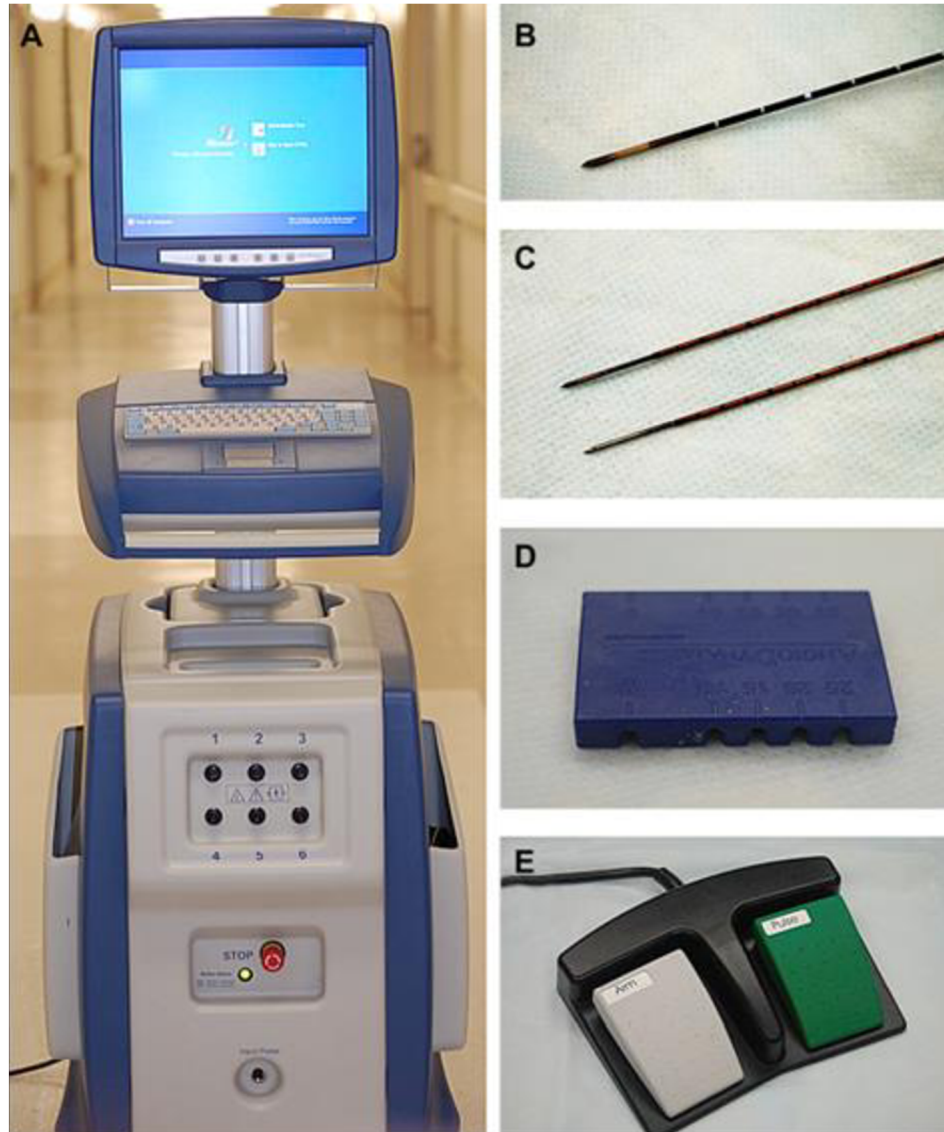
Generované pulzy se pohybují v jednotkách kilovoltů, protékající proud dosahuje hodnot desítek ampér. Na základě zvolené ablační tkáně (její velikost se pohybuje v řádech centimetrů, její vodivost, ...) se výstupní napětí odvíjí od požadované elektrické intenzity, která vzniká působení pulzů. Její hodnoty jsou přibližně 750 V/cm. Výstupní proud závisí na aplikační elektrodě (především její povrch) a na vodivosti cílové oblasti.

Celé ošetření je nutné provádět s celkovou kontrolou průběhu, ke které je volen buď ultrazvuk, nebo se používá kontrola skrze počítačový měřicí systém. Lze využít i magnetickou rezonanci. Ultrazvuk a počítačový měřicí systém umožní i snímkování v průběhu zákroku, kdy je sledována velikost cílové oblasti. Pro lékařský personál poskytnou bližší informace pro lepší volbu protokolu k ošetření, na základě kterého vyhodnotí rozmístění elektrod.

V neposlední řadě je zařízení doplněné o další měřicí systémy. Například při aplikaci na srdeční tkáň je nutné ke generátoru napětí připojit takzvané EKG (Elektrokardiogram), který zobrazuje časový průběh změny elektrického potenciálu v závislosti na srdeční aktivitě. Díky tomuto přístroji, lze vyhodnotit, v který moment lze aplikovat elektroterapii pulzy. Po synchronizaci s generátorem se tímto eliminuje riziko vzniku arytmií srdečního rytmu. Nejvyšší riziko vzniku arytmií je při takzvané vlně T srdečního rytmu. V tuto chvíli se srdce nachází v klidovém režimu a má pouze svůj klidový membránový potenciál. Pokud by došlo k aplikaci výboje v tento moment, membránový potenciál by se zvýšil ve chvíli, kdy organismus není připraven na takovou reakci. Začne se šířit vzruch, který není z vůle těla léčeného. Pacient by se mohl dostat do nekontrolovatelných křečí kosterního svalstva, které by znemožnilo následné ovládnutí léčebného procesu. Při stahu kosterního svalstva může dojít k neschopnosti samostatně dýchat. Při aplikaci střídavého proudu se přidává riziko vzniku fibrilace srdeční tkáně. Pokud by srdcem procházel déle střídavý proud o frekvenci 50 Hz, srdce se snaží přizpůsobit této frekvenci kmitu proudu a přichází tak o svou funkci pumpy. Srdce normálně pracuje se stahy přibližně 70 tepů za minutu a snaží se stahovat se až 50x za jednu sekundu. Při této rychlosti stahů nedochází k synchronizaci vzruchu ke stahu komor a tím dojde k fibrilaci. Proto se při ablacii volí pulzy, které co nejvíce odpovídají přirozeným pulzům srdce. I přesto jsou svalové kontrakce významného charakteru, proto je požadováno, aby se pacient nehýbal. V neposlední řadě by si pacient pohyby mohl ublížit i zavedeným katetrem a proto je léčený uveden pro zákrok do celkové anestezie s využitím neuroblokátů. Ty se volí, protože mají schopnost snížit svalové kontrakce. V žádném případě není možné provádět elektroterapii skrze katetr v situaci, kdy je pacient při vědomí [15].

1.4 Zdroje pro účely elektroporace

První komerčně dostupným a také nejčastěji využívaným přístrojem pro elektroporaci je Nanoknife, který byl vyvinutý společností AngioDynamics a je schopen aplikovat pouze stejnosměrné výboje.



Obr. 1 Přístroj NanoKnife společnosti Angiodynamics [8].

Na Obr. 1 je přístroj NanoKnife. V části označené písmenem A je celkový pohled na zařízení. Ke generátoru náleží celkové příslušenství zařízení, které je na obrázku v částech B až E. V části B i C jsou elektrody, které je možné připojit ke zdroji. V části D se nachází distanční vložka pro elektrody a na části E je pedálový ovladač přístroje.

Funkční část zařízení se skládá z proudového generátoru, který pracuje v napěťovém rozsahu 1500 - 3000 V a v proudovém rozsahu 25 – 50 A. Vysílané pulzy mají trvání kolem 100 mikrosekund. Nejčastější aplikace v podobě je 90 pulzů s rozestupy po 1 sekundě.

K vysílání signálu je od výrobce možné použít zároveň maximálně 6 elektrod. Elektrody jsou různých tvarů. Tvar elektrody je rozhodující pro šíření elektrického pulzu tkání [4].

Přístroj Nanoknife je tvořen dvěma hlavními částmi. Výkonová část je tvořena nízkým výkonovým vysokonapěťovým zdrojem, jehož úkolem je nabít kondenzátor. Přes kondenzátor proudí elektrický proud skrze bipolární tranzistor s izolovaným hrdlem (IGBT) do vysokonapěťového přepínače výstupního multiplexoru. Kondenzátory jsou přes spínací prvky (IGBT) připojovány přímo na aplikační elektrody, a je tak možné přes přepínač volit, které ze 6 elektrod budou aktivní. Množství elektrod, které budou aktivní, volí dle potřeby ošetřující lékař.

Výrobce přístroje NanoKnife je definováno, že v průběhu aplikace může nastat maximální pokles napětí v průběhu pulzu o 10% z počáteční maximální hodnoty. Druhá část zařízení je řídicí a pracuje skrze počítač s uživatelským rozhraním, monitor, klávesnice a touchpad. Program poskytuje možnost zadat a následně počítat parametry léčby. Dále je průběh léčby monitorován, zaznamenáván a je možné jej zpětně analyzovat. Spuštění pulzů je prováděno přes pedálový ovladač [8,9,10].

Na půdě VUT FEKT v Brně byly vyvinuty hned 2 elektroterapiální přístroje (využívající zdroj stejnosměrný a střídavý) [7].

1.4.1 Zdroj pro účely elektroterapii vyvinutý na FEKT VUT

Za účelem pokročit dále s výzkumem elektroterapiálního procesu vznikl na půdě VUT Brno projekt na nový zdroj elektroterapiálních pulzů. Cílem tohoto vývoje bylo přijít se zařízením, které bude flexibilnější při nastavení léčby a také bude mít nižší náklady na výrobu a tím se sníží pořizovací cena zařízení.

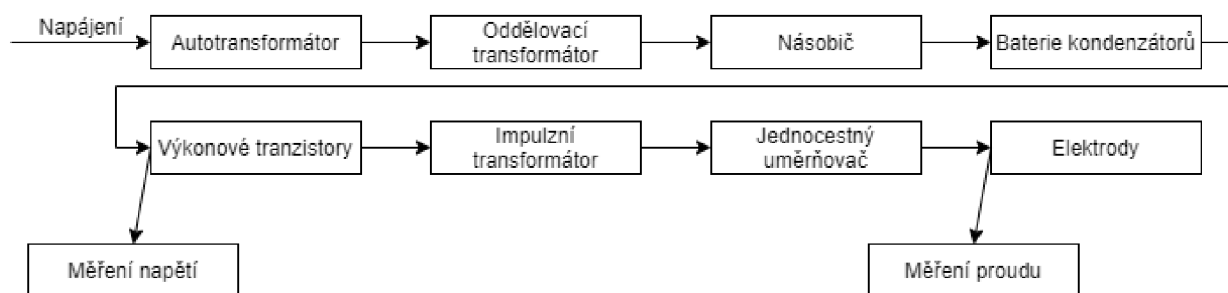
Oproti již komerčně vyráběnému zdroji napětí pro elektroterapii má nově vyvíjený zdroj řadu výhod. Kromě nižší ceny v nákladech na výrobu, přináší nezávislost nastavení parametrů, čímž se zlepšuje flexibilita léčby. Není tak přísně definována možnost připojení elektrod. U přístroje NanoKnife jsou zpravidla připojovány elektrody jehlicové, což není podmínkou pro zdroj pulzů z VUT.

Jak bylo výše zmíněno, na půdě VUT Brno byly vyvinuty dva přístroje pro elektroporaci využívající, buď střídavý, nebo stejnosměrný zdroj napětí, z nichž každý pracuje na jiném principu a má jiné výstupní hodnoty.

Princip činnosti výkonové části zdroje stejnosměrné elektroporace VUT

Zdroj je napájen jednofázově. Na vstupní svorky je připojen autotransformátor, který slouží k nastavení napětí pro meziobvod. Dále navazuje připojený bezpečnostní oddělovací transformátor a napěťový násobič. V závislosti na nastavení násobič může zvýšit napětí baterie kondenzátorů na maximální hodnotu napětí až 1kV. S tímto napětím pracuje stejnosměrný meziobvod měniče. Pro kontrolu je toto napětí měřeno čidlem s Hallovou sondou a dále je zpracováno v procesoru. Toto napětí je pak dále přivedeno na výkonové tranzistory a primární vinutí impulzního transformátoru. Než je napětí přivedeno na elektrody je jednocestně usměrněno. Schéma přístroje je na Obr. 2.

Zdroj je schopen dodávat maximální proud o velikosti až 100 A, maximální napětí 5 kV. Při těchto hodnotách je maximální výkon ze zdroje až 500kW po dobu až 100 μ s.



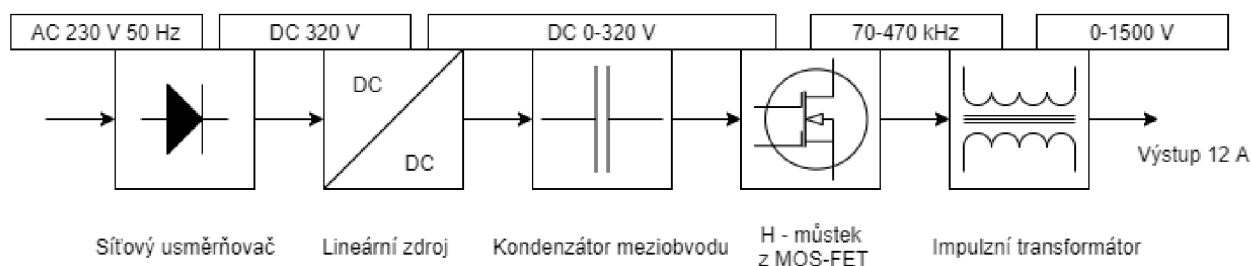
Obr. 2 Blokové schéma stejnosměrného zdroje elektroporace VUT [20]. .

Při použití stejnosměrné elektroporace během léčby arytmií došlo sice k silným léčebným účinkům v rámci odstranění tkáně, ale vznikaly i svalové kontrakce, které mohou ohrozit zdraví pacienta. Proto vznikl vývoj zdroje elektroporace, který generuje střídavé napětí [20].

Zdroj pro účely elektroterapii střídavým napětím

Protože zdroj střídavých elektroterapeutických pulzů byl navrhován pro použití přímo do srdeční tkáně má jiní výstupní hodnoty. Jeden stejnosměrný pulz o trvání $100 \mu\text{s}$ byl nahrazen střídavým pulzem o frekvenci několik stovek kHz. Doba trvání střídavého pulzu je také $100 \mu\text{s}$, ale v podstatě se nejedná o jeden pulz o určité době trvání, ale o velice rychlý sled několika pulzů následujících po sobě po dobu $100 \mu\text{s}$.

Protože je léčbě nutná vysoká frekvence, je možné použít běžný dvojitý spínaný zdroj s feritovým transformátorem. Po usměrnění napětí je připojen lineární regulovatelný napěťový stabilizátor, jehož funkcí je nabíjet akumulární transformátor. Ke stabilizátoru je připojen sériově zapojený rezistor a tranzistor, kteří tvoří vybíjecí obvod za účelem snížení napětí na kondenzátoru. Dále je na kondenzátor připojený meziobvod H-můstku z tranzistorů MOSFET. [21].

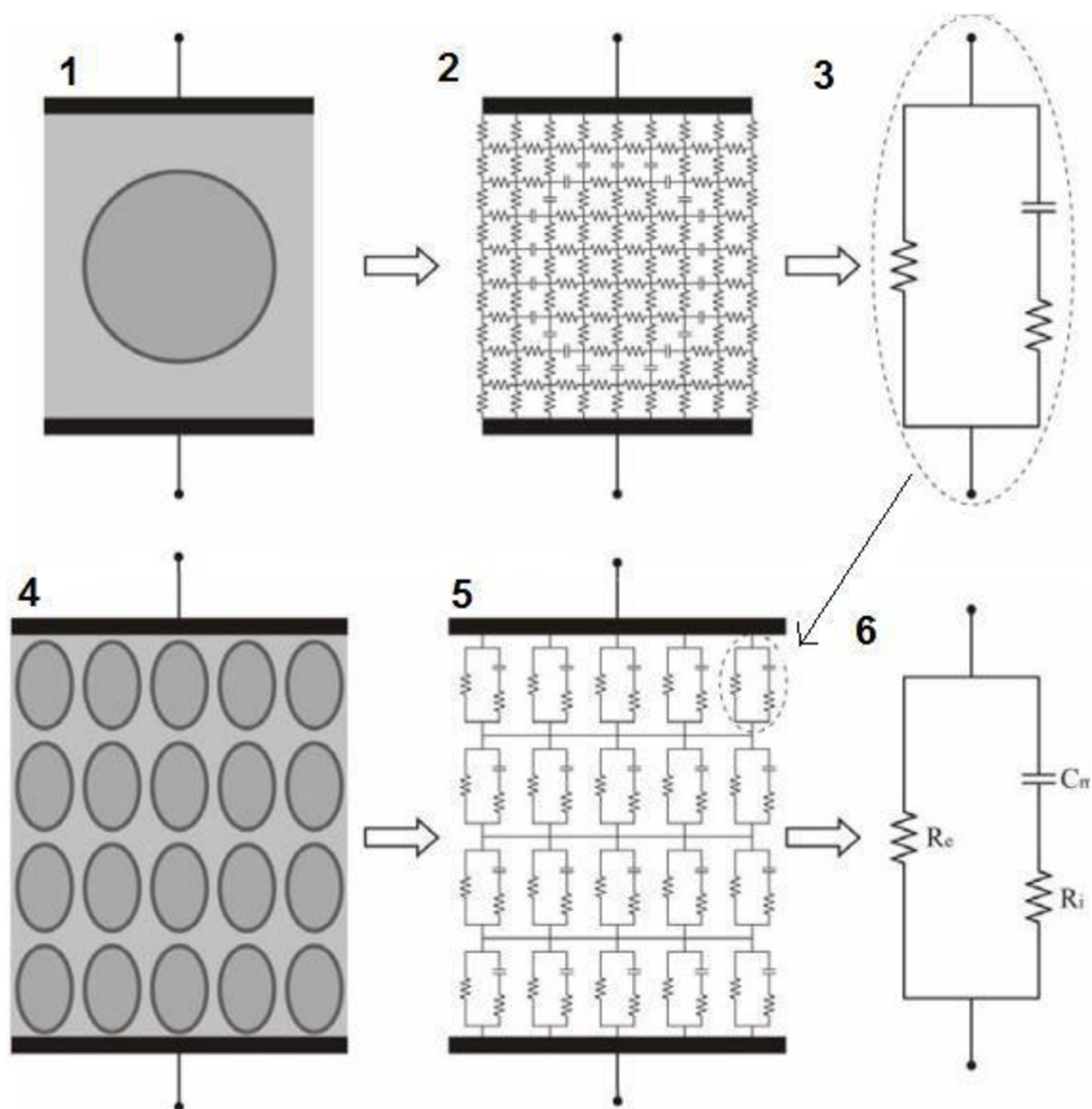


Obr. 3 Blokové schéma zdroje střídavých elektroterapeutických pulzů

Výstupní hodnoty přístroje pro střídavou elektroterapii jsou odlišné od zdroje stejnosměrných pulzů. Střídavý zdroj dosahuje maximálního proudu až 12 A, maximálního napětí až 1500 V o maximální frekvenci až 440 kHz. Doba pulzu lze nastavit v rozmezí $40 - 120 \mu\text{s}$. Doba mezi dalšími následujícími pulzy je u střídavého napětí volena v rozmezí $0,5 - 1,5 \text{ s}$.

2 NÁHRADNÍ SCHÉMA ŽIVÉ TKÁNĚ

Tato kapitola je věnována postupu, jak nahradit buňku pomocí základních RLC prvků pro výpočty a následné stanovení optimálních parametrů elektroporace. Na obrázcích se postupně zjednodušuje celá tkáň jako kombinace paralelních a sériových zapojení rezistorů a kapacit.



Obr. 4 Model buňky a tkáně [3].

Obr. 4 popisuje el. model buňky a tkáně. Základní myšlenkou je vnímání buňky jako celku, včetně extracelulárního a intracelulárního prostoru, kterou umístíme mezi dvě elektrody vytvářející

el. pole (1). Při průchodu elektrického proudu vznikají na buňkách přírůstky extracelulárního a intracelulárního prostoru, které ve zjednodušení nahradíme diferenciální odporem. Nárůst buněčné membrány je znázorněn diferenciální kapacitou (2).

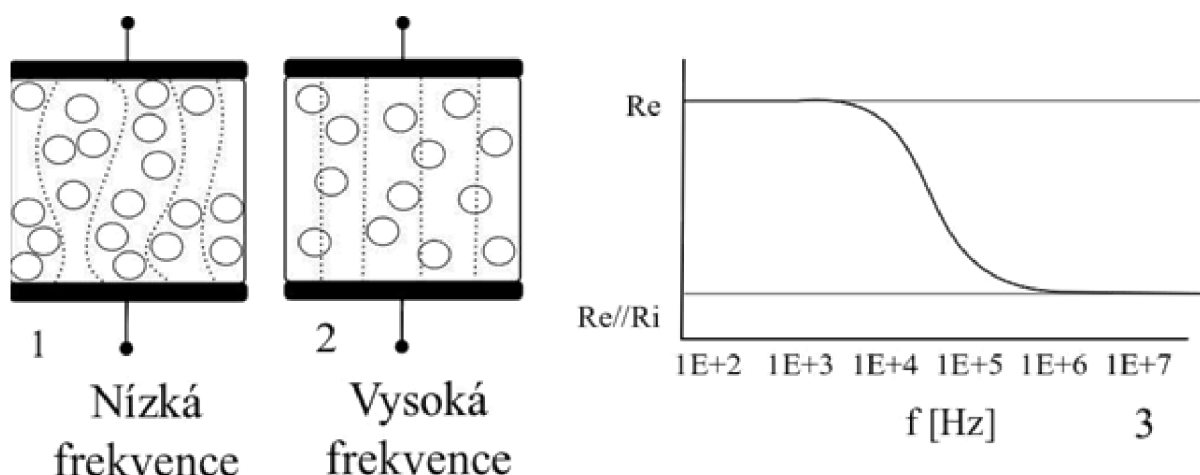
Dále pokračujeme ve zjednodušení (3). Ve zjednodušení lze dále pokračovat pro větší množství buněk (4). Pak můžeme modelovat tkáň jako soubor buněk, k tomu jsou zvoleny už zjednodušené modely z části 3. Výsledek složíme na elektrické schéma (6), kde paralelní kombinací extracelulárního odporu R_e a membránové kapacity C_m s intracelulárním odporem R_i vytvoříme vodivostní model tkáně.

Extracelulární i intracelulární médium jsou iontové roztoky, proto je modelujeme jako rezistivitu. U extracelulárního média převládají ionty Na^+ a Cl^- , zatímco u intracelulární K^+ . Pro krevní plasmu o teplotě 37°C byla změřena tato hodnota vodivosti $G_{EM}=1,5 \text{ S/m}$, což odpovídá měrnému elektrickému odporu přibližně $0,66 \Omega \cdot \text{m}$. Tuto hodnotu lze nalézt i v jiné literatuře a to jako hodnotu zastupující rezistivitu extracelulárního média. Pro intracelulár ji lze použít také, avšak ve většině případů nalezneme hodnotu vodivosti nižší a to $G_{IM} = 0,6 \text{ S/m}$.

Buněčnou membránu tvoří tenká lipidová dvojvrstva, která má šířku přibližně 7 nm . Je tedy složena především z tuku, který obecně není dobrým vodičem. Membrána propustí další lipidy a částečně i vodu, ale téměř žádné ionty. Proto je její vodivost velmi nízká a můžeme ji považovat za dielektrikum. Buněčná membrána má kapacitní charakter a z měření byla hodnota kapacity stanovena na $C_{mem}=0,01 \text{ F/m}^2$.

Proud o nízké frekvenci nepronikne do buňky, protože buněčná membrána má velkou impedanci, dochází k obtečení buňky (3.2 část 1). Při zvýšení frekvence proud pronikne do buňky a proud prostoupí buňkou a pokračuje přímo do druhé elektrody bez zakřivení (3.2 část 2). U vysokých frekvencí se buněčná membrána stává vodivou, proud teče částečně i přes intracelulární médium. Z tohoto důvodu je impedance pro nižší frekvence zadána jako $|Z| = R_e$. Pro vysoké frekvence je impedance udána takto:

$$|Z_{f \rightarrow \infty}| = R_e || R_i = \frac{R_e * R_i}{R_e + R_i} \quad (2.1)$$



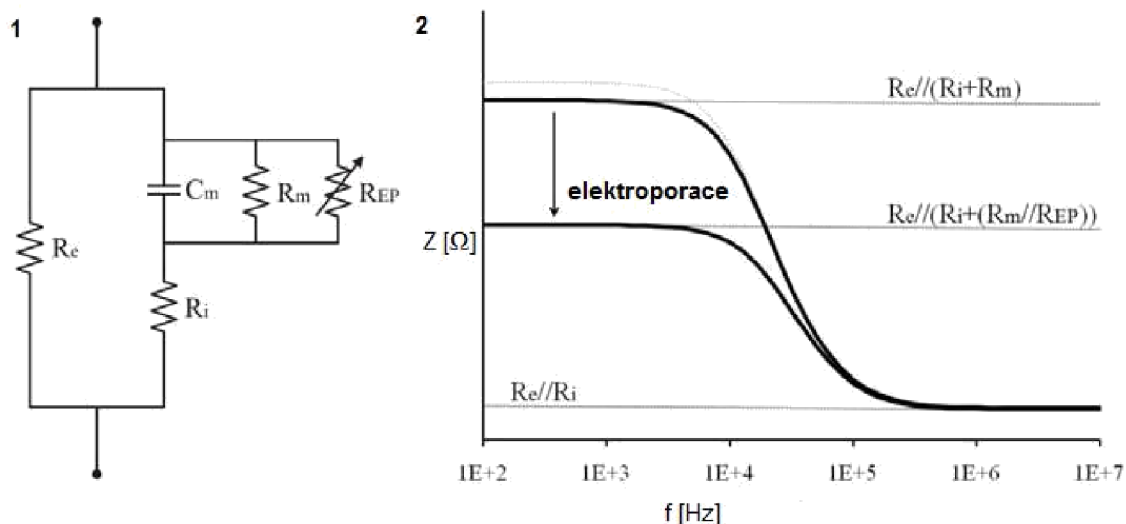
Obr. 5 Průchod proudu při nižší (1) a vyšší (2) frekvenci, frekvenční závislost impedance modelu (3) dle schématu na obrázku 4 část 6 [3].

V třetí části Obr. 5 je idealizovaný graf závislosti impedance na frekvenci. Z vzorce pro impedance vyplývá, že při zahrnutí R_i je výsledná impedance nižší než při uvažování, že impedance je rovna pouze R_e . Pak při přiložení elektrického napětí o stejné amplitudě poteče větší proud.

Buněčná membrána obsahuje v lipidové dvojvrstvě mimo jiné proteinové struktury, které hrají zásadní roli v buněčných procesech (např.: membránová a mezibuněčná komunikace). Zvláštní pozornost bychom měli věnovat iontovým kanálkům, které zprostředkují přenos iontů přes membránu, proto jsou schopné se otevřít nebo zavřít v závislosti na průchozím iontu. Tady vzniká transmembránový potenciál, ten není zahrnutý v modelu vodivosti na Obr. 4 část 6.

Protože buněčná membrána není dokonalé dielektrikum, při elektroporaci jí projde velmi malý proud, tím se zvýší její vodivost (tj. inverzní odpor buněk). U vysokých frekvencí je vliv tohoto jevu zanedbatelný, při nižších frekvencích se projeví jako pokles celkové impedance.

Model buněčné membrány lze dále zdokonalit při uvažování vlivu zvýšené vodivosti buňky při nižších frekvencích v důsledku elektroporace, který je znázorněn na Obr. 6 (1). V druhé části obrázku můžeme vidět graf, který znázorňuje závislost impedance na frekvenci pro zdokonalený model buňky [3,18,19].



Obr. 6 Zdokonalený model buňky, 2.) Graf závislosti impedance na frekvenci pro zdokonalený model [3].

Je uváděno, že přechod mezi nízkofrekvenčním a vysokofrekvenčním pásmem u zvířat v mezích pásem od 10 kHz do 1 MHz. Výše popsané modely vyjadřují tzv. bioimpedanci [3].

2.1 Hodnoty bioimpedance

Z výzkumů se dají vyčíst již zjištěné a naměřené hodnoty vodivosti různých živých částí. Jejich příklady jsou uvedené v Tab. 1, protože měření jsou prováděna na střídavém zdroji napětí, budeme uvažovat hodnoty pro frekvenci 10 Hz, kdy se průběh blíží nejvíce stejnosměrnému průběhu [6].

Tab. 1 Změřené a přepočítané hodnoty vodivosti a odporu vybraných živých tkání [6].

Část	elektrická vodivost G[S/m]	měrný elektrický odpor R [Ωm]
Krev	0,7	1,43
Sval	0,202	4,95
srdeční sval	0,0537	18,62
Nerv	0,0171	58,48
Tuk	0,0377	26,53
Kůže	0,0002	5000,00

Z hodnot, které jsou uvedeny v Tab. 1 se dá předpokládat, že krev bude nejvíce vodivá, protože dosahuje nejmenších hodnot odporu. Naproti tomu kůže bude vodit nejhůře. Dle tohoto předpokladu se bude krev snáze elektroporovat než sval.

2.2 Práh elektroporace

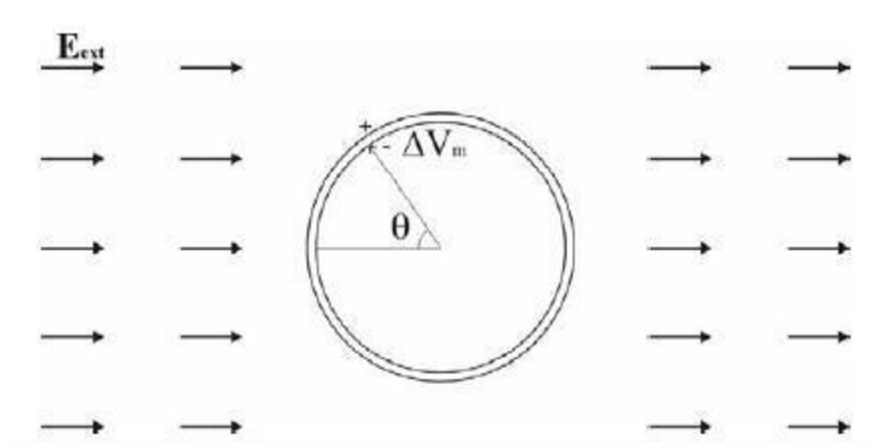
Jakmile přiložíme na biologický vzorek elektrické pole, dochází na buňkách se zpožděním k indikaci membránového napětí. Pokud zvolíme dostatečně silné elektrické pole, indukují se transmembránový potenciál a dojde k elektroporaci.

Mějme sférickou (převážně tukovou) buňku v ustáleném stavu. Umístíme ji do elektrického pole, které nevyvolá elektroporaci. Pro napětí takové buňky platí:

$$\Delta v_m = \frac{3}{2} |E_{ext}| r \cos(\theta) \quad (2.2)$$

kde E_{ext} je intenzita vnějšího použitého elektrického pole a θ je úhel mezi poloměrem buňky použitým elektrickým pole, r je poloměr buňky. Lépe zřetelné hodnoty najdeme na Obr. 7. Rovnice platí pouze pro sférickou buňku v homogenním poli.

Z této rovnice lze odvodit, že se budou snáze elektroporovat buňky s větším poloměrem. Protože transmembránový potenciál je přímo závislý na poloměru, musí být velikost aplikovaného elektrického pole přizpůsobená pro každý typ buněk zvlášť. Nejlepších výsledků tak dosáhneme u buněk podobných rozměrů.



Obr. 7 Sférická buňka nacházející se ve vnějším elektrickém poli[3].

Úhel, pod kterým přiložíme elektrody, je dalším faktorem ovlivňující výsledek elektroporace. Pokud je úhel θ blízký nule, cosinus se bude blížit 1, tyto části membrány se budou elektroporovat nejlépe. Naopak membrány s úhlem, který bude mít cosinus hodnoty okolo $\pm 1/2$, bude prakticky nemožné elektroporovat [3].

2.3 Vliv elektrického proudu na lidskou tkáň

Lidské tělo samo o sobě pracuje s velkým množstvím elektricky drážděným buněk. Typickými zástupci jsou buňky svalové tkáně a nervových drah. Mimo velikost elektrického proudu závisí účinek jeho průchodu na časovém úseku působení. Za normálních podmínek při vystavení lidského organismu elektrickému proudu je definován maximální čas na 10 milisekund. Při léčbě ireverzibilní elektroporací je stanoven maximální možný čas působení jednoho pulzu na 100 – 120 μs .

Z pohledu elektroporace bylo už výše zmíněno několik podmínek zásadně ovlivňujících výsledný účinek na léčeného pacienta. V souhrnu tedy účinek závisí na:

- elektrickém proudu (druh, velikost, frekvence)
- cílová oblast (hodnota impedance tkáně)
- Průchod elektrického proudu (doba a dráha)
- Napětí (velikost)
- Stav pacienta
- Aplikační elektrody (materiál, počet, velikost, rozmístění)

Druh proudu

Elektrický proud v zásadě rozlišujeme stejnosměrné a střídavý, protože oba mají jiný průběh, mají i odlišný vliv na organizmus pacienta. Při průchodu jak střídavého tak stejnosměrného proudu dochází k rozkladu krve, může dojít ke svalovým stahům a tato kombinace může mít za následek neschopnost dýchat i úplnou zástavu dechu. Za méně nebezpečný se celkově považuje stejnosměrný proud. U střídavého proudu se přidává riziko fibrilace, což vede k zastavení přirozené činnosti srdce. Srdce se dostane do stavu, kdy se snaží napodobit kmitání proudu. Místo pravidelných stahů se srdce začne chvět a tím nastane zástava oběhu krevního cyklu. [13].

Velikost proudu

Čím větší proud projde živou tkání, tím má ničivější účinky na organismus. Pro stejnosměrný proud platí, že do 10 mA nedochází k ohrožení organismu, při průchodu stejnosměrného proudu nad 20mA dochází už trvalým poškozením, jako jsou vnitřním poraněním a narušení tkáně. Srdeční zástava způsobená stejnosměrným proudem může nastat od hodnoty 35mA, od 80 mA je srdeční zástava téměř jistá. Pro střídavý proud s frekvencí v rozmezí 10 – 100 Hz může proud dosahovat maximálně 3,5 mA. Hodnoty vyšší jsou už pro lidský organismus nebezpečné [12].

Frekvence

U střídavého proudu se za nejnebezpečnější definují kmitočty v rozmezí 10 -100 Hz. Nebezpečí je téměř neměnné až po 500 Hz. Dále se od 1 kHz se zvyšující frekvencí mírně snižuje nebezpečí účinků elektrického proudu.

Doba působení

Časový úsek je rozhodující pouze ze začátku, dokud dojde k nasycení proudem, protože pak už čas není významný. Jak bylo zmíněno výše, kromě celkového časového úseku působení elektrického proudu, je důležitější moment, ve kterém dojde k výboji. Celkový srdeční cyklus trvá asi 0.8 sekundy, pokud dojde k výboji v klidové fázi cyklu, pravděpodobnost fibrilace je téměř stoprocentní, i když bude výboj velice slabý a krátký. V takovém případě by došlo fibrilaci, která by utanula.

Průchod elektrického proudu

Při celkovém zasažení lidského organismu hraje významnou roli, kudy proud protéká. Při elektroporaci je dráha myšlena jinak. Prakticky jde o to, aby nedocházelo k únikům skrze krevní řečiště a tak by mohlo dojít k možným vedlejším nežádoucím účinkům léčby [12,13,14].

2.3.1 Nežádoucí účinky elektrického proudu na živou tkáň

Protože lidská tkáň je vodivá, může dojít k celé řadě nežádoucích účinků včetně smrti. Tyto nežádoucí účinky jsou známé ze zásahu lidského organismu skrze kůži, přesto je nutné na ně brát zřetel a přizpůsobit jim možnosti aplikace elektroforézy. Mohlo by tedy dojít k narušení polarizace membrán a neschopnosti srdce pracovat jako pumpa.

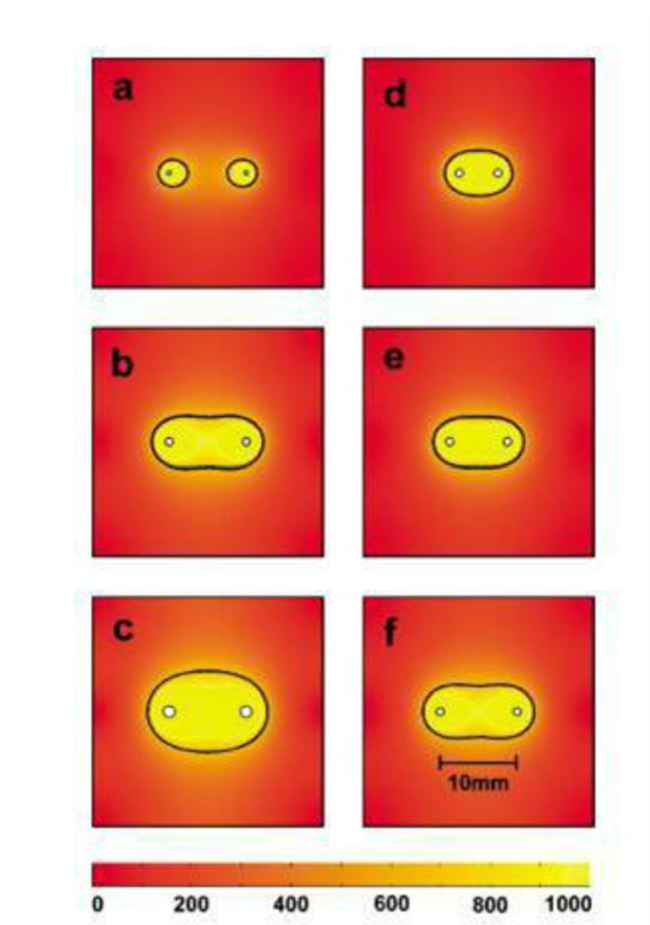
Dále by mohlo dojít na popáleniny v důsledku tepelného poškození. Proud putuje tělem přirozeně cestou nejmenšího odporu skrze krevní řečiště. Jako další důsledek tepelné změny může dojít k poškození kosterního svalstva.

Protože proud se pohybuje nejvíce po vodivých částech lidského organismu, může dojít k zasažením cévní struktury. Pokud by se tak stalo, mohly by vzniknout trombózy a krvácení. Další výborně vodivou částí lidského organismu jsou nervové struktury, pokud by jimi procházel nekontrolovatelně elektrický proud, následkem by byla porušená spojení, která by měla za následek možnou ztrátu hybnosti, lokální bolest nebo naopak necitlivost. Vzruchy způsobené elektrickým proudem mohou vést přes nervová zakončení až do mozku, v tomto případě by mohly nastat poruchy spánku a další nežádoucí účinky.

Elektrický proud má množství vedlejších nežádoucích účinků, proto je důležité elektroforézu provádět co nejpřesněji ve stanovených hodnotách od lékařského personálu. Celý průběh důkladně monitorovat a sledovat, aby k žádným z těchto účinků nedocházelo. Většina z nich je eliminována téměř na nulu už správným nastavením zdroje, rozložením elektrod, aplikací elektrod přímo na cílovou oblast. Mimo elektroforézu existuje v medicíně celá řada lékařských postupů, kdy má elektrický proud pozitivní účinky. Jeden z nejznámějších je využití nízkofrekvenčních pulzů proudu pro elektrostimulaci neuronů nebo přímo svalů a tím se zabraňuje vzniku trombózy. Další je kardiostimulace, defibrilátor nebo elektroléčba schizofrenie elektrickými šoky [14].

3 SIMULACE ELEKTROPORAČNÍHO PROCESU

Tato kapitola se věnuje rozdílům v aplikacích elektroporace. Existuje více způsobů, jak zavést elektroporační impuls. V současné době, lze nalézt mnoho publikovaných dat, které simulují elektroporační proces. Je zřejmé, že na výsledný efekt elektroporace má vliv více faktorů. Zásadní je tvar elektrod i rozměry, jako další významný vliv je velikost napěťového pulzu, ale i cílová ablační oblast.

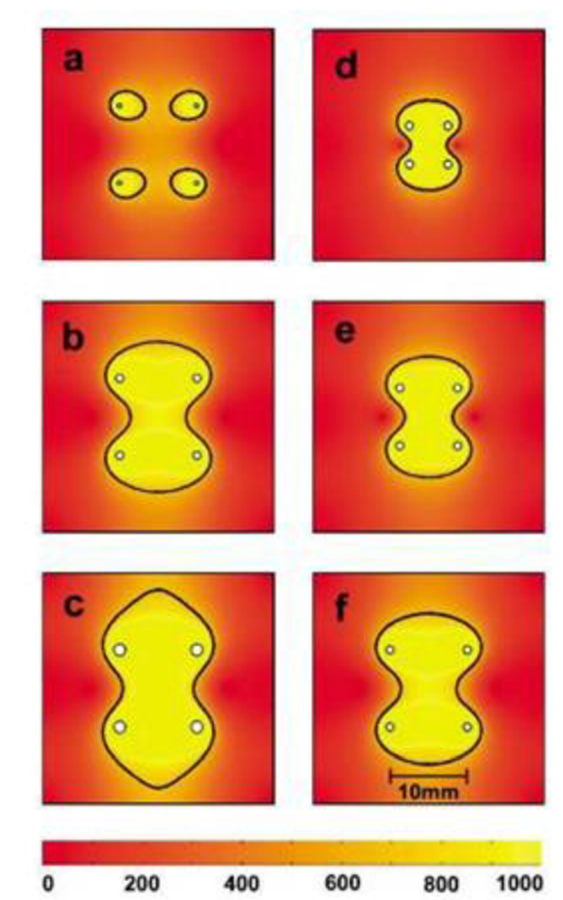


Obr. 8 Vliv geometrie elektrod na rozšíření elektroporačního pulzu tkáni při konfiguraci dvou elektrod typu jehla [5].

Na Obr. 8 je popsán vliv velikosti rozestupu a průměru elektrod na cílovou ablační oblast. Na částech a – c je porovnáván průměr elektrod 0,5 (888 V), 1 (1331V) a 1,5 mm (1613 V) při vzájemné vzdálenosti 10 mm. Z obrázku je patrné, že pro nejmenší průměr elektrod se ablační oblasti nespojují, naproti tomu pro největší průměr elektrod se oblasti prolnou a rozšíří se více do okolí. V rozmezí d – f byly použity elektrody o stejném průměru 1 mm se zvětšující se vzdáleností středů. Při vzdálenosti středů 10 mm (f) už zasáhla oblast ve středu není stejně široká jako u elektrod. Odsud lze vyvodit, že pro elektrody 1 mm je vzdálenost středů 10 mm hraniční, pak by došlo k oddělování oblastí, až by vznikla dvě nespojená ablační místa.

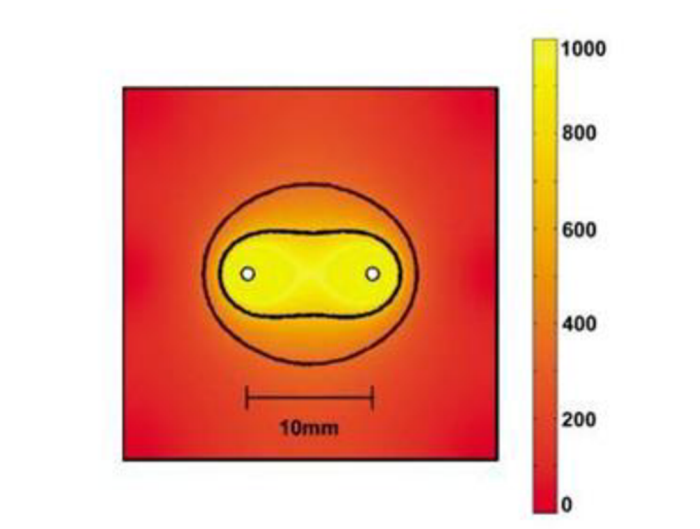
V závorkách jsou uvedeny maximální hodnoty napětí při elektroporaci (800 μ s pulzů), aniž by okolní teplota přesáhla 50 °C. K největšímu nárůstu teploty dochází v těsné blízkosti elektrod a v prostoru mezi nimi.

Účinek elektroporace lze řídit hned několika parametry, nejen parametry elektroporačního pulzu, ale také tvarem elektrod, rozestupem elektrod a jejich seskupením. K dosažení vyšších účinků může použít větší počet elektrod [5].



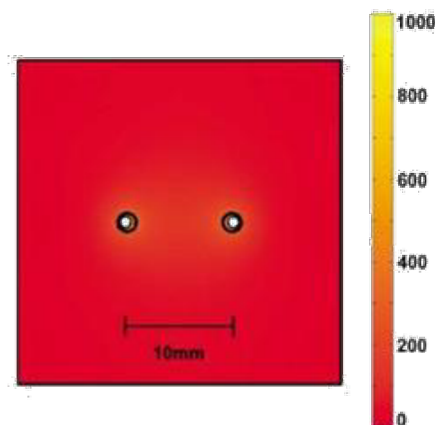
Obr. 9 Vliv velikosti elektrod při použití seskupení 4 elektrod [5].

Na Obr. 9 lze pozorovat vliv velikosti elektrod. V částech a-c jsou použity 4 jehly s rozestupem středů 10 mm. Pro a (0,5mm- nejmenší hodnota průměru) se účinky jehel nespojí, naproti tomu v části c (1,5 mm – největší průměr) se účinek propojí a šíří více do okolí. S rostoucí velikostí elektrod, se zvětšuje zasažená oblast. V částech d až f jsou použity stejné jehly (1 mm) a mění se vzdálenost středů elektrod (tvar čtverce, vzdálenost uvažujeme po stranách). Opět lze pozorovat, že s rostoucí vzdáleností vzniká zúžená část, která se s rostoucí vzdáleností zvětšuje, to by opět mohlo vést k rozdělení zasažené oblasti [5].



Obr. 10 Detail šíření elektroporačního pulzu (elektrody o průměru 1 mm, vzdálenost středů 10 mm) [5].

V detailu šíření (Obr. 10) vnitřní okraj znázorňuje vliv nevratné elektroporace a vnější pak reverzibilní. Reverzibilní elektroporace vždy přesahuje tu ireverzibilní.



Obr. 11 Maximální množství reverzibilní elektroporace bez vyvolání nevratné (průměr elektrod 1mm, vzdálenost středů 10 mm) [5].

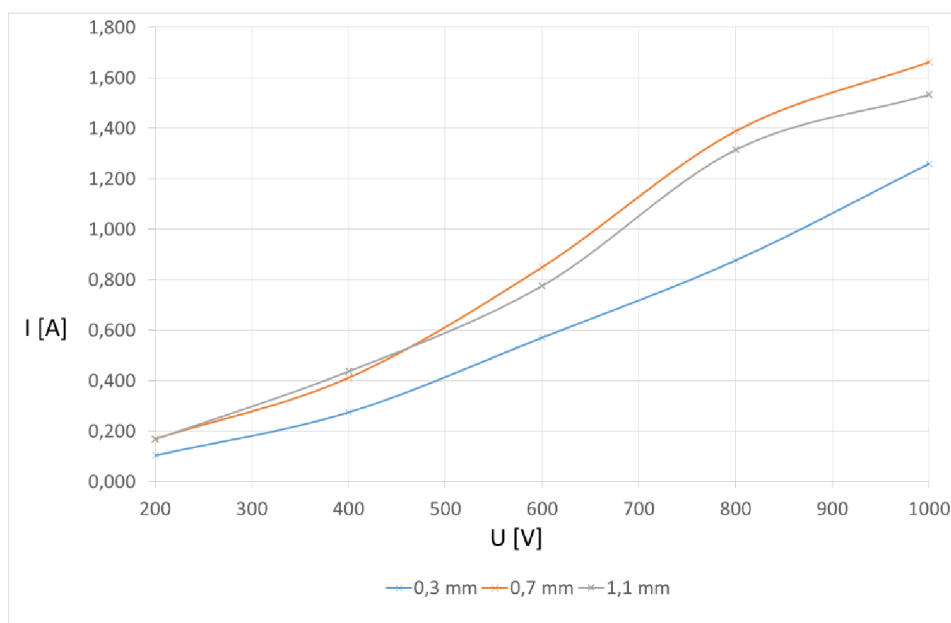
Pokud se budeme snažit zvětšovat rozsah reverzibilní oblasti, aniž bychom se dostali do ireverzibilní, musíme snížit napětí pulzu, tím se významně zmenší zasažená oblast elektroporací a sníží se tak i účinek celého procesu. To je demonstrováno na Obr. 11 [5].

Studie z francouzské univerzity se věnuje simulaci elektroporace a následně porovnává jednotlivé aspekty mající vliv na průběh. Na základě dat zjištěných jak experimentálně, tak simulačně byla stanovena závislost procházejícího elektrického proudu na generovaném napětí ze zdroje elektroporačních pulzů. Tato závislost je v Tab. 2.

Tab. 2 Hodnoty procházejícího proudu při nastavené generované pro rozličné průměry elektrod [22].

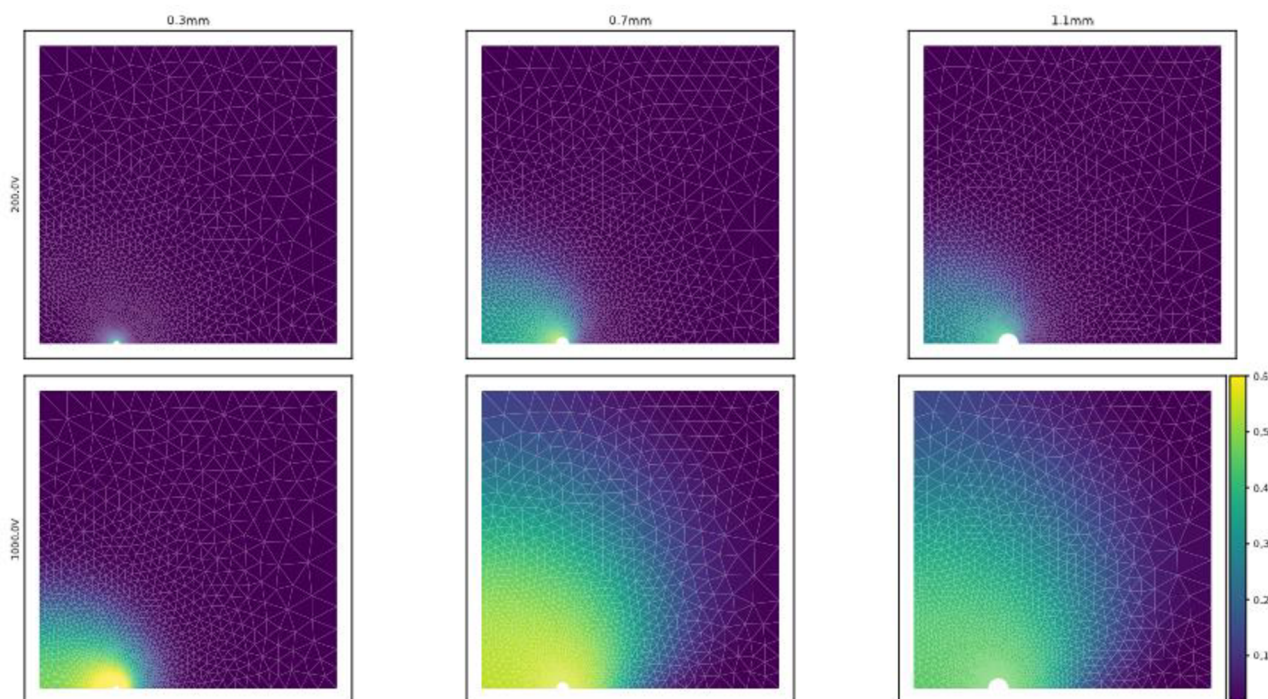
	Velikost elektrod [mm]		
	0,3	0,7	1,1
Generované napětí [V]	Procházející proud [A]		
200	0,104	0,170	0,168
400	0,275	0,412	0,437
600	0,571	0,850	0,776
800	0,877	1,389	1,315
1000	1,260	1,315	1,533

Na Obr. 12 je z těchto dat vynesena grafická závislost pro lepší představu pro jednotlivé rozměry elektrod o průměrech: 0,3 mm, 0,7 mm a 1,1 mm [22].



Obr. 12 Grafická závislost el.proudu na generovaném napětí pro jednotlivé průměry elektrod [22].

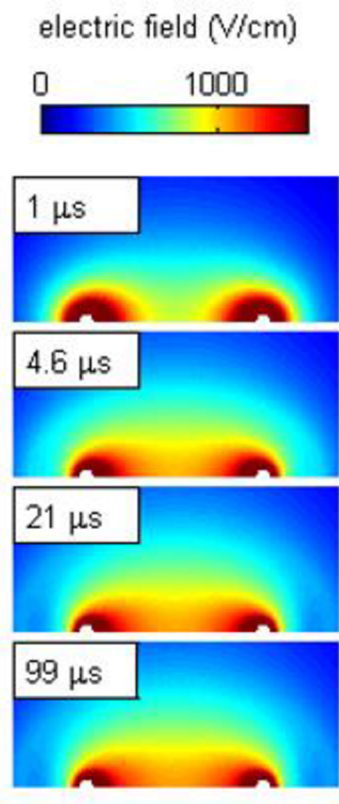
Na Obr. 13 je znázorněno působení intenzity elektrického pole v moment aplikace elektroporačního pulzu. V horní části obrázku je rozložení intenzity při průchodu napěťového pulzu velikost 200 V zleva v elektrodách o průměrech 0,3, 0,7 a 1,1 mm. Ve spodní části obrázku pak, pro stejné velikosti elektrod, ale při působení napětí o velikosti 1000 V. V obou případech dochází největšímu působení intenzity u elektrody o průměru 0,7 mm.



Obr. 13 Rozložení intenzity elektrického pole v moment aplikace pulzu [22].

Simulace elektroporace v časovém průběhu

Ze studie prováděné na území Francie vědeckou společností Inria vyplývá dále několik poznatků k simulaci procesu elektroporace v čase. Na Obr. 14 je znázorněn průběh elektroporace. Parametry byly nastaveny následujícím způsobem: zvolené střídavé napětí 1375 V, průměr elektroporační elektrody 0,7 mm. Na Obr. 14 jsou situace v časech 1 μ s, 4,6 μ s, 21 μ s a 99 μ s.



Obr. 14 Simulace – časový průběh intenzity elektrického pole během elektroporace [22]

Z Obr. 14 je patrný časový průběh. V čase 1 μs , kdy je vypuštěn elektroporační pulz je intenzita elektrického pole nejsilnější v těsné blízkosti elektrod, s rostoucí vzdáleností od elektrod prudce klesá. V čase 4,6 μs už dochází ke změně elektrického pole mezi buňkami. Oblast v těsné blízkosti elektrod už prošla procesem elektroporace a může docházet k lokálnímu zvýšení vodivosti v tkáni. Intenzita elektrického pole se dále šíří okolními buňkami. V čase 21 μs a 99 μs lze sledovat dále odumírající tkáň, intenzita elektrického pole se dále šíří, už nemá tak přesně ohraničenou plochu působení, což znamená, že dochází k jejímu postupnému poklesu a vstřebání tkáni [22].

4 MĚŘENÍ ODPORU TKÁNĚ

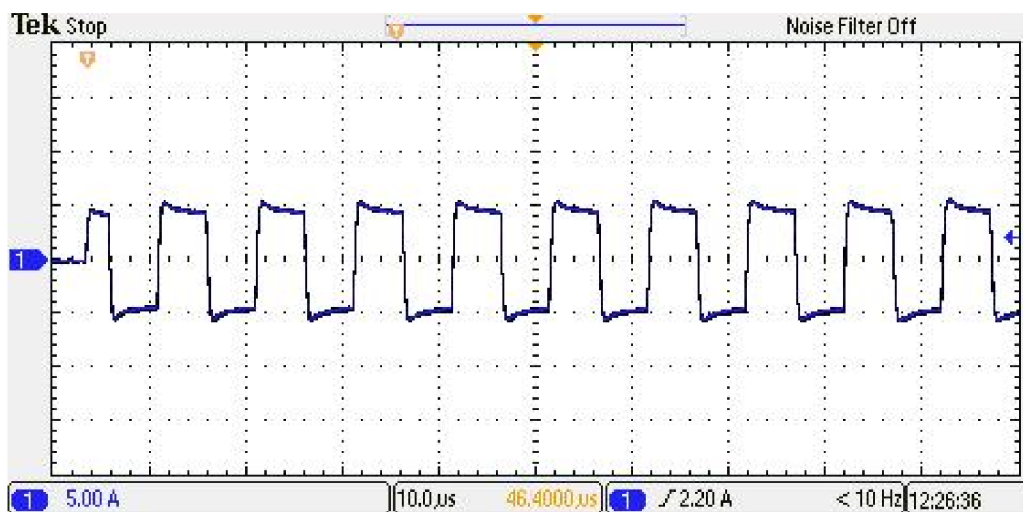
Cílem experimentální měření bylo ověřit teoretické předpoklady. Především, zda je více vodivá krev, než srdce.

Při známém napětí ze zdroje byl na osciloskopu sledován procházející proud, na základě kterého jsme stanovili odpor. Při průchodu proudem docházelo k přechodnému ději, proto při měření proudu byla stanovena hodnota až po odeznění kapacitního proudu. V měření je použito termínu „s kontaktem“ tím rozumíme, že se jedna elektroda dotýkala srdeční tkáně a „bez kontaktu“, kdy lékař na katetr nevyvíjel tlak, tím byl obklopený krví a nedotýkal se tkáně.

V Tab. 3 jsou stručně uvedeny hodnoty, jak naměřené tak i dočtené ze záznamu na osciloskopu, tak dopočtené hodnoty odporu. Na Obr. 15 je záznam z osciloskopu pro první pokus.

Tab. 3 Naměřené a dopočítané hodnoty pro experimentální měření odporu tkáně při kontaktu se srdeční tkání

pokus	kontakt	napětí U [V]	proud I [A]	odpor R [Ω]
I	bez	462	2,4	192,5
	s	462	1,7	271,8
II	bez	1220	6	203,3
	s	1220	4,8	254,2
III	bez	1220	6	203,3
	s	1220	4,7	259,6
IV	bez	462	6,7	69,0
	s	462	7,1	65,1



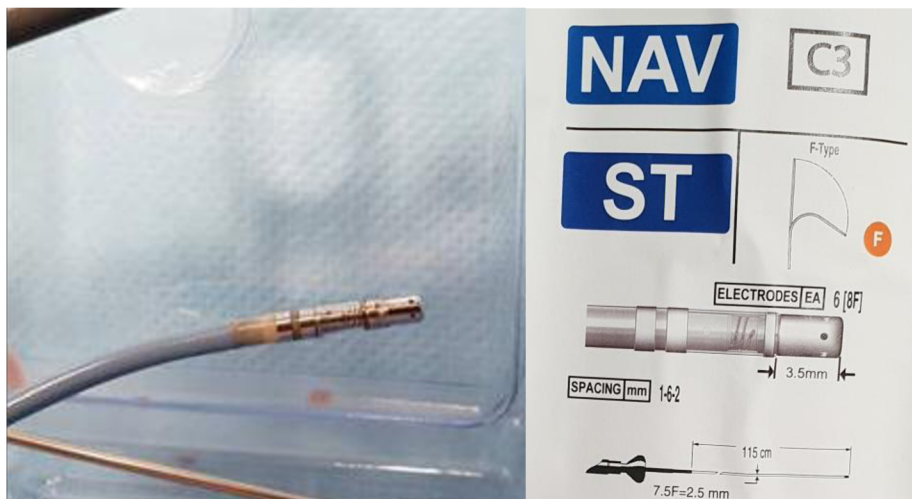
Obr. 15 Záznam z osciloskopu – průběh elektrického proudu – „s kontaktem“

Na záznamu z osciloskopu lze pozorovat zmíněný přechodný děj.

Z naměřených hodnot můžeme vyvodit, že se nám potvrdil předpoklad na základě znalosti bioimpedance. Zvláštním případem byl pokus IV, kdy lékař vyvinul dvounásobný příklad, než v předchozím pokusu. Tady lze sledovat, že na rozdíl od ostatních pokusů s přitlakem nedochází k nárůstu odporu tkáně. Pokud ale lékař vyvine standardní přitlak, platí, že dojde ke zvýšení odporu a tím ke snížení vodivostních podmínek.

Závěrem měření je, že dochází k velkým unikům výkonu ze zdroje přes krev. Tento jev by bylo vhodné eliminovat. To by se dalo uskutečnit změnou tvaru katetru, aby více přilnul k ablační oblasti a tak nedocházelo ke kontaktu s krví.

Experimentální měření bylo provedeno dne 23.11.2018 na půdě VFU (Veterinární a farmaceutická univerzita v Brně). Elektroporaci byla podrobena dvě prasata s aplikací na srdce. Elektroporaci byl použit přístroj zhotovený na VUT – FEKT pod vedením Ing. Dalibora Červinky Ph.D.. Na Obr. 16,17 a 18 jsou záběry z měření.



Obr. 16 Katetr- v levé části po zákroku, v pravé části technické parametry katetru



Obr. 17 Záběry ze zákroku



Obr. 18 Připravené prase na zákrok

5 FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ PROCES ELEKTROPORACE

Na základě literární rešerše a experimentálního měření byly vyvozeny základní parametry a vlivy na průběh elektroporace. V zásadě elektroporaci ovlivní:

- parametry zdroje (stejnosměrný/ střídavý zdroj napětí, velikost napětí, velikost proudu),
- aplikační elektrody (velikost, materiál).
- umístění elektrod (množství elektrod a jejich vzájemné rozmístění),
- cílová tkáň (bioimpedance).

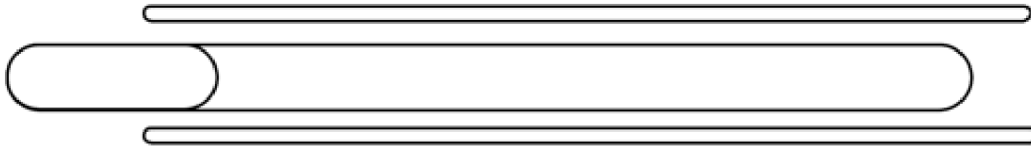
Z experimentálního měření bylo vyvozeno, že nejzásadnější pro průběh elektroporace je cílová tkáň. Ta udává bioimpedanci, na základě které se odvíjí i celkové oteplení tkáně. Z teoretických poznatků vyplývá, že by mohlo docházet ke ztrátám skrze krevní řečiště, proto bylo navrženo již během experimentálního měření vyvinout mírný přitlak na katetr, který přiléhá k léčené srdeční tkáni. Toto řešení bylo aplikováno během experimentálního měření. V momentě, kdy se na katetr mírně zvýšil tlak, docházelo ke zlepšení parametrů elektroporace. Zmenšily se úniky proudu a léčba byla lépe cílená. Výkon ze zdroje působil přímo na danou oblast.

Po bližším zkoumání byl vyvozen závěr, že srdeční tkáň je silně prokrvená, když se zvýší přitlak, elektroda katetru je téměř dokonale obklopena svalovou tkání a tak nedochází ke ztrátám skrze krevní řečiště.

Z těchto důvodů je navrženo řešení situace modifikací katetru. Popis modifikace katetru je předmět další kapitoly číslo 6. Jelikož je výroba nového typu katetru ekonomicky velice náročná, je vhodné tuto možnost nejprve zkusit podrobit simulaci. Tato problematika je předmětem dalších kapitol.

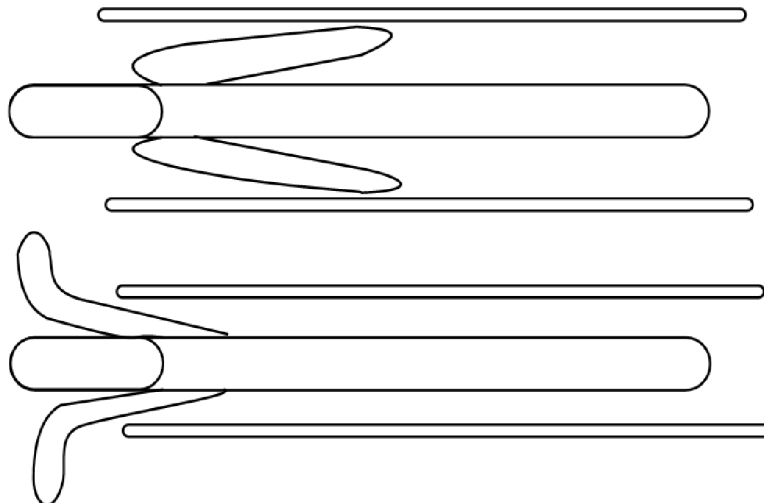
6 MODIFIKACE KATETRU

V průběhu práce byly zjištěny významné ztráty výkonu zdroje vysokonapětového pulzu. Kvůli vyšší vodivosti krevního řečiště než svalové tkáně se dá předpokládat, že k únikům výkonu dochází právě skrze krevní řečiště, které odvede elektrický pulz mimo cílovou ablační tkáň. Protože tyto úniky snižují výsledný efekt elektroporace, musí být elektroporace provázena déle nebo s vyšším napětím. Proto se nabízí možnost tento jev omezit. Nabízeným řešením je ke katetru přidat izolační blanku, která by přilnula k ablační oblasti, tím by pulz šířil do ablační oblasti a nedocházelo by tak k únikům napětí. Toto řešení je nejprve nasimulováno v programovém prostředí. Pokud se předpoklad potvrdí, bylo by vhodné ověřit nový katetr při experimentálním měření.



Obr. 19 Jednoduché schéma katetru použitého při experimentálním měření

Při měření byl katetr zaváděn dutinkou (Obr. 19), tak tomu zůstane i u navrhovaného katetru. Během umístění katetru k ablační oblasti je blanka v zaváděcí dutince. Po umístění katetru na místo určení by lékař mírným tlakem vysunul blanku z dutinky, ta by přilnula k cílové oblasti. To je znázorněno na Obr. 20.



Obr. 20 Jednoduché schéma pro navrhovaný modifikovaný katetr s izolační blankou

7 PODKLADY PRO SIMULACI

Z teoretických poznatků a experimentálního měření vyplývá, že na účinnost elektroporace má vliv několik faktorů. Především záleží na typu ablační oblasti, která udává její bioimpedanci. Dalším faktorem ovlivňující účinek elektroporace je tvar katetru, ten si určí lékař na základě stanoveného cíle elektroporace.

Bylo zjištěno, že k ztrátám výkonu dochází skrze krev, to by mohla vyřešit změna tvaru katetru. Nabízí se řešení, ke katetru přidat na konci přiléhavou izolační blanku, která by přilnula k cílové ablační oblasti a tím by omezila únik napětí přes krev. Toto zlepšení by bylo vhodné nejprve nasimulovat v programovém prostředí, a pokud se předpoklad ověří, došlo by k experimentálnímu pokusu.

Navrhovaný katetr by se zaváděl dutinkou. Po dostatečném přiblížení k cílové oblasti by lékař blanku uvolnil. Ta by přilnula k cílové ablační tkáni a došlo by k elektroporaci. Pro simulace jsou použity hodnoty uvedené v Tab. 4, rozměry katetru odpovídají katetru použitému při experimentálním měření.

Tab. 4 Nadefinované hodnoty pro simulaci [17].

Hodnoty srdeční tkáně	
Teplota	37 °C
měrná tepelná kapacita	4,1 J/(g.K)
Hustota	1056 kg/m ³

7.1 Programové prostředí SimScale

K simulacím bylo zvoleno simulační cloudové prostředí SimScale. Software byl vyvinut německou společností SimScale GmbH pro účely simulací v oblasti dynamiky tekutin, přenosu tepla a dalších procesů. Toto prostředí funguje jako cloudové a umožňuje vhodně sledovat změnu v čase.

K účelům simulace bylo vytvořeno srdce s nadefinovanými fyzikálními vlastnostmi (odpor, měrná tepelná kapacita, hustota, teplota). Následně byl v simulaci na srdce umístěn bod odpovídající konci katetru také s odpovídajícími vlastnostmi (materiál, procházející proud).

Následně bylo vyhodnoceno zahřátí srdeční tkáně jako důsledek procházejícího proudu tzv. elektroporace.

Z experimentálního měření vyplynulo, že dochází k velkým únikům tepla (potažmo elektrické proudu) skrze krevní řečiště, kterým je obklopeno srdce. Proto se simulace zaměřuje na poskytnutí možného řešení v podobě nového katetru s izolační vrstvou.

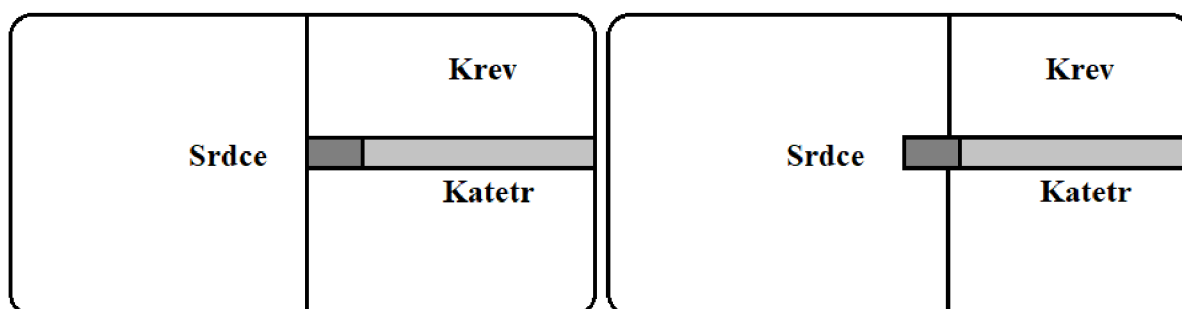
7.2 Program FEMM

Program FEMM umožňuje řešení elektrostatických a magnetických simulací. Dále lze užít ke znázornění přenosu tepla i procházejícího proudu. Pro simulaci je situace zjednodušena na model několika buněk s definovanými vlastnostmi.

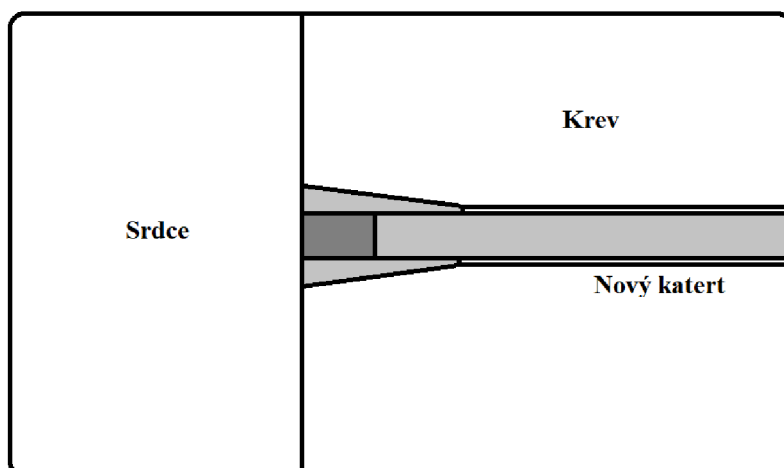
Z experimentálního měření vyplynulo, že dochází k velkým únikům tepla (potažmo elektrické proudu) skrze krevní řečiště, kterým je obklopeno, ale i prokrveno celé srdce. Proto se simulace zaměřuje na poskytnutí možného řešení v podobě nového katetru s izolační vrstvou.

Během řešení problematiky šíření elektrického pulzu byla pozornost věnována nejvíce katetru ve tvaru kruhu, který si zvolili lékaři při experimentálním měření. Bližší informace ke katetru jsou na Obr. 16, kde jsou záběru přímo z prováděného experimentálního měření.

V programu jsou nasimulovány tři situace znázorněné na Obr. 21 a Obr.22. Na Obr.21, byla snaha o co nejpřesnější napodobení reálné situace s katetrem, který je přiložen k srdeční tkáni. V levé části obrázku je situace se stávajícím katetrem, který je pouze přiložen k srdeční tkáni. V pravé části je stejný katetr, na který byl vinutý mírný přítlak, takže byl obklopen svalovinou srdce.



Obr. 21 Návrh simulačního modulu – v levé části: situace katetr přiložený k srdeční tkáni, v pravé části: situace s zaveden do srdeční tkáně



Obr. 22 Návrh simulačního modulu pro nový typ katetru s izolační blankou

Pro simulaci nového katetru byl jako izolační materiál pro blanku zvolen polypropylen. Ten se užívá jako alternativa k polyvinylchloridu (PVC) pro izolaci elektrické kabeláže a je běžně užíván v lékařství.

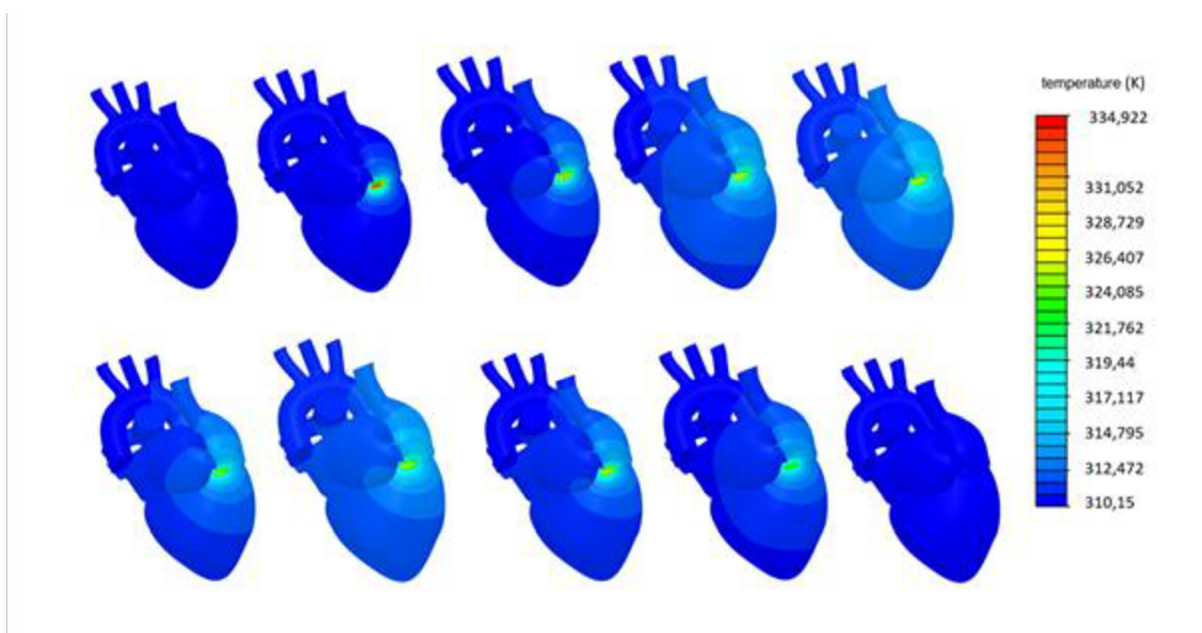
V programu FEMM bylo nutné nastavit parametry pro simulaci. Mimo hodnot napětí, které byly použity podle experimentálního měření (462 V – 1:pokus), bylo třeba nastavit vlastnosti látek. Program FEMM vychází z hodnot relativní permitivity. Pro experiment byly zvoleny tyto materiály: ocel (pro katetr), PVC (pro izolační blanku na nový katetr), srdce a krev. Materiály ocel a PVC jsou v knihovně programu již dostačujícím způsobem definovány. Pro srdce byla z literatury zjištěna hodnota relativní permitivity 5000 F.m^{-1} a pro krev $28\,000 \text{ F.m}^{-1}$ [23,24].

8 VÝSLEDKY SIMULACE

8.1 SimScale

Simulace v programu SimScale byla zaměřena na teplotní ohřev srdeční tkáně v průběhu elektroporace. Na simulaci jednoho pulzu stačil pouze velice krátký časový úsek a to 100 ms. Byl použit katétr zakončený kruhovou plochou, která je celá aktivní elektrodou. V simulaci znázorněn jako jeden vodivý kruh, na který je přivedeno napětí vygenerovaným elektroporačním zdrojem. Hodnota napětí byla zvolena podle experimentálního měření z prvního pokusu (Tab. 3) a to 462 V.

Průběh simulace byl vyexportován z programu jako série screenshotů, který je možné vidět na Obr. 23.



Obr. 23 Šíření tepla srdeční tkáně v průběhu elektroporace

Ze simulace je patrné, že při elektroporaci dochází pouze k zasažení cílové oblasti a jen k velice malému ohřátí okolních tkání, které prakticky okamžitě mizí. Simulace vychází z bodu, kdy srdce dosahuje 37°C (310,15 K), maximální teploty je dosaženo přímo v místě aplikace katétru. Ta dosáhla hodnoty 61°C (334,15 K).

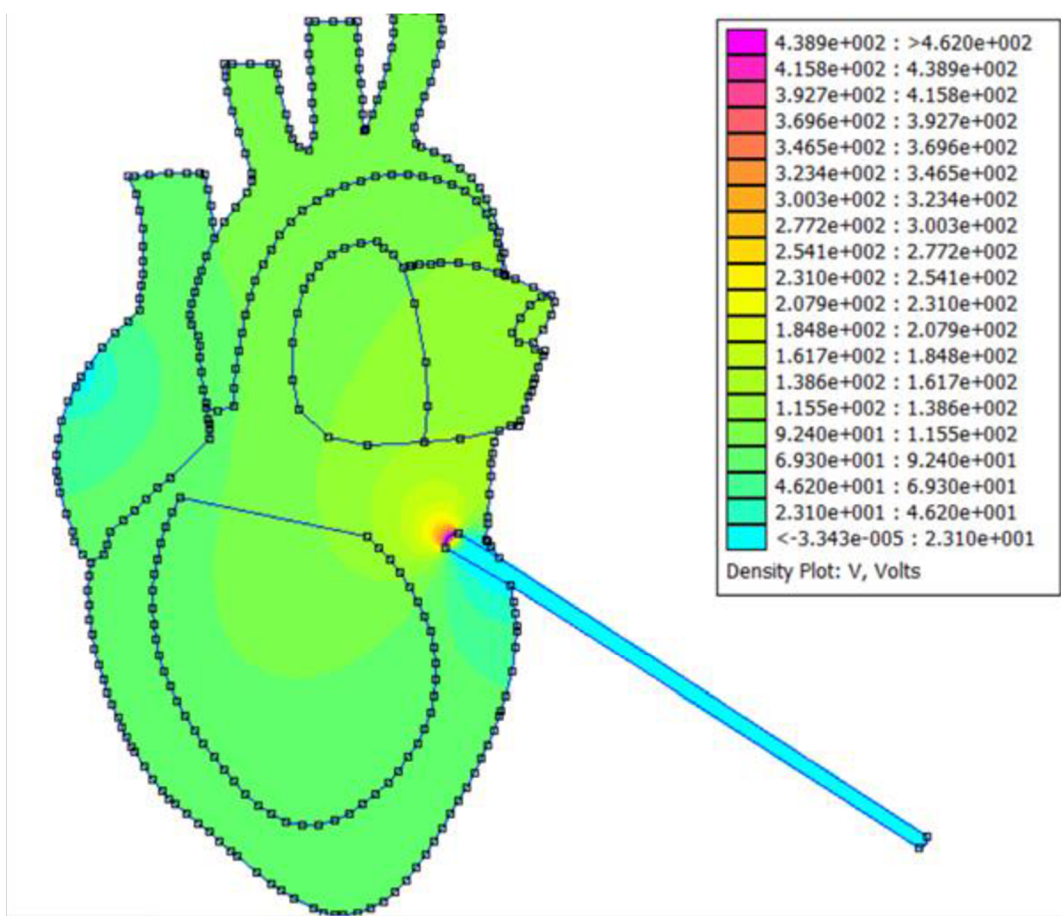
Výchozí, maximální a koncová teplota během simulace jsou zaznamenány a přepočteny v Tab. 5. Teplota 61°C (334,15 K) je poměrně vysoká, ale vzhledem k jejímu krátkodobému účinku ji lze považovat v mezích slučitelných s průběhem léčby.

Tab. 5 Hodnoty teploty srdeční tkáně v průběhu elektroporace

čas [ms]	teplota [K]	teplota [°C]
0	310,15	37,0
10	334,15	61,0
100	310,15	37,0

8.2 Simulace FEMM

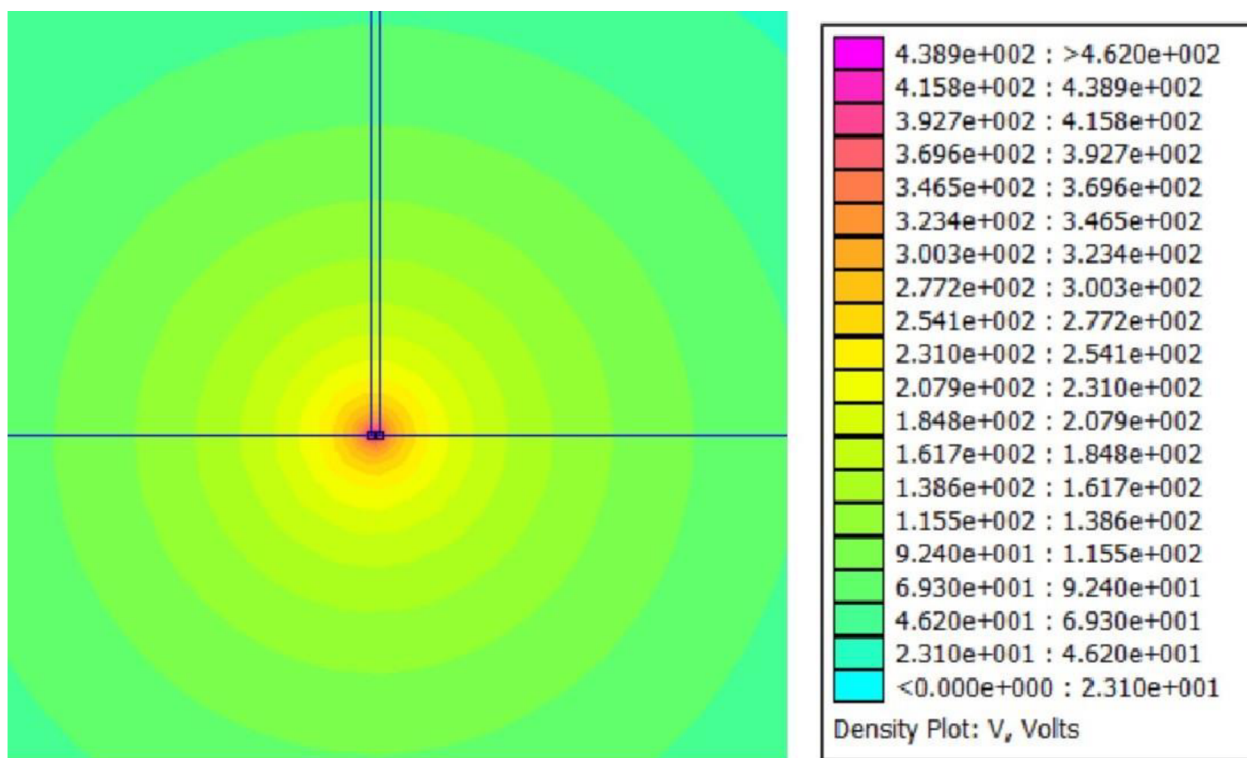
Simulace v programu FEMM se změnila na rozdíl aplikace katetru původního a katetru s izolační blankou. Jako první byla odsimulována situace stejná jako v programu SimScale, ale se zaměřením šíření napětí v moment přiložení katetru. Výsledek je znázorněný na Obr. 24.



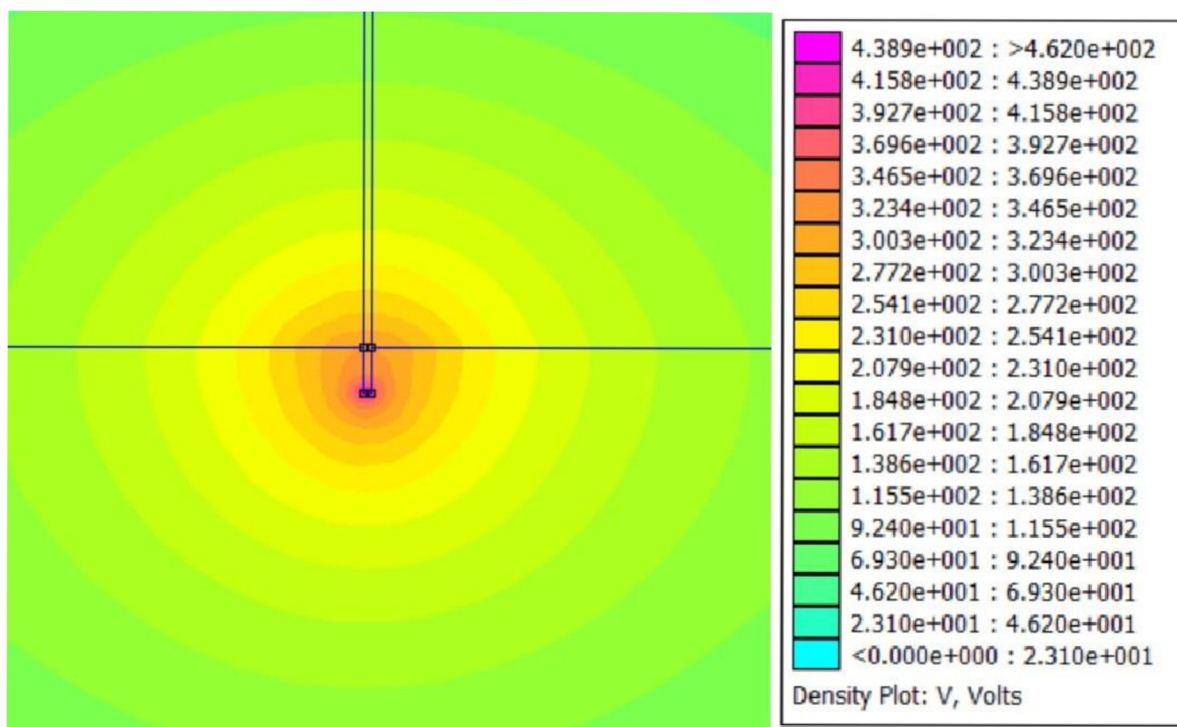
Obr. 24 Šíření napětí srdeční tkání v momentě aplikace výboje

Z Obr. 24 je zřejmé, že napětí projde celou tkání pouze ve velmi malé míře, většina výboje je zaměřena na cílovou ablační oblast, což bylo cílem vývoje nové lékařské metody.

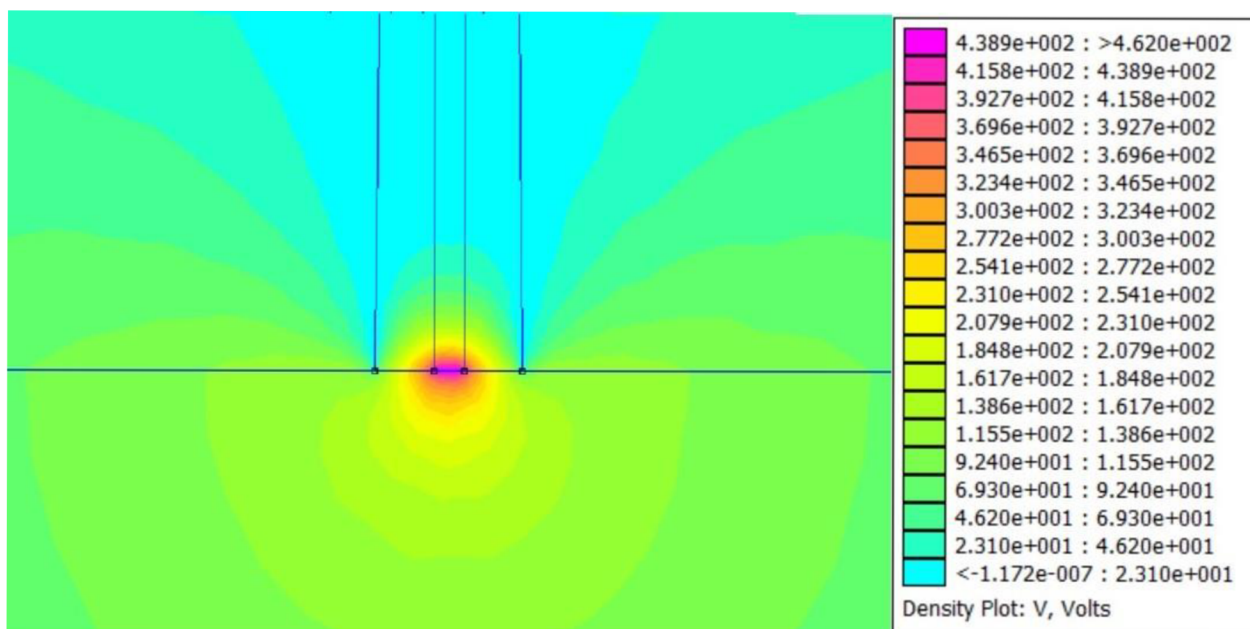
Na následujících Obr. 25,26 a 27 jsou nasimulovány situace, kdy je stávající katetr přiložen přímo na povrch srdeční tkáně. Nejprve je pouze přiložen (Obr. 25), což znamená, že může být i v kontaktu s krví. Tato situace je nadále označována jako přiložení katetru „bez kontaktu“. V tento moment by mohlo docházet k únikům napětí. Následně se simulace zaměřuje na situaci s přitlakem (Obr. 26), což znamená, že by katetr měl být dokonale obklopený srdeční tkání. Tato situace je nadále označována jako přiložení katetru „s kontaktem“. Na Obr. 27 je výsledek simulace pro nový navrhovaný katetr s izolační blankou. Pro všechny situace na Obr. 25 – 27 je generované napětí nastavené na hodnotu 462 V (hodnota z experimentálního měření – pokus 1.).



Obr. 25 Šíření napětí srdeční tkání v momentě aplikace elektroporačního pulzu stávajícím katetrem na povrch srdeční tkáně – „bez kontaktu“



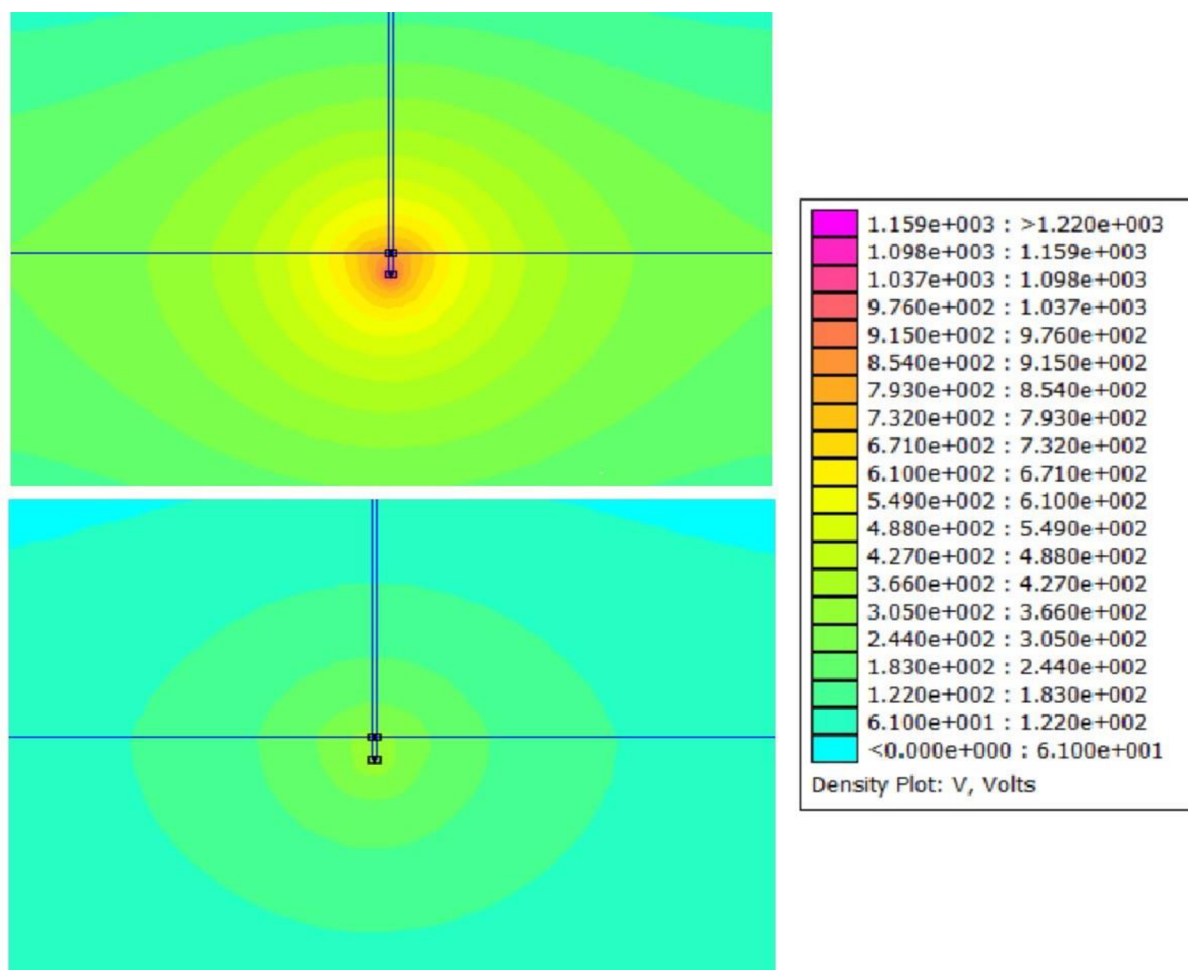
Obr. 26 Šíření napětí srdeční tkáni v momentě aplikace elektroporačního pulzu stávajícím katetrem na povrch srdeční tkáně – „s kontaktem“



Obr. 27 Šíření napětí srdeční tkáni v momentě aplikace elektroporačního pulzu přes navrhovaný nový katetr s izolační blankou

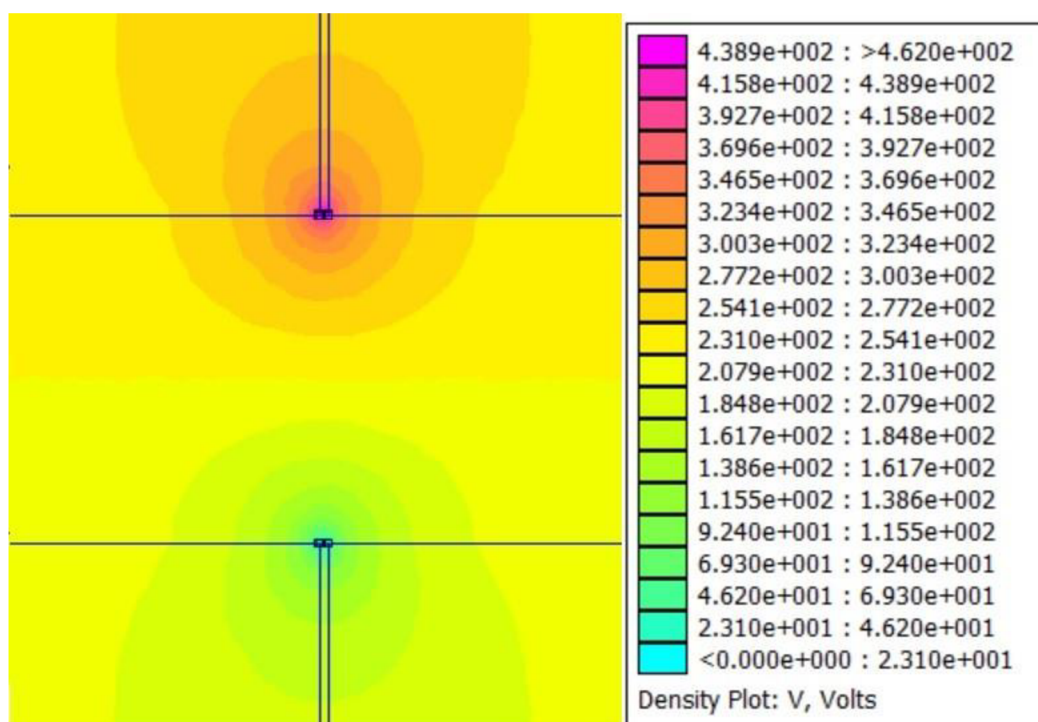
Ze simulací lze vyvodit, že došlo k potvrzení teoretických poznatků. Jeden z nejvýznamnějších vlivů na průběh elektroporace je bioimpedance cílové ablahované oblasti. V simulacích byla věnována pozornost situaci, kdy je katetr přiložen přímo k léčené tkáni. Už v porovnání situací přiložení stávajícího katetru „s kontaktem“ a „bez kontaktu“ je viditelný rozdíl, kdy dochází ke snížení úniku napětí skrze krevní řečiště. Avšak významný přínos podle simulace má navrhovaný nový katetr s izolační blankou.

Pro srovnání vlivu hodnoty nastaveného generovaného napětí, byla simulována situace „s kontaktem“, kdy hodnoty napětí byly 1220 V (2. pokus experimentálního měření) a 462 V (1. pokus experimentálního měření). Aby bylo možné vliv porovnat, byly při simulaci obou situací nastaveny maximální možné dosažené hodnoty 1220 V. Toto porovnání je na Obr. 28, z kterého je patrné, že s rostoucím napětím, rostou rozměry zasažené neablahované oblasti.



Obr. 28 Porovnání situací „s kontaktem“ pro různé hodnoty napětí (nahore 1220V, dole 462V)

Ilustrativně byla do práce zařazena simulace znázorňující vliv užití více elektroporačních katetrů přiložených k povrchu srdeční tkáně. Pro simulaci byla zvolena konfigurace dvou elektrod, z nich jedna je připojena na zdroj generující 462 V a druhá je použita jako referenční nulová elektroda katetru. Mezi elektrody je umístěna srdeční tkáň. Z Obr. 29 je zřejmé, že při tomto způsobu aplikace dochází ke zvýšení koncentrace proudění přímočaře mezi elektrodami katetrů a nedochází k paprscovitému šíření jako v předchozích případech. Podle simulace z Obr. 29 by mohla být taková to metoda aplikace vhodná pro cílenou léčbu úseku tkáně, kde je vhodné použít širší úsek působení.



Obr. 29 Simulace elektroporace: dva stávající katetry, mezi nimi je umístěna srdeční tkáň – jeden katetr pulzy vysílá, druhý je referenční

Závěrem ze simulací je poznatek, že při aplikaci modifikovaného katetru s izolační blankou dochází ke snížení ztrát napětí. Tento poznatek by bylo vhodné podrobit i experimentálnímu měření, ale proces výroby funkčního modelu katetru je náročný a poměrně zdoluhavý, proto není znám termín, kdy by mohly být naměřeny hodnoty experimentálně.

ZÁVĚR

Cílem této bakalářské práce bylo seznámit se principem elektroporace, popsat model buňky z pohledu působení průchodu elektrického proudu, sestavit podklady pro simulaci v programových prostředích SimScale a FEMM a následně simulovat elektroporaci srdeční tkáně.

Z teoretických znalostí vyplývá, že živou buňku lze nahradit jako soubor paralelně a sériově kombinovaných rezistorů a kapacitorů. Pro výslednou léčbu je důležité dodržet zásady aplikace elektroporačního pulzu a proto byla věnována pozornost nepříznivým vlivům průchodu elektrického proudu živou tkání.

Na výslednou elektroporaci má vliv několik faktorů. Nejvýznamnější vliv má cílová ablační oblast, která udává velkou část parametrů, především bioimpedanci. Na základě znalosti bioimpedance cílové oblasti a velikosti ablahované tkáně je určen typ katetru, případně konfigurace a množství použitých katetrových elektrod.

Při experimentálním měření byly ověřeny teoretické hodnoty bioimpedancí, kdy je zřejmé, že krev je více vodivou než srdeční sval. Mimo ověření těchto hodnot byly zjištěny úniky proudu. Z teoretických i změřených poznatků bylo vyvozeno, že úniky proudu jsou skrze krevní řečiště, protože krev má větší vodivost než sval. To má za následek, že napětí ze zdroje nejde z větší části do ablační oblasti, ale ztrácí se v krvi.

Těmto ztrátám by se dalo zamezit změnou tvaru katetru. Navrhovaným řešením je ke katetru přidat nevodivou (izolační) blanku, která by přilnula k cílené oblasti a eliminovala by tak úniky skrze krev. Tento záměr je simulován v kapitole 8. Dále byly již během experimentálního měření navrženy změny v aplikaci elektroporačního pulzu. Pulz se z lékařského hlediska může aplikovat s mírným přitlakem na srdeční sval. Z teoretických poznatků vyplývá, že pokud by byl na katetr vyvíjen přitlak, lépe by pak přilnul k srdeční tkáni. Mohlo by dojít k celkovému obklopení elektrody katetru srdečním svalem. Pak by šel téměř veškerý proud do cílové oblasti a nedocházelo by k únikům skrze krevní řečiště.

Ze simulací vyplývá několik poznatků. Jako první je, že tepelné účinky elektroporace na srdeční tkáň jsou v povolených mezích a jsou krátkodobého účinku na okolní tkáň (v řádu milisekund). Elektroporace tak tepelně neohrožuje zdraví a funkčnost okolní tkáně. Při zaměření na detail, simulace potvrdila předpoklad, že dochází ke ztrátám proudu skrze krevní řečiště. Proto došlo na simulaci za užití nového typu katetru s izolační blankou. Aplikace nového typu katetru v simulaci přinesla významné omezení úniku proudu, ale také poskytla přesnější zaměření cílové

ablační oblasti a zvýšení intenzity elektrického proudu v místě aplikace. V případě aplikace elektroporačního pulzu skrze inovovaný typ katetru simulace prokázala velice přesné zaměření ablované oblasti.

Při použití nového typu katetru se v simulaci prokázala významná eliminace úniků proudu. V důsledku kombinace aplikace elektroporačního pulzu s mírným přtlakem na srdeční tkán, za podmínky, kdy je elektroda katetru obklopena srdeční tkání a aplikace katetru s izolační blankou, je výsledná léčba přesnější a efektivnější. Nejsou potřebné tak vysoké hodnoty proudu a napětí ze zdroje elektroporačních pulzů. Na základě aplikace nového typu katetru ve výsledku dochází ke snížení požadovaných výstupních hodnot ze zdroje elektroporačních pulzů. Při snížení požadavků na zdroj elektroporačních pulzů se dají snížit výrobní náklady tohoto přístroje. Při snížení aplikovaného napětí dochází k eliminaci možných nežádoucích účinků, při průchodu elektrického proudu neléčenou tkání a v konečném důsledku se zvýší bezpečí léčeného pacienta.

POUŽITÁ LITERATURA

- [1] Česká republika a rakovina v číslech. *Linkos - Česká onkologická společnost České lékařské společnosti J.E. Purkyně: Národní onkologický ústav* [online]. Praha: ČOS ČLS JEP, 2018, 9.10.2018 [cit. 2018-10-20]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/narodni-onkologicky-program/co-musite-vedet/ceska-republika-a-rakovina-v-cislech/>
- [2] JELÍNEK, Jan a Vladimír ZICHÁČEK. *Biologie pro gymnázia*. 9. Olomouc: Nakladatelství OLOMOUC, 2011. ISBN 978-80-7182-213-4.
- [3] RUBINSKY, Boris, ed. Irreversible electroporation: Series in Biomedical *Engineering*. 1. Berlín: Springer, 2010. ISBN 978-3-642-05419-8.
- [4] NanoKnife. *S.A.B. Impex | Zdravotnická technika a potřeby Brno* [online]. Brno: IMPnet, 2018 [cit. 2018-11-23]. Dostupné z: <https://www.sab-medical.com/nanoknife-2>
- [5] DAVALOS, R. V., L.M. MIR a B. RUBINSKY. Tissue Ablation with Irreversible Electroporation. *Annals of Biomedical Engineering* [online]. 2005, 2.2.2008, **2**(33), 10 [cit. 2018-11-23]. DOI: 10.1007/s10439-005-8981-8. Dostupné z: <file:///C:/Users/PC/Downloads/irreversibleelectroporation.pdf>
- [6] Dielectric Properties. *IT'IS* [online]. Zurich: IT'IS Foundation, 2018 [cit. 2019-12-10]. Dostupné z: <https://itis.swiss/virtual-population/tissue-properties/database/dielectric-properties/>
- [7] NOVOTNÁ, Veronika a Dalibor ČERVINKA. The Novel Device for Irreversible Electroporation: Thermographic Comparison with Radiofrequency Ablation. In: *Mechatronics 2017*. Cham: Springer International Publishing, 2018, s. 72- 79. *Advances in Intelligent Systems and Computing*. DOI: 10.1007/978-3-319- 65960-2. ISBN 978-3-319-65959-6. ISSN 2194-5357.
- [8] JOURABCHI, Natanel, KOUROSH Beroukhim, TAFTI Bashir A., KEE Stephen T. a LEE Edward W. Irreversible electroporation (NanoKnife) in cancer treatment [online]. *Gastrointestinal Intervention*. 2014, 3(1): 8- 18 [cit. 2020-02-22]. DOI: 10.1016/j.gii.2014.02.002. ISSN 22131795.
- [9] SOUSA, Philip. NanoKnife® & IRE Introduction [online]. [cit. 2020-01-29]. Dostupné z URL:<http://www.nanoknife.hk/Files/NanoKnife%20Training/1%20NanoKnife%20and%20IRE%20Introduction.pdf>
- [10] BERTACCHINI, Claudio, Pier Mauro MARGOTTI, Enrico BERGAMINI, Mattia RONCHETTI a Ruggero CVOKROUHLICKÝ, L a J KVASNIČKA. *Základy elektrografie*. 1. vydání. Praha. 1984.ADOSSI. Irreversible Electroporation Systems for Clinical Use [online]. [cit. 2020-03-05]. DOI: 10.1007/978-3-642- 05420-4_12.
- [11] *Zemřeli podle příčin v letech 2009 až 2018* [online]. Brno: Krajská správa ČSÚ v Brně, 2019 [cit. 2020-03-05]. CVOKROUHLICKÝ, L a J KVASNIČKA. *Základy elektrografie*. 1. vydání. Praha. 1984.4]. Dostupné z: <https://www.czso.cz/csu/xb/zemreli-podle-pricin-v-letech-2009-az-2018>
- [12] O účincích proudu na lidský organismus. *Elektrika.cz* [online]. Brno: Elektrika.info, 2020, 2010 [cit. 2020-04-23]. CVOKROUHLICKÝ, L a J KVASNIČKA. *Základy elektrografie*. 1. vydání. Praha. 1984.-23]. Dostupné z: <https://elektrika.cz/data/clanky/o-ucincich-proudu-na-lidsky-organismus>

- [13] Účinky elektrického proudu na organismus. *WikiSkripta, projekt 1. lékařské fakulty a Univerzity Karlovy* [online]. Praha, VOKROUHLICKÝ, L a J KVASNIČKA. Základy elektrografie. 1. vydání. Praha. 1984.2020, 15. 1. 2020 [cit. 2020-04-21]. Dostupné z: https://www.wikiskripta.eu/w/%C3%9A%C4%8Dinky_elektrick%C3%A9ho_proudu_na_organismus
- [14] VLADIMÍR MEDUNA, CTIRAD KOUDELKA, *Účinky elektrického proudu na lidský organismus, Ostrava, Březen 2006* [online]. [cit. 2020-04-21]. <fei1.vsb.cz/kat420/vyuka/Bakalarske/.../Ucinky%20el.%20prouduVOKROUHLICKÝ, L a J KVASNIČKA. Základy elektrografie. 1. vydání. Praha. 1984..pdf>.
- [15] VOKROUHLICKÝ, L a J KVASNIČKA. Základy elektrografie. 1. vydání. Praha. 1984.
- [16] ARENA, Christopher B, Michael B SANO, John H ROSSMEISL, John L CALDWELL, Paulo A GARCIA, Marissa RYLANDER a Rafael V DAVALOS. High-frequency irreversible electroporation (H-FIRE) for nonthermal ablation without muscle contraction. *BioMedical Engineering OnLine* [online]. 2011, 10(1), 102 [cit. 2020-02-29]. DOI: 10.1186/1475-925X-10-102. ISSN 1475-925X.
- [17] *Dynamic and static tensile mechanical properties of myocardial tissue*. [online]. 27.3.2016 [cit. 2020-06-07]. DOI: 10.3389/conf.FBIOE.2016.01.00501.
- [18] PATOČKA, Miroslav. Magnetické jevy a obvody ve výkonové elektronice, měřicí technice a silnoproudé elektrotechnice. V Brně: VUTIUM, 2011. ISBN 978-80-214-4003-6.
- [19] COROVIC, Selma, Igor LACKOVIC, Primoz SUSTARIC, Tomaz SUSTAR, Tomaz RODIC a Damijan MIKLAVCIC. Modeling of electric field distribution in tissues during electroporation. *Biomedical Engineering OnLine. BioMed*, 2013, 12(16), 1-27
- [20] PUCZOK, Václav. *ZDROJ VYSOKONAPĚŤOVÝCH PULZŮ PRO ELEKTROPORACI BUNĚK*. Brno, 2016. Diplomová práce. Vysoké učení technické. Vedoucí práce Ing. Dalibor Červinka, Ph.D.
- [21] NOVOTNÁ, Veronika. *ANALÝZA ELEKTRICKÝCH A TEPELNÝCH JEVU P ° RI ELEKTROPORACI*. Brno, 2019. Dizertační práce. Vysoké učení technické. Vedoucí práce Ing. Dalibor Červinka, Ph.D.
- [22] Damien Voyer, Aude Silve, Lluís M. Mir, Riccardo Scorretti, Clair Poignard. Dynamical modeling of tissue electroporation. *Bioelectrochemistry, Elsevier*, 2018, 119, pp.98 - 110. 10.1016/j.bioelechem.2017.08.007. hal-01598846
- [23] Effective Permittivity of Biological Tissue: Comparison of Theoretical Model and Experiment. *Mathematical Problems in Engineering* [online]. Čína, 21.6.2017, 2017 [cit. 2020-05-10]. DOI: 7249672. Dostupné z: <https://doi.org/10.1155/2017/7249672>
- [24] RAGHAVAN, Karthik, John E. PORTERFIELD, Anil T. G. KOTTAM, Marc D. FELDMAN, Daniel ESCOBEDO a Jonathan W. VALVANO. Electrical Conductivity and Permittivity of Murine Myocardium. *IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING* [online]. Zaří 2009, 56(8), 10 [cit. 2020-05-10]. Dostupné z: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.374.8204&rep=rep1&type=pdf>