

VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

Fakulta elektrotechniky
a komunikačních technologií

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Brno, 2021

Bc. Martin Hemzal



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

SIMULACE ELEKTROPORAČNÍHO DĚJE PŘI TERAPII OKLUZE STENTU

SIMULATION OF ELECTROPORATION PROCESS IN STENT OCCLUSION THERAPY

DIPLOMOVÁ PRÁCE

MASTER'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Bc. Martin Hemzal

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

Ing. Veronika Novotná, Ph.D.

BRNO 2021

Diplomová práce

magisterský navazující studijní program **Silnoproudá elektrotechnika a výkonová elektronika**

Ústav výkonové elektrotechniky a elektroniky

Student: Bc. Martin Hemzal

ID: 195312

Ročník: 2

Akademický rok: 2020/21

NÁZEV TÉMATU:

Simulace elektroporačního děje při terapii okluze stentu

POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

1. Proveďte simulace elektroporace při terapii okluze stentu při různých nastaveních parametrů zařízení, elektrod a tkáně. Zkoumejte rozložení intenzity elektrického pole, Jouleových ztrát a teploty tkáně.
2. Pokuste se porovnat reálná data z experimentů s výsledky získanými ze simulací.
3. Své poznatky shrňte a na základě získaných výsledků identifikujte ideální přístup k léčbě daného problému.

DOPORUČENÁ LITERATURA:

[1] RUBINSKY, Boris. Irreversible Electroporation. 1. Berlin:

Springer-Verlag, 2010. ISBN 978-3-642-05419-8.

[2] GROLICH, T.; ANDRAŠÍNA, T.; CRHA, M.; STEHLÍK, L.; ROHAN, T.;

ČERVINKA, D.; NOVOTNÁ, V.; BERNARD, V.; SVOBODOVÁ, I.; VÁLEK, V. The methodology for endoluminal irreversible electroporation in porcine models.

ACTA VETERINARIA BRNO, 2019, roč. 88, č. 2, s. 201-205. ISSN: 1801-7576.

[3] NOVOTNÁ, Veronika: Analýza elektrických a tepelných jevů při elektroporace, 2019, Brno, VUT, dizertační práce.

Termín zadání: 8.2.2021

Termín odevzdání: 24.5.2021

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

doc. Ing. Ondřej Vitek, Ph.D.
předseda rady studijního programu

UPOZORNĚNÍ:

Autor diplomové práce nesmí při vytváření diplomové 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.

Abstrakt

Diplomová práce se zabývá problematikou elektroporace a jejím využitím při léčbě okluze samoexpandibilního kovového stentu. V práci jsou popsány základy teorie elektroporace a současně využívané léčebné postupy při řešení okluze stentu. Další část je věnována současnému stavu na poli matematických simulací elektroporace. Jádrem práce jsou simulace účinků elektroporace na tkáň při zprůchodňování metalických stentů.

Klíčová slova

Irreverzibilní elektroporace, stent, okluze, ablace, MKP

Abstract

This masteral thesis describes phenomenon of electroporation and it's use to deal with occluded self-expandable metallic stent. Thesis briefly summarizes theory of electroporation, currently used medical treatments of occluded stents. The next part of the thesis is dedicated to current state of mathematical simulations of electroporation. The core of the thesis are simulations of electroporation effects on tissue of occluded metal stents.

Keywords

Irreversible electroporation, stent, occlusion, ablation , FEM

Bibliografická citace

HEMZAL, Martin. *Simulace elektroporačního děje při terapii okluze stentu* [online]. Brno, 2021 [cit. 2021-05-14]. Dostupné z: <https://www.vutbr.cz/studenti/zav-prace/detail/133074>. Diplomová práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav výkonové elektrotechniky a elektroniky. Vedoucí práce Veronika Novotná.

Prohlášení autora o původnosti díla

Jméno a příjmení studenta:	<i>Martin Hemzal</i>
VUT ID studenta:	<i>195312</i>
Typ práce:	<i>Diplomová práce</i>
Akademický rok:	<i>2020/21</i>
Téma závěrečné práce:	<i>Simulace elektroporačního děje při terapii okluze stentu</i>

Prohlašuji, že svou závěrečnou práci jsem vypracoval samostatně pod vedením vedoucí závěrečné 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 závěrečné práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této závěrečné práce jsem neporušil 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: 24. května 2021

podpis autora

Poděkování

Rád bych poděkoval své vedoucí diplomové práce Ing. Veronice Novotné, PhD. za účinnou metodickou, pedagogickou a odbornou pomoc a další cenné rady při zpracování mé diplomové práce.

V Brně dne: 24. května 2021

podpis autora

Obsah

SEZNAM OBRÁZKŮ	8
SEZNAM TABULEK.....	10
ÚVOD	11
1. ELEKTROPORACE	12
1.1 ELEKTRICKÉ VLASTNOSTI BUNĚK A TKÁŇĚ	12
1.2 PRÁH ELEKTROPORACE	14
1.3 VZNIK NANOPÓRŮ	15
1.4 REVERZIBILNÍ ELEKTROPORACE.....	16
1.5 IRREVERZIBILNÍ ELEKTROPORACE.....	16
2. ZPRŮCHODŇOVÁNÍ STENTŮ	17
2.1 STENT.....	17
2.1.1 <i>Plastový stent</i>	17
2.1.2 <i>Samoexpandibilní kovové stenty (SEMS)</i>	18
2.2 OKLUZE STENTU A JEJÍ LÉČBA	18
2.2.1 <i>Mechanické vyčištění pomocí balónkového katetru</i>	19
2.2.2 <i>Radiofrekvenční ablace (RFA)</i>	20
2.2.3 <i>Mikrovlnná ablace</i>	21
3. SIMULACE ELEKTROPORACE POMOCÍ METODY KONEČNÝCH PRVKŮ.....	22
3.1 STUDIE R. V. DAVALOS A KOLEKTIV.....	22
3.1.1 <i>Model</i>	23
3.1.2 <i>Výsledky</i>	24
3.2 STUDIE ANŽE ŽUPANIČ, DAMIJAN MIKLAVČIČ	27
3.2.1 <i>Model</i>	27
3.2.2 <i>Výsledky</i>	29
3.3 STUDIE ELAD MAOR A KOLEKTIV	30
3.3.1 <i>Model</i>	30
3.3.2 <i>Výsledky simulace</i>	31
4. MODELOVÁNÍ ELEKTROPORACE PŘI LÉČBĚ OKLUZE STENTU	32
4.1 PARAMETRY UŽITÉ V SIMULACI	34
4.2 SIMULACE ELEKTROPORACE BALÓNKOVÝM KATETREM.....	36
4.2.1 <i>Výsledky simulací</i>	38
4.3 SIMULACE ELEKTROPORACE PŘI ŘEŠENÍ OKLUZE STENTU - SCÉNÁŘ A	47
4.3.1 <i>Výsledky simulací</i>	49
4.4 SIMULACE ELEKTROPORACE PŘI ŘEŠENÍ OKLUZE STENTU - SCÉNÁŘ B	58
4.4.1 <i>Výsledky simulací</i>	59
5. POROVNÁNÍ VÝSLEDKŮ SIMULACÍ A EXPERIMENTŮ	68
6. NÁVRH VHODNÉHO POSTUPU PŘI LÉČBĚ OKLUZE STENTU	70
ZÁVĚR	71
LITERATURA.....	72

SEZNAM OBRÁZKŮ

1.1	Elektrický model buňky [1].....	13
1.2	Frekvenční závislost impedance buňky, převzato z [20].....	13
1.3	Model sférické buňky v rovnoměrném elektrickém poli [1].....	14
1.4	a) Vznik hydrofobních pórů b) rozšiřování hydrofobních pórů c) změna z hydrofobních na hydrofilní d) zacelení pórů, převzato z [20].....	15
1.5	Foto z pokusů při aplikaci IRE <i>in vivo</i> , převzato z [20].....	16
2.1	Samoexpandibilní nitinolový stent určený pro žlučod, převzato z [28].....	17
2.2	A) Cholongiogram ukazující okluzi samoexpandibilního stentu způsobenou vrůstajícím nádorem B) Endoskopický pohled ukazující distální konec SEMS, který je kompletně uzavřen vrůstajícím nádorem C) zprůchodnění distálně uzavřeného stentu, pomocí vložení druhého stentu, převzato z [27].....	19
2.3	Kompletně zablokovaný samoexpandibilní stent vrůstajícím tumorem a kalem, převzato z [26].....	20
3.1	Efekt geometrie elektrod a vzdáleností mezi nimi na distribuci elektrického pole $V \cdot cm^{-1}$ (Při úvaze, že irreverzibilní elektroporace nastává při hodnotě $680 V \cdot cm^{-1}$ je ablovaná oblast vyznačena černou čarou), převzato z [14].....	25
3.2	Rozložení teploty pro pulz 800 mikrosekund s amplitudou 1331 V, převzato z [14].....	26
3.3	Geometrie tkáně užitá ve studii, převzato z [15].....	27
3.4	Rozložení teploty vypočteno pomocí rovnice (3.6), převzato z [15].....	28
3.5	Rozložení teploty vypočteno pomocí rovnice (3.10), převzato z [15].....	29
3.6	Endovaskulární katetr. Na nafukovacím balónku jsou umístěny čtyři elektrody. Dvě elektrody naproti sobě jsou připojeny na pozitivní potenciál, zbylé dvě jsou připojeny na zem, převzato z [16].....	30
3.7	Vlevo je dvourozměrný model, vpravo jsou výsledky simulace. Čára nacházející se nejdál od středu odpovídá elektrickému poli o velikosti $1000 V \cdot cm^{-1}$, převzato z [16].....	31
4.1	Vlevo unikátní balónkový katetr, převzato z [20], vpravo vložená jaterní tkáň do stentu simulující obstrukci.....	32
4.2	Scénáře provedených pokusů, převzato z [32].....	33
4.3	Vlevo operace <i>in vivo</i> na játrech vepře, vpravo vložený katetr a jaterní tkáň ve stentu.....	33
4.4	Průběh napěťových pulzů, převzato z [30].....	34
4.5	Teplotně závislé změny tepelné vodivosti jaterní tkáně, převzato z [31].....	34
4.6	Teplotně závislé změny tepelné kapacity jaterní tkáně, převzato z [31].....	35
4.7	Model jaterního bloku s elektrodami bez stentu a výsledná síť.....	37
4.8	Rozložení potenciálu v modelu pro 1300 V.....	38
4.9	Rozložení intenzity elektrického pole v modelu pro napětí 1300 V.....	39
4.10	Rozložení intenzity elektrického pole v modelu pro napětí 1000 V.....	39
4.11	Rozložení intenzity elektrického pole v modelu pro napětí 650 V.....	39
4.12	Rozložení intenzity elektrického pole v modelu pro napětí 300 V.....	40
4.13	Rozložení Jouleových ztrát v modelu pro napětí 1300 V.....	40
4.14	Rozložení Jouleových ztrát v modelu pro napětí 1000 V.....	41
4.15	Rozložení Jouleových ztrát v modelu pro napětí 650 V.....	41
4.16	Rozložení Jouleových ztrát v modelu pro napětí 300 V.....	41
4.17	Vývoj teploty v modelu v časech 25 s, 50 s, 75 s a 100 s při napětí 1300 V.....	42
4.18	Vývoj teploty v prvních deseti pulzech v modelu pro napětí 1300 V.....	43

4.19	Vývoj teploty v modelu v časech 25 s, 50 s, 75 s a 100 s při napětí 1000 V.....	43
4.20	Vývoj teploty v prvních deseti pulzech v modelu pro napětí 1000 V.	44
4.21	Vývoj teploty v modelu v časech 25 s, 50 s, 75 s a 100 s při napětí 650 V.....	44
4.22	Vývoj teploty v prvních deseti pulzech v modelu pro napětí 650 V.	45
4.23	Vývoj teploty v modelu v časech 25 s, 50 s, 75 s a 100 s při napětí 300 V.....	45
4.24	Vývoj teploty v prvních deseti pulzech v modelu pro napětí 300 V.	46
4.25	Dosažené maximální oteplení v modelech po aplikaci 100 pulzů.....	46
4.26	Model jaterního bloku s elektrodami s vloženým stentem a výsledná síť.....	47
4.27	Detail sítě v okolí stentu.....	48
4.28	Rozložení potenciálu v modelu se stentem pro 1300 V.	49
4.29	Rozložení intenzity elektrického pole v modelu pro napětí 1300 V.....	50
4.30	Rozložení intenzity elektrického pole v modelu pro napětí 1000 V.....	50
4.31	Rozložení intenzity elektrického pole v modelu pro napětí 650 V.....	50
4.32	Rozložení intenzity elektrického pole v modelu pro napětí 300 V.....	51
4.33	Rozložení Jouleových ztrát v modelu pro napětí 1300 V.....	51
4.34	Rozložení Jouleových ztrát v modelu pro napětí 1000 V.....	52
4.35	Rozložení Jouleových ztrát v modelu pro napětí 650 V.....	52
4.36	Rozložení Jouleových ztrát v modelu pro napětí 300 V.....	52
4.37	Vývoj teploty v modelu v časech 25 s, 50 s, 75 s a 100 s při napětí 1300 V.....	53
4.38	Vývoj teploty v prvních deseti pulzech v modelu pro napětí 1300 V.	54
4.39	Vývoj teploty v modelu v časech 25 s, 50 s, 75 s a 100 s při napětí 1000 V.....	54
4.40	Vývoj teploty v prvních deseti pulzech v modelu pro napětí 1000 V.	55
4.41	Vývoj teploty v modelu v časech 25 s, 50 s, 75 s a 100 s při napětí 650 V.....	55
4.42	Vývoj teploty v prvních deseti pulzech v modelu pro napětí 650 V.	56
4.43	Vývoj teploty v modelu v časech 25 s, 50 s, 75 s a 100 s při napětí 300 V.....	56
4.44	Vývoj teploty v prvních deseti pulzech v modelu pro napětí 300 V.	57
4.45	Model jaterního bloku s elektrodami s vloženým stentem a výsledná síť.....	58
4.46	Detail sítě v okolí kontaktu elektrody a stentu.	59
4.47	Rozložení potenciálu v modelu pro 1300 V.	59
4.48	Rozložení intenzity elektrického pole v modelu pro napětí 1300 V.....	60
4.49	Rozložení intenzity elektrického pole v modelu pro napětí 1000 V.....	60
4.50	Rozložení intenzity elektrického pole v modelu pro napětí 650 V.....	61
4.51	Rozložení intenzity elektrického pole v modelu pro napětí 300 V.....	61
4.52	Rozložení Jouleových ztrát v modelu pro napětí 1300 V.....	62
4.53	Rozložení Jouleových ztrát v modelu pro napětí 1000 V.....	62
4.54	Rozložení Jouleových ztrát v modelu pro napětí 650 V.....	62
4.55	Rozložení Jouleových ztrát v modelu pro napětí 300 V.....	63
4.56	Vývoj teploty v modelu v časech 25 s, 50 s, 75 s a 100 s při napětí 1300 V.....	64
4.57	Vývoj teploty v prvních deseti pulzech v modelu pro napětí 1300 V.	64
4.58	Vývoj teploty v modelu v časech 25 s, 50 s, 75 s a 100 s při napětí 1000 V.....	65
4.59	Vývoj teploty v prvních deseti pulzech v modelu pro napětí 1000 V.	65
4.60	Vývoj teploty v modelu v časech 25 s, 50 s, 75 s a 100 s při napětí 650 V.....	66
4.61	Vývoj teploty v prvních deseti pulzech v modelu pro napětí 650 V.	66
4.62	Vývoj teploty v modelu v časech 25 s, 50 s, 75 s a 100 s při napětí 300 V.....	67
4.63	Vývoj teploty v prvních deseti pulzech v modelu pro napětí 300 V.	67
5.1	Oteplení pro různé amplitudy napětí.	68

SEZNAM TABULEK

4.1	Materiálové parametry použité v simulacích.....	36
5.1	Výsledky histologických vyšetření vzorků a simulací vzhledem k různým scénářům a napětí IRE.	69

ÚVOD

U pacientů s maligní obstrukcí žlučových cest, kteří vyžadují perkutánní drenáž, je nejvhodnější léčbou umístění samoexpandibilního kovového stentu (SEMS). Nicméně nejčastějším problémem při léčbě obstrukce pomocí stentu je jeho okluze, která je většinou způsobena vrůstáním, či přerůstáním stentu tumorem. Okluze stentu nastane až u 40 % pacientů se SEMS. Mezi používané léčebné metody patří mechanické čištění, zavedení dalšího stentu, či použití radiofrekvenční ablace, nebo mikrovlnné ablace.

Netermální irreverzibilní elektroporace je nová minimálně invazivní chirurgická procedura, která přináší možnost velice přesně ničit buňky. Právě tato nová metoda by mohla sloužit k řešení okluze stentu.

Práce se stručně věnuje fenoménu elektroporace, rozebírá problematiku zprůchodňování stentů pomocí současně používaných metod a v neposlední řadě popisuje současné poznání v oblasti simulaci elektroporačního děje pomocí programů využívajících metodu konečných prvků.

Cílem diplomové práce je provést simulace elektroporačního děje při řešení terapie okluze stentu v různých nastaveních amplitudy napěťových pulzů a rozmístění elektrod v lumenu žlučovodu a navrhnout vhodné nastavení, které by mohlo být využito v klinické praxi.

1. ELEKTROPORACE

Elektroporace je jev, při kterém dochází k navyšování membránové permeability¹ pro makromolekuly a ionty. Toho je dosaženo pomocí krátkých vysokonapěťových pulsů. Takovéto navyšení permeability je spojováno s formací nanopórů v membránách buněk. Za některých podmínek je vytvoření nanopórů nevratné a dochází k rozpadu buněčné membrány a k smrti buňky. Tato metoda se nazývá nevratná neboli ireverzibilní elektroporace (IRE). V širším slova smyslu může být elektroporace popsána jako nevratné, či vratné neboli reverzibilní narušení buněčné membrány. Jestli dojde k nevratnému, nebo vratnému vytvoření pórů záleží na použitých elektrických parametrech [1][2].

1.1 Elektrické vlastnosti buněk a tkáně

Elektrický model buňky, který se stále považuje jako platný, představil již ve 20. letech Fricke, lze aproximovat pomocí pasivních elektrických prvků až do frekvencí několik megahertz.

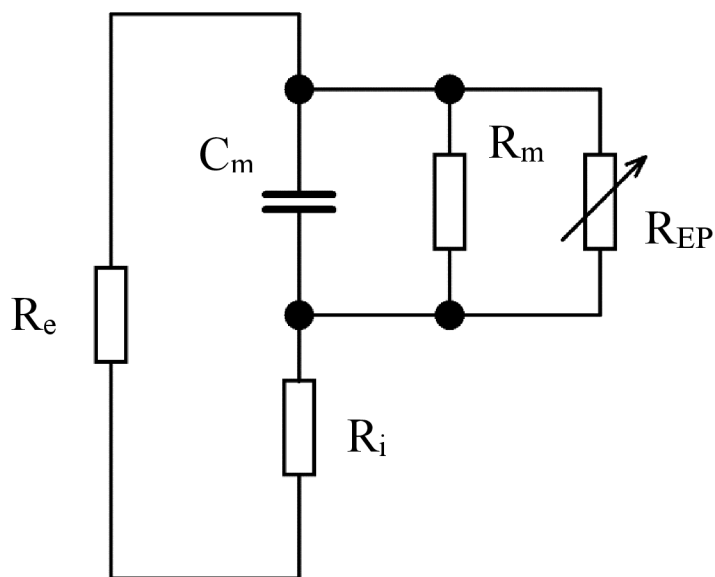
V tomto modelu každá nekonečně malá část extracelulárního média R_e a intracelulárního média R_i je modelována jako odpor. Každá nekonečně malá část membrány je modelována jako kapacita C_m [1].

Odporové chování extracelulárního a intracelulárního média je způsobeno, tím že obě média obsahují ionty. Nejvíce hojné ionty v extracelulárním médiu jsou Na^+ a Cl^- , zatímco v intracelulárním médiu jsou nejvíce zastoupeny ionty K^+ . Většinou se uvádí pro extracelulární médium měrná vodivost krevní plazmy při 37 °C, což je 1,5 S/m. Pro intracelulární médium se uvádí hodnota měrné vodivosti 0,6 S/m [1].

Membrána buňky se skládá primárně z tenké dvojvrstvy lipidů. Tato vrstva je částečně propustná pro lipidy a molekuly vody, ale v podstatě nepropustná pro ionty. Její vnitřní vodivost je velmi malá a může být považována za dobré dielektrikum. Experimentálně bylo zjištěno, že měrná kapacita membrány se pohybuje okolo 0,01 F/m² [1].

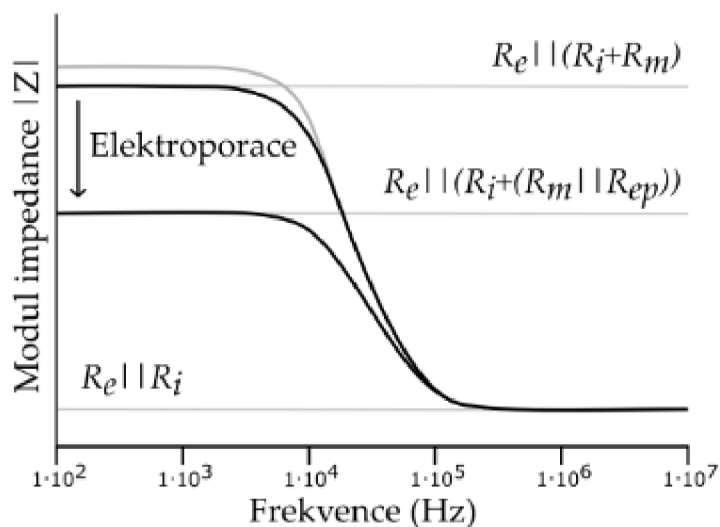
Nicméně v lipidové dvojvrstvě buňky se nachází různé proteinové struktury, které hrají fundamentální roli ve funkci buňky. Vytváří iontové kanály, což jsou pórovité struktury, které dovolují projít některých iontů skrze membránu. Tyto kanály představují v modelu buňky svodový odpor R_m . Když nastane elektroporace buněčná membrána se stane více propustnou a její vodivost roste. To je v elektrickém modelu buňky reprezentováno proměnným odporem R_{EP} [1]. Elektrický model tkáně je vlastně sério-paralelní zapojení základního elektrického modelu buňky.

¹ Permeabilita, neboli propustnost membrány. (Vyjadřuje míru pasivní difuze částic skrze membránu)



Obrázek 1.1 Elektrický model buňky [1].

Impedance buňky je závislá i na frekvenci. Proudů o nízké frekvenci neprojdou do buňky a jsou limitovány do extracelulárního média, zatímco proudy o vysoké frekvenci projdou volně přes buňky. Typicky pro živočišnou tkáň je přechod mezi nízkofrekvenčním chováním a vysokofrekvenčním chováním v oblasti od 10 kHz do 1 MHz [1].



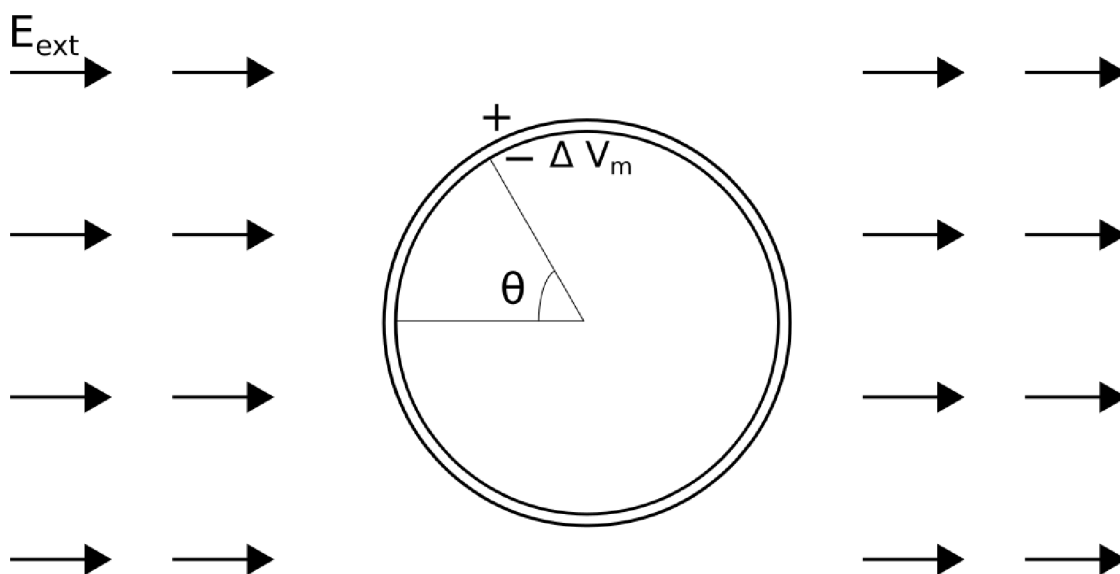
Obrázek 1.2 Frekvenční závislost impedance buňky, převzato z [20].

1.2 Práh elektroporace

Na základě několika experimentů bylo určeno, že elektroporace buňky nastane v okamžiku dosažení určité hodnoty membránového napětí. Tato hodnota závisí na vlastnostech použitých pulzů (počet, tvar, délka pulzu). Většina autorů uvádí hranici membránového napětí pro elektroporaci mezi 200 mV a 1 V. Tato hranice velmi záleží na typu buňky, jaterní buňka bude mít jiný práh pro elektroporace než buňka srdeční či tuková [1].

Když vložíme biologický vzorek do elektrického pole, po krátkém zpoždění, které je způsobeno nabíjením membránové kapacity se membránové napětí ustálí a pokud je elektrické pole dostatečně velké dojde k elektroporaci. Například hranice nevratné elektroporace pro jaterní tkáň je $700\text{-}800 \text{ V}\cdot\text{cm}^{-1}$ [1].

Než dojde k elektroporaci, anebo pro nedostatečně silné elektrické pole, je indukované transmembránové napětí lineárně závislé na použitém elektrickém poli. V případě, že použijeme rovnoměrné elektrické pole na jednu buňku v suspenzi, nebo zředěnou suspenzi (pokud je objem buněk v suspenzi menší než 0,6 %), je možné na základě jednoduchého modelu předpovídat indukované membránové napětí [1].



Obrázek 1.3 Model sférické buňky v rovnoměrném elektrickém poli [1].

Pro sférickou buňku o poloměru r se zanedbatelnou vodivostí membrány lze předpokládat indukované membránové napětí:

$$\Delta V_m = \frac{3}{2} |E_{ext}| r \cdot \cos(\theta), \quad (1.1)$$

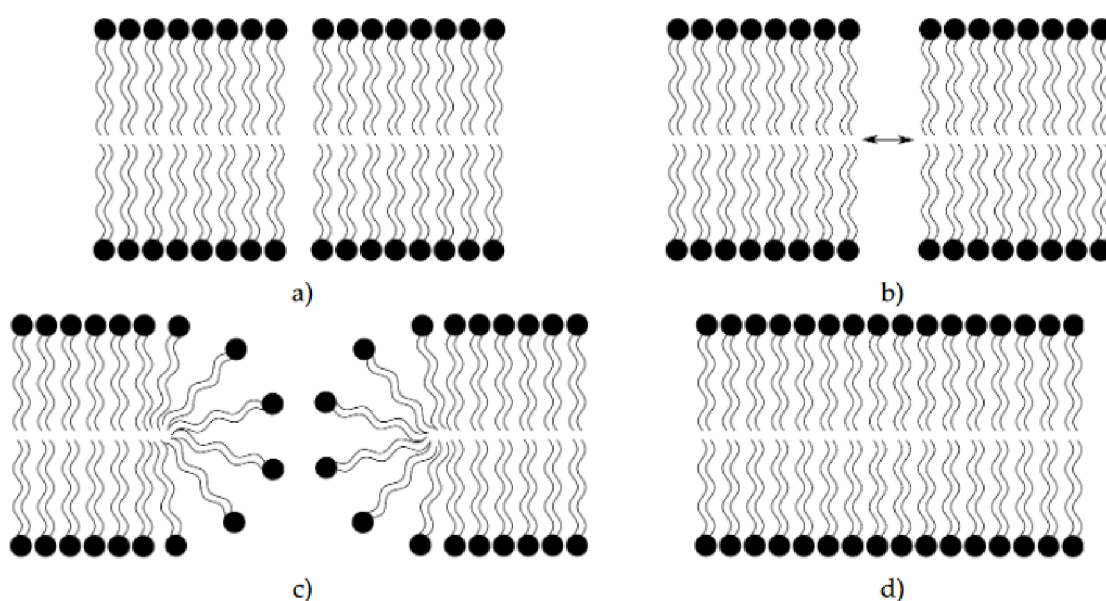
kde θ je úhel mezi externím elektrickým polem a bodem na buňce, který chceme vyhodnotit. E_{ext} je externí elektrické pole a r je poloměr buňky [1].

Vzhledem k tomu, že indukované membránové napětí je závislé na poloměru buňky, k elektroporaci větších buněk je zapotřebí slabší elektrické pole. Z toho vyplývá, že pro konkrétní tkáň je zapotřebí upravit parametry pulzu. Zároveň toho lze využít pro selektivní elektroporaci větších buněk v heterogenním vzorku [1].

1.3 Vznik nanopórů

Přiložením dostatečně silného elektrického pole mohou vzniknout v membráně buňky nanopóry. Mechanismus vzniku těchto nanopórů ještě není zcela pochopen.

V buňkách se póry objevují stochasticky v lipidové dvojvrstvě, jako výsledek termální fluktuace. Aplikováním transmembránového napětí snížíme energii nutnou k jejich formaci. Jakmile se pór zformuje jeho stabilita je závislá na součtu mechanické a elektrické energie póru. Nejdříve se vytvoří hydrofobní póry, jestliže lokální transmembránové napětí překročí metastabilní stav, dochází k přeměnění póru na hydrofilní. Hydrofilní póry umožňují výměnu mezi IM a EM. Při reverzibilní elektroporaci je lipidová dvojvrstva schopná se zacelit. V případě irreverzibilní elektroporace, při odstranění elektrického pole není lipidová dvojvrstva schopná se zacelit a dochází k buněčné smrti [1].



Obrázek 1.4 a) Vznik hydrofobních pórů b) rozšiřování hydrofobních pórů c) změna z hydrofobních na hydrofilní d) zacelení pórů, převzato z [20].

1.4 Reverzibilní elektroporace

Reverzibilní elektroporace (RE) je proces, kdy dochází k vratné permeabilizaci buněčné membrány pomocí krátkých vysokonapěťových pulzů.

Tato technika je běžně používaná v molekulární biologii. Pomocí této metody se umožňuje intracelulární dodávání hydrofilních makromolekul včetně fyziologických barviv, RNA, iontů, léků, radioaktivních značkovačů, DNA. Dále se využívá též při buněčné fúzi, nebo při aplikaci léku bleomycin proti rakovině (elektrochemoterapie), kdy při použití elektroporace a tohoto léku bylo dosaženo lepších výsledku než při použití samotného léku [3] [4].

1.5 Irreverzibilní elektroporace

Irreverzibilní elektroporace je netermální lokální ablační technika, která využívá krátké vysokonapěťové pulzy k vyvolání buněčné smrti. Při použití vhodných parametrů pulzů nastávají nevratné změny v buněčných membránách a dochází k smrti buněk v oblasti s přesností na mikrometry. Proto dvě slibné oblasti pro využití irreverzibilní elektroporace jsou sterilizace a ablace tkáně.

Jelikož je buněčná smrt způsobena změnou propustnosti buněčné membrány a netermálního procesu, nemá vliv na mimobuněčné části. Například důležité krevní řečiště a nervové spojení. Dále nezpůsobuje zánět ani nežádoucí imunoreakci. Toto umožňuje léčbu nádorů, které by byly normálně považovány za neoperovatelné kvůli blízkosti k těmto strukturám. Navíc IRE není negativně ovlivňována protékající krví v blízkých cévách. Další výhodou této metody je, že poškozená tkáň tímto procesem se obvykle zahojí do dvou týdnů po léčbě [1].



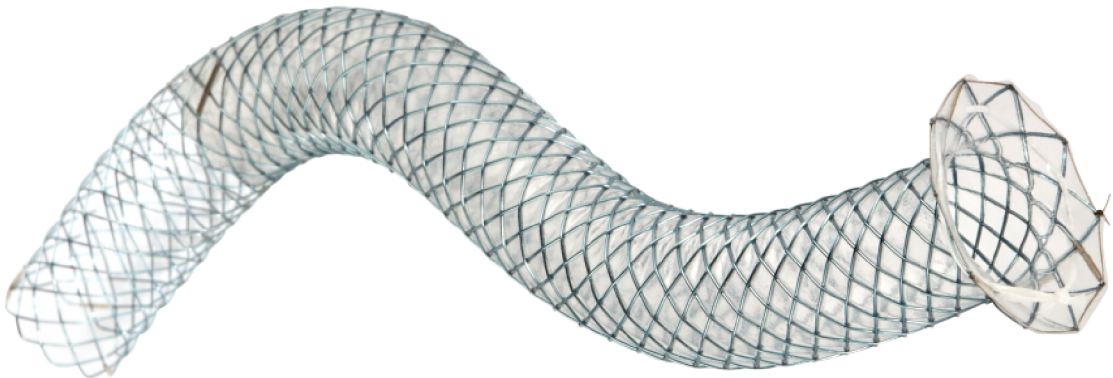
Obrázek 1.5 Foto z pokusů při aplikaci IRE *in vivo*, převzato z [20].

2. ZPRŮCHODŇOVÁNÍ STENTŮ

2.1 Stent

Stenty jsou trubicovité zdravotnické prostředky z plastu nebo kovu viz obrázek 2.1, které mají zajistit průchodnost blokované trubicovité struktury. Využívá se například při léčbě ischemické srdeční choroby, kdy dochází v důsledku kornatění věnčitých tepen ke zúžení lumenu cévy až jejího uzavěru. Při léčbě se zavádí perkutánně balónkový katetr do místa postižení. Balónek se roztáhne a do postiženého místa se vloží stent [17].

Dále se používají v případě, že dojde k blokaci močovodu z důvodů ledvinových kamenů, nádoru, infekce, nebo krevní sraženiny. V takovém případě se pomocí zobrazovacích metod zavede do místa zúžení stent, aby se obnovil tok moči z ledvin do močového měchýře [18]. Stenty se také aplikují v případě dysfagie, obtíže při polykání, ta může být způsobena rakovinou jícnu, nebo rakovinou žaludku. Zúžení může také nastat vlivem nádoru tlačícího na jícen, či u rakoviny plic, vředů, radiační terapií, nebo dírou v jícnu [19]. Využívá se při maligní obstrukci žlučových cest, ale také při léčbě žlučových píštěl, benigních obstrukcích a žlučových kamenů [5]. Diplomová práce se dále věnuje problematice zprůchodňování stentu ve žlučových cestách.



Obrázek 2.1 Samoexpandibilní nitinolový stent určený pro žlučovod, převzato z [28].

2.1.1 Plastový stent

Plastové stenty se vyrábí z různých materiálů, jako například z polyethylenu, polyurethanu, teflonu, polyvinylchloridu, anebo ze silikonové gumy. Teflonové stenty se ukázaly jako nejvhodnější, díky nízkému koeficientu tření, a také vykazují nejmenší tvorbu kalu při průchodu infikované žluče. Dle [6] mají teflonové stenty lepší průchodnost a jsou jednodušší pro aplikaci, kvůli jejich tvrdosti a jemnosti. Zároveň nejsou spojovány se zvýšeným rizikem poranění dvanáctníku a žlučovodu [6].

2.1.2 Samoexpandibilní kovové stenty (SEMS)

Samexpandibilní kovové stenty mají větší průměr než plastové stenty a tím pádem mají déle trvající průchodnost. SEMS jsou vyrobeny z různých kovových slitin (nitinol, elgiloy, platinol). Tyto materiály jsou použity, aby bylo dosaženo adekvátní radiální expanzivní síly, aniž by byla omezena flexibilita a přizpůsobivost žlučového. Velikosti SEMS se pohybují v rozmezí 4 až 12 cm v délce a 6 až 10 mm v průměru [5].

Zavedení SEMS je možné endoskopicky, nebo perkutánně. Většina SEMS, s průměrem 8,5 F a menším, je obalena vnějším pláštěm. Po zavedení stentu do žlučového je plášť odstraněn, aby se mohl stent rozvinout na potřebnou velikost [5].

SEMS se dělí na kryté a částečně kryté, jsou pokryté tenkou vrstvičkou materiálu, a nekryté. U nekrytých SEMS je větší riziko vrůstání tumoru, zatímco u krytých SEMS je větší riziko migrace stentu. Aplikace SEMS je vzhledem k ceně vhodnější pro pacienty s předpokládanou délkou přežití větší než 3 měsíce.

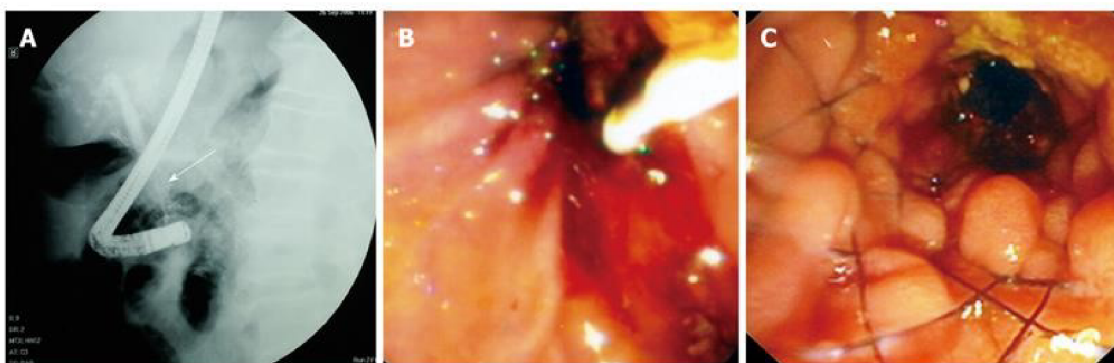
2.2 Okluze stentu a její léčba

Okluze stentu je nejčastější komplikace při aplikaci SEMS. Dle [7] mnoho retrospektivních studií ukázalo, že u 5-40 % pacientů, kteří prošli endoskopickou paliativní léčbu pomocí SEMS, v průběhu léčby došlo k uzávěru stentu [7].

Nejčastější příčiny uzávěru SEMS jsou prorůstání tumoru (68,8 %), přerůstání okrajů stentu tumorem (11,7 %), hyperplazie², tvorba žlučového kalu a migrace stentu (10,4 %). Až u 60 % - 90 % pacientů došlo k uzávěru stentu kvůli vrůstání tumoru do mřížky stentu. Tato komplikace je daleko častější u nekrytých SEMS. Pro zamezení vrůstání tumoru byl vyvinut krytý stent, membrána vyrobená z polyurethanu a polyethylenu překrývá mřížku stentu a zabraňuje vrůstání tumoru do stentu. Jak již bylo zmíněno výše, u krytých stentů hrozí větší riziko migrace [7].

Léčba okluze stentu se provádí pomocí mechanického vyčištění, pokud se jedná o okluzi způsobenou kalem. V případech, kdy je okluze způsobena vrůstáním, či přerůstáním nádoru do stentu, je možné využít některé termální ablační techniky. Tyto techniky využívají vysoké, nebo nízké teploty k odstanění nežádoucí nádorové tkáně. Mezi termální ablační techniky využívané k řešení okluze stentu se řadí radiofrekvenční ablace (RFA), či mikrovlnná ablace (MWA).

² Stav, kdy dochází ke zmnožení buněk a tkání

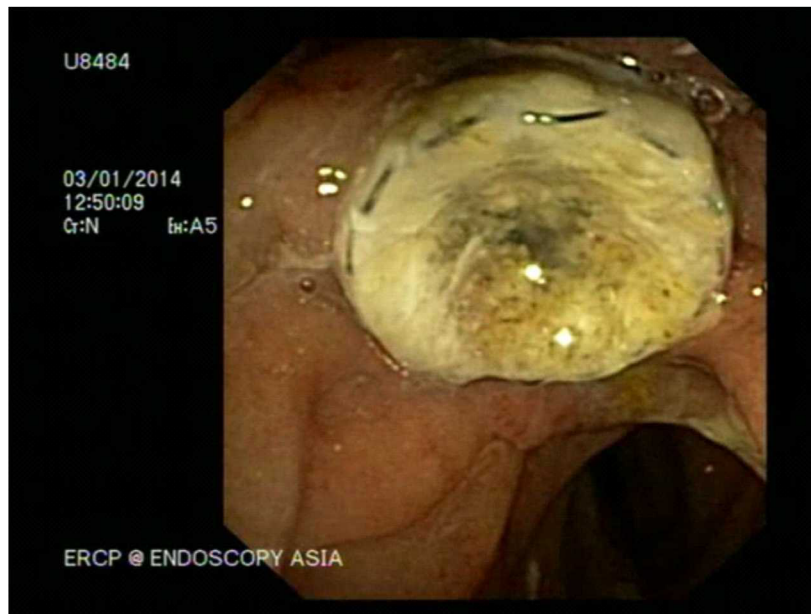


Obrázek 2.2 A) Cholangiogram ukazující okluzi samoexpandibilního stentu způsobenou vrůstajícím nádorem B) Endoskopický pohled ukazující distální konec SEMS, který je kompletně uzavřen vrůstajícím nádorem C) zprůchodnění distálně uzavřeného stentu, pomocí vložení druhého stentu, převzato z [27].

2.2.1 Mechanické vyčištění pomocí balónkového katetru

V případě okluze způsobené kalem je možné provést vyčištění pomocí balónkového katetru. Popřípadě zavedení druhého stentu. Tento stent může být kovový, či plastový.

Mechanické vyčištění je prováděno pomocí proplachu vodou, nebo fyziologickým roztokem a vyčištěním stentu pomocí nafouknutého balónkového katetru. Tato metoda je vhodná, pokud je obstrukce způsobena jenom kalem. Následná průchodnost stentu oproti aplikaci druhého stentu byla porovnávaná v různých studiích. Dle [8] bylo mechanické čištění pomocí balónkového katetru méně efektivní než zavedení druhého stentu (průměrná průchodnost po vyčištění 21 dní, po zavedení SEMS 192 dní, po aplikaci plastového stentu 90 dní). Podobný výsledek byl dosažen podle [9] (průměrná průchodnost po vyčištění 43 dní, po zavedení SEMS 172 dní a po zavedení plastového stentu 66 dní). Dle [10] není žádný významný rozdíl mezi těmito třemi metodami, byl zaznamenán trend kratší průchodnosti stentu, které byly jen mechanicky vyčištěny (průměrná průchodnost po vyčištění 34 dní, po zavedení SEMS 75 dní a po zavedení plastového stentu 90 dní) [7].



Obrázek 2.3 Kompletně zablokovaný samoexpandibilní stent vrůstajícím tumorem a kalem, převzato z [26].

2.2.2 Radiofrekvenční ablace (RFA)

Radiofrekvenční ablace (RFA) je jedna z nejdostupnějších a nejvíce používaných ablačních technik. RFA využívá k destrukci buněčných struktur vysokofrekvenční proud v rozsahu 450 MHz až 1000 MHz. RF proud je schopen procházet tkání díky přítomnosti iontů, které se ho snaží následovat. Tím dochází k vzniku tepla třením a destrukci buněčných struktur v oblasti několika milimetrů od elektrody. Teplo se v ablované oblasti dále šíří pomocí kondukce, což může vyústit destrukcí buněčných struktur ve větším objemu.

RFA ablace může být prováděna v bipolárním nebo monopolárním nastavením. V monopolárním nastavení je jedna elektroda s hrotem vsunuta do ablované oblasti a druhá disperzní elektroda je připevněna na tělo (v oblasti zad nebo steh). Elektroda s hrotem dodává energii do ablované oblasti a vytváří objem s vysokou hustotou proudu a způsobuje lokální ohřívání tkáně. Disperzní elektroda uzavírá elektrický okruh a je navrhována tak, aby rozptýlila RF energii a nedocházelo k popálení kůže.

V bipolárním režimu proud osciluje mezi dvěma vsunutými elektrodami. Mezi výhody bipolární RFA patří více efektivní a soustředěné ohřívání tkáně mezi elektrodami, snížená závislost na vodivosti a odstranění potřeby zemnicí elektrody. Nevýhodou této metody je potřeba užití solného roztoku ke zlepšení vodivosti. Mezi další nevýhody můžou patřit nerovnoměrné rozměry koagulační zóny a další komplikace spojené s odtokem fyziologického roztoku. Výhody monopolární RFA jsou širší oblast ablace, nižší invazivnost a větší dostupnost [22], [23], [24].

Generované teplo je přímo závislé na dodané RF energii. Ke zvýšení citlivosti tkáně na chemoterapii a radiaci dochází při dosažení teploty 42 °C. Působením teploty 45 °C po několik hodin dochází k nevratnému poškození buněk. Cytotoxický efekt může být urychlen na několik minut zvýšením teploty na 50-60 °C. Téměř okamžitá koagulační nekróza nastává při dosažení teploty 60-100 °C. Při teplotách větších než 100 °C dochází k odpařování a karbonizaci tkáně, což může vést k omezení procházejícího proudu a snížení účinnosti ablace. Aby k tomuto nedocházelo dají se využít chlazené elektrody, tzv. „cooled tip“ elektroda s aplikací fyziologického roztoku. Z cílové oblasti může být odváděno teplo pomocí proudící krve v blízkých cévách a docházet k ohlazení ložiska. Cílem RFA je dosažení a udržení teploty 50-100 °C na 4 až 6 minut v celém objemu tkáně. Nicméně nízká tepelná vodivost z elektrody do tkáně může zákrok protáhnout na 10 až 30 minut [21].

Pro léčbu nádoru umístěných v dutých orgánech jako jícn, střeva, nebo žlučovod není vhodné nastavení s jehlovými elektrodami. Proto je zkoumána možnost použití tubulárních elektrod. Pro samotnou ablací se dají využít kovové stenty, které v tomto nastavení slouží jako radiofrekvenční anténa. Při užití hustěji pletených stentů lze dosáhnout větších a přesnějších ablačních zón.

Dle [13] se využívají endoluminární radiofrekvenční katetry. V bipolárním zapojení hrozí kontakt elektrod s mřížkou kovového stentu, tím dochází ke zkratu a následně hrozí destrukce zařízení a tepelné poškození tkáně. Při monopolární ablací prochází proud cílovou tkání, mřížkou stentu, tkání a disperzní elektrodou. Nejvyšší tepelný účinek je v kontaktu elektrod s tkání a teplo je rychle odváděno mřížkou stentu.

2.2.3 Mikrovlnná ablace

Mikrovlnná ablace využívá dielektrické hystereze k produkci tepla. Typicky se využívá elektromagnetické pole o frekvenci 900-2500 MHz. Polární molekuly v tkáni (primárně molekuly vody), jsou nuceny se srovnávat dle oscilujícího elektrického pole. Tím zvyšují svoji kinetickou energii a tím pádem zvyšují teplotu tkáně. Nejvíce susceptibilní jsou tkáně s vysokým obsahem vody (orgány a nádory). [11]

Může být prováděna perkutánně, laparoskopicky, nebo při otevřené operaci. Za pomoci CT, nebo ultrazvuku je anténa zavedena do cílové tkáně, kde je jehlová elektroda aplikována přímo do tumoru. Anténa je připojena ke generátoru pomocí koaxiálního kabelu a elektromagnetické vlny jsou emitovány z neizolované části antény. [12]

Mikrovlnná ablace má několik výhod oproti technikám využívající procházející proud. K těm hlavním patří rychlejší a větší objem ohřívání tkáně s menším ovlivněním protékající krve, která ochlazuje ložisko. Také může být účinnější u tkání s vyšší impedancí, jako jsou plíce, nebo zuhelněná tkáň. Dále je schopna dosáhnout vyšších teplot, které přesahují 100 °C. Navíc lze využít více antén ke zvětšení ablované oblasti. A v neposlední řadě nepotřebuje zemnicí elektrody, které mohou způsobit popálení tkáně [11].

3. SIMULACE ELEKTROPORACE POMOCÍ METODY KONEČNÝCH PRVKŮ

Metoda konečných prvků se jeví jako užitečný nástroj pro řešení parciálních diferenciálních rovnic při studiu distribuce elektrického pole v biologických systémech. Základem této metody je diskretizace geometrie na menší elementy, kde jsou zájmové kvantify aproximovány pomocí jednoduchých funkcí, nebo jsou považovány za konstantní. Materiálové vlastnosti uvnitř všech prvků jsou homogenní. Při řešení parciálních diferenciálních rovnic je primární výzvou jejich vytvoření, které aproximuje zkoumaný fenomén se stabilitou [1].

Při modelování fyzikálního problému je potřeba správně zvolit rozlišení pro každou modelovanou část problému. Poté, co je zvolena správná geometrie, následuje diskretizace modelu na konečné prvky a vytváření sítě. Velmi jemná síť povede k dlouhým výpočetním časům, zatímco řídká síť může vést k nepřesným výsledkům. Je vhodné volit jemnou síť v místech, kde očekáváme větší změnu počítaných veličin. Tenké vrstvy a malé struktury vedou k hustým sítím. Hraniční oblasti mezi materiály s různými vlastnostmi vyžadují také hustší síť. Komplikovanější modely potřebují více výpočtového času, nebo mohou být dokonce až moc komplexní na to, aby mohly být vyřešeny. Volbou vhodných symetrií může zjednodušit model a urychlit výpočetní čas [1].

3.1 Studie R. V. Davalos a kolektiv

Cílem studie [14] bylo určit pomocí matematického modelu, zdali je možné pomocí irreverzibilní elektroporace dosáhnout podstatných objemů ablované tkáně, aniž by byla termálně poškozena.

K tomu byla využita Laplaceova rovnice k výpočtu rozložení elektrického pole v tkáni a modifikovaná Pennesova rovnice, která obsahuje Jouleovo ohřívání jako další zdroj tepla, k výpočtu výsledné teploty tkáně.

Elektrický potenciál asociovaný s elektroporačním pulzem je určen řešením Laplaceovy rovnice pro distribuci potenciálu.

$$\nabla(\sigma\nabla\phi) = 0, \quad (3.1)$$

kde ϕ je elektrický potenciál a σ je elektrický vodivost. Okrajová podmínka tkáně, která je v kontaktu s levou elektrodou, kde je aplikováno napětí V_0 je:

$$\phi = V_0. \quad (3.2)$$

Okrajová podmínka pro tkáň obklopující levou elektrodu je:

$$\phi = 0. \quad (3.3)$$

Okrajové podmínky, kde analyzovaná doména není v kontaktu s elektrodou jsou brány jako nevodivé, aby poskytly horní limit pro distribuci teploty, která vychází z elektroporace:

$$\frac{\partial \phi}{\partial n} = 0. \quad (3.4)$$

Vyřešením Laplaceovy rovnice získáme Joulovo teplo p , které reprezentuje rychlost generování tepla na jednotku objemu způsobenou elektrickým polem:

$$p = \sigma |\nabla \phi|^2. \quad (3.5)$$

Tento vliv je přidán do Pennesovy rovnice, aby reprezentoval teplo vzniklé při elektroporaci:

$$\nabla(k\nabla T) + w_b c_b (T_a - T) + q''' + p = \rho c_p \frac{\partial T}{\partial t}, \quad (3.6)$$

kde k je tepelná vodivost tkáně, T je teplota tkáně, w_b je perfúze krve, c_b je tepelná kapacita krve, T_a je arteriální teplota krve, q''' je teplo generované metabolismem, ρ je hustota tkáně a c_p je tepelná kapacita tkáně.

Účelem analýzy je určit, v jaké oblasti tkáně dojde k reverzibilní elektroporaci, nebo irreverzibilní elektroporaci pro různé hodnoty a frekvence napětí, zatímco maximální teplota tkáně je menší než 50°C. Termální poškození Ω je závislé na čase a je popsáno pomocí rovnice:

$$\Omega = \int \xi e^{-E_a/RT} dt, \quad (3.7)$$

kde ξ je frekvenční faktor, E_a je aktivační energie, R je univerzální plynová konstanta a T je teplota tkáně. Termální poškození tkáně nastává při hodnotách vyšších než 42 °C ale jen při dlouhých expozicích v rádu několika sekund až hodin. Poškození je relativně nízké při teplotách tkáně nižších než 50 °C.

3.1.1 Model

Pro vlastní model byla vybrána tkáň jater, protože jsou nejčastěji léčena pomocí

minimálně invazivních ablačních technik. Elektroporační parametry byly zvoleny pro elektroporaci krysích jater, ale byly použity biologické parametry lidských jater. Zvýšení elektrické vodivosti vlivem elektroporace nebylo v modelu zahrnuto.

Analyzovaná konfigurace má buď dvě, nebo čtyři elektrody umístěné v dostatečně velkém čtverci jaterní tkáně, aby bylo zabráněno vlivům vnějších okrajových podmínek a vytvořena horní hranice pro teplotu. Pro každou konfiguraci byla jedna plocha elektrody nastavena na předepsanou hodnotu napětí a druhá sloužila jako zemnicí. Byl zkoumán vliv vzdáleností elektrod s typickými hodnotami 5, 7,5, 10 mm. Elektrody byly modelovány s typickým průměrem 0,5, 1, 1,5 mm. Teplota tkáně byla na začátku simulace uvažována 37 °C. Rovnice 3.8 popisuje vnější hranice a plochy elektrod jako adiabatické, což znamená, že derivace ve směru normály je nulová

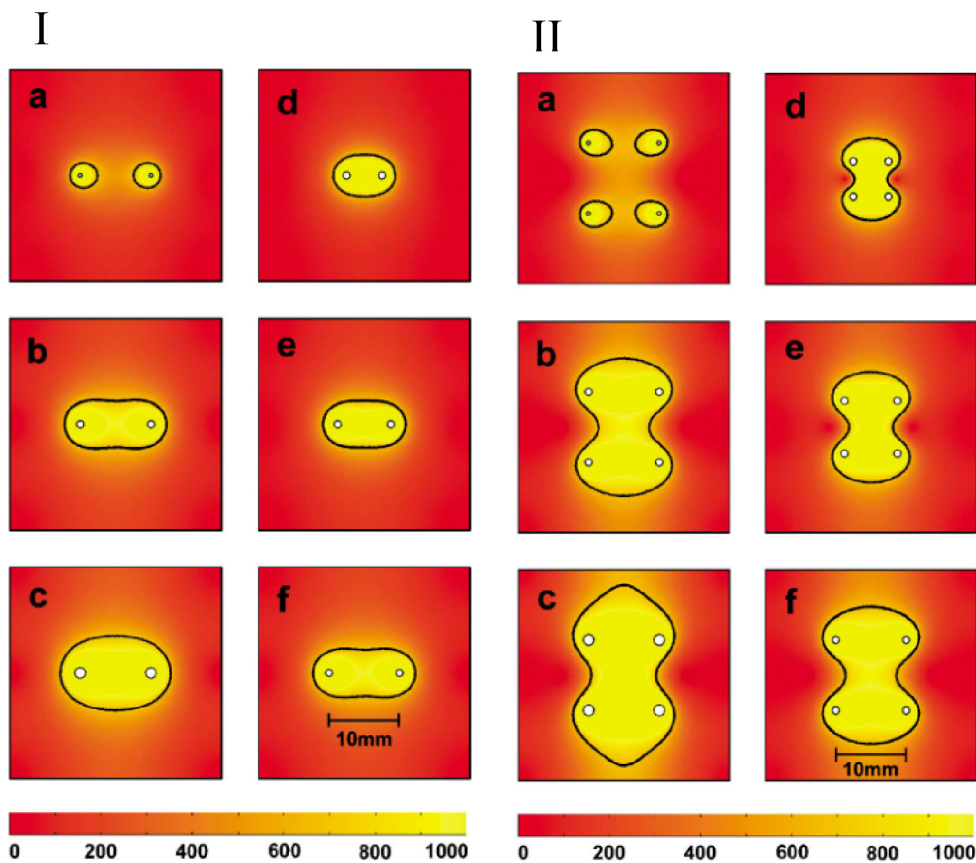
$$\frac{\partial T}{\partial n} = 0. \quad (3.8)$$

Výpočty byly provedeny pro pulz o délce 800 μs a amplituda pulzu byla postupně zvyšována, dokud nebyla dosažena maximální teplota 50 °C. Jako hranice pro reverzibilní elektroporaci byla brána hodnota 360 $\text{V}\cdot\text{cm}^{-1}$ a hranice pro irreverzibilní elektroporaci 680 $\text{V}\cdot\text{cm}^{-1}$.

Všechny výpočty a kalkulace byly provedeny pomocí Femlab v2.2. Základní síť pro dvě elektrody o průměru 1 mm a vzdálenost 10 mm měla 4035 uzlů a 7856 trojúhelníků.

3.1.2 Výsledky

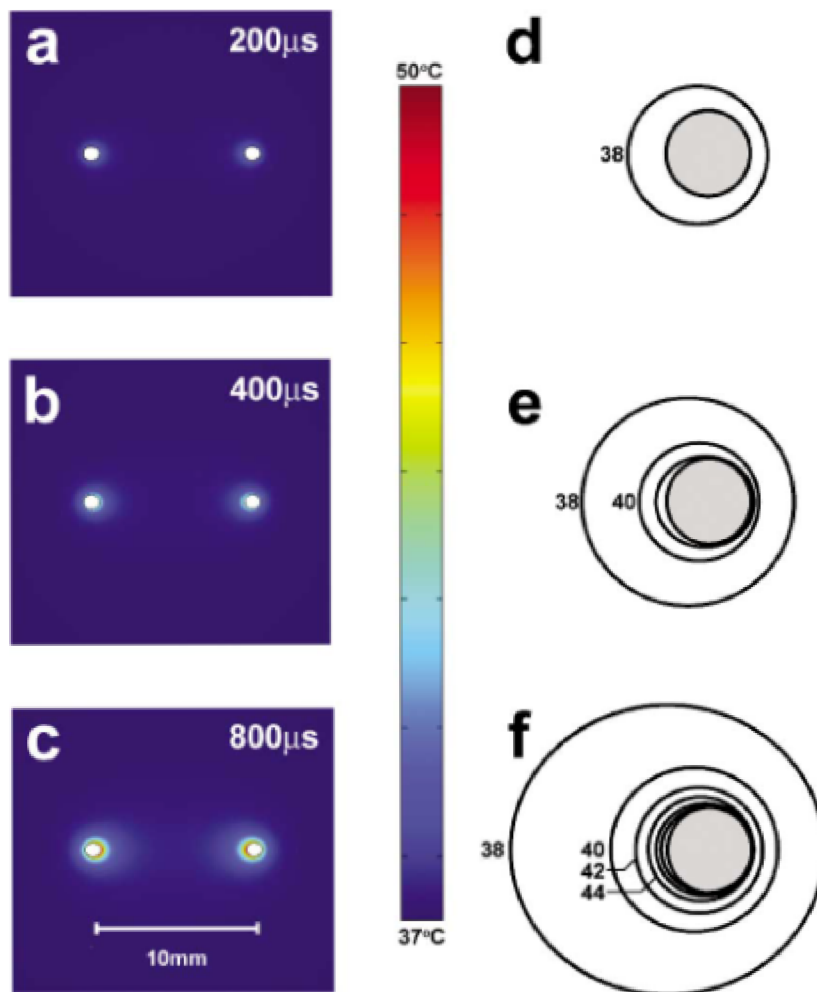
Obrázek 3.1 I zkoumá efekt velikosti elektrod a vzdálenosti mezi nimi na distribuci elektrického pole. Obrázky a až c porovnávají oblast, kde dochází k irreverzibilní elektroporaci pro elektrody 0,5, 1, 1,5 mm se vzdáleností elektrod 10 mm. Pro elektrody 0,5 mm není oblast irreverzibilní elektroporace souvislá, zatímco pro elektrody 1,5 mm má oblast eliptický tvar o velikosti 15 mm x 10 mm. Maximální amplituda pulzu tak, aby nebyla překročena teplota 50 °C, je pro elektrody 0,5 mm 888 V, pro elektrody 1 mm 1331 V a pro elektrody 1,5 mm 1613 V. Obrázky d až f zkoumají vliv vzdálenosti elektrod. Na základě výsledku simulace, lze předpokládat, že efekt vzdálenosti elektrod nemá vliv na velikost vedlejší osy elipsy ablované oblasti. Zatímco hlavní osa se zvětšuje při větší vzdálenosti mezi elektrodami. Maximální amplituda pulzu pro vzdálenost elektrod 5 mm je 891 V, 7,5 mm 1143 V a 10 mm 1331 V.



Obrázek 3.1 Efekt geometrie elektrod a vzdáleností mezi nimi na distribuci elektrického pole $V \cdot \text{cm}^{-1}$ (Při úvaze, že irreverzibilní elektroporace nastává při hodnotě $680 V \cdot \text{cm}^{-1}$ je ablovaná oblast vyznačena černou čarou), převzato z [14].

Na obrázku 3.1 II můžeme vidět vliv různého počtu elektrod na tvar a velikost ablované oblasti. K tomu je využito nastavení se čtyřmi elektrodami. Dvě elektrody vlevo jsou nastaveny na zvolené napětí a dvě elektrody vpravo jsou nastaveny na zem. Dále porovnává vliv velikosti elektrod a vzdálenosti mezi nimi. Velikost ablované oblasti roste s velikostí elektrod a vzdáleností mezi nimi. Obrázky a až c reprezentují vliv velikosti elektrod. Maximální hodnoty napětí, aniž by bylo dosaženo teploty 50°C , jsou pro elektrody 0,5 mm 971 V, 1 mm 1438 V a 1,5 mm 1716 V. Na obrázcích d až f lze vidět efekt vzdálenosti mezi elektrodami o velikosti 1 mm. Maximální hodnoty napětí pro konfigurace 5 mm je 928 V, 10 mm 1212 V a pro 10 mm 1438 V.

Obrázek 3.2 Zobrazuje rozložení teploty v tkáni pro 800 μs pulz s amplitudou 1331 V pro dvě elektrody 1 mm se vzdáleností 10 mm v časech 200 μs , 400 μs a 800 μs . Teplota narůstá nejvíce v oblasti kontaktu tkáně s elektrodami obzvláště v prostoru mezi elektrodami.



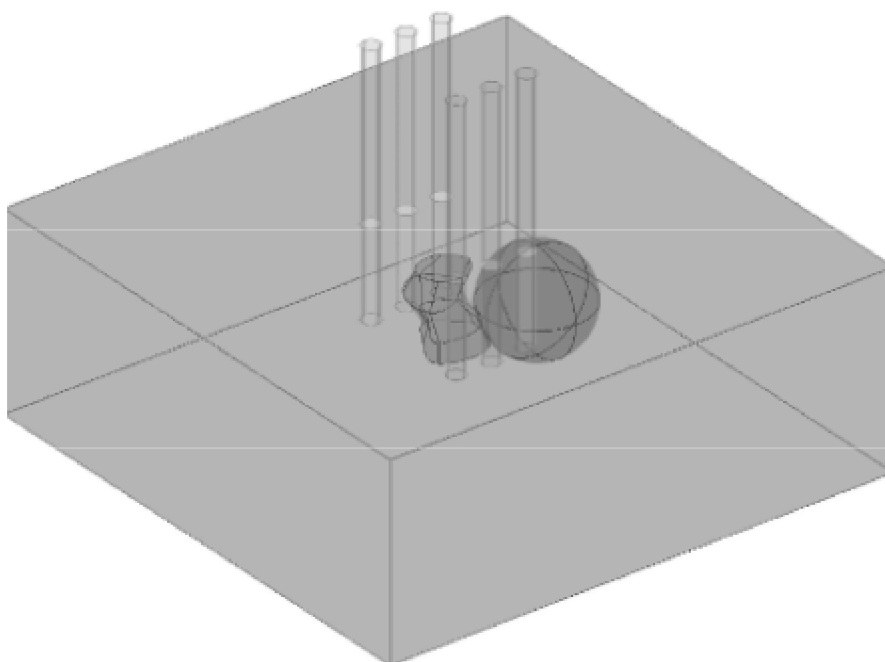
Obrázek 3.2 Rozložení teploty pro pulz 800 mikrosekund s amplitudou 1331 V, převzato z [14].

3.2 Studie Anže Županič, Damijan Miklavčič

Studie [15] představuje plánovací proceduru léčby pomocí IRE pro ablaci nádorů, která využívá sekvenční model elektroporace a genetický algoritmus pro optimalizaci parametrů. Představuje, že je možné během optimalizace snížit oteplnění tkáně pomocí penalizování vysokých teplot. Optimalizace parametrů elektroporace zabírá mnoho času, když je pro každý soubor parametrů počítáno rozložení teploty přesně. Místo toho navrhují, aby byl pro každý soubor parametrů jen konzervativně určeno rozložení teploty a přesný výsledek spočítán jen v případě, kdy konzervativní odhad předpokládá termální poškození tkáně.

3.2.1 Model

Výpočty byly provedeny na základě podkožního nádoru a jehlových elektrod umístěných v oblasti nádoru. V jeho okolí byl umístěn kulovitý objekt, který reprezentuje důležitou tkáň, která nesmí být poškozena během elektroporace. Nesmí být překročena hranice elektrického pole a teploty v místech kritické tkáně. Ta může představovat důležité cévy, nervy nebo srdce.



Obrázek 3.3 Geometrie tkáně užitá ve studii, převzato z [15].

Pro analýzu byl využit software Comsol Multiphysics 3.5a. Pro výpočet rozložení elektrického potenciálu byla využita Laplaceova rovnice (3.1). Pro elektrody byly

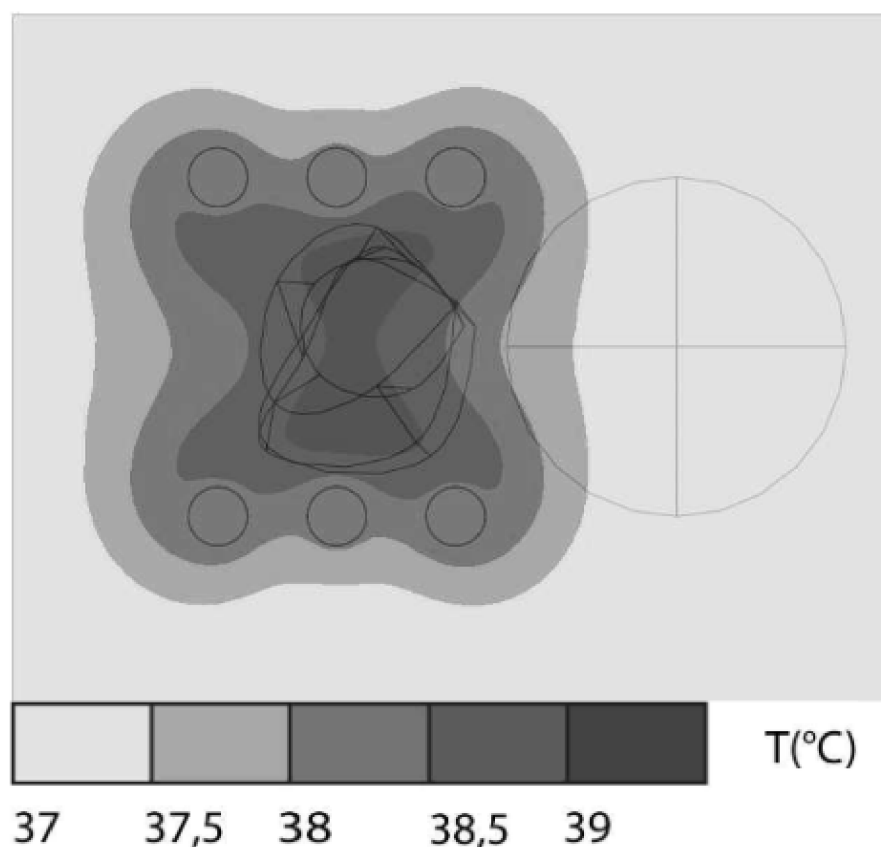
nastaveny okrajové podmínky s konstantním potenciálem na všech aktivních elektrodách a na všech vnějších hranicích elektrická izolace.

Byla brána v úvahu měnící se elektrická vodivost během průběhu elektroporace, tím pádem je elektrická vodivost brána jako funkce elektrického pole.

$$\sigma(E) = \frac{\sigma_1 - \sigma_2}{E_{irr} - E_{rev}} \cdot E + \sigma_1, \quad (3.9)$$

kde σ_1 je elektrická vodivost před elektroporací a σ_2 je elektrická vodivost po elektroporaci. E_{rev} je hranice pro reverzibilní elektroporaci a E_{irr} je hranice elektrického pole pro irreverzibilní elektroporaci. Vystavení biologické tkáně elektrickými pulzy způsobí její ohřívání. To je popsáno pomocí Pennesovi rovnice (3.6).

Obrázek 3.4 popisuje distribuci teploty vypočtenou pomocí Pennesovi rovnice, po aplikování padesáti 100 μ s elektrických pulzů s amplitudou 500 V.

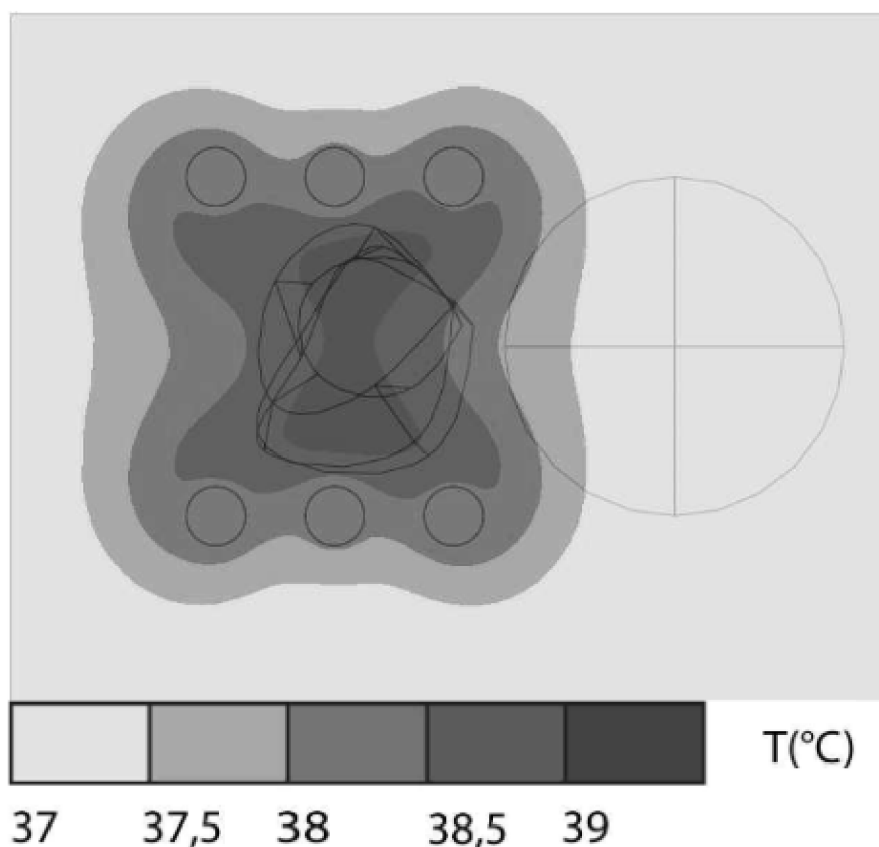


Obrázek 3.4 Rozložení teploty vypočteno pomocí rovnice (3.6), převzato z [15].

Aby byl výpočet rozložení teploty v modelu urychlen, byla využita rovnice (3.10), kde není zahrnuto šíření tepla pomocí kondukce, odvod tepla pomocí krve a také nebere v úvahu teplo generované metabolismem.

$$\Delta T = \frac{\sigma E^2 N t}{\rho c}, \quad (3.10)$$

kde N je počet elektrických pulzů, t je doba trvání pulzu, ρ je hustota tkáně a c je tepelná kapacita tkáně. Z rovnice (3.10) vychází vyšší hodnoty teploty než z rovnice (3.6) a tudíž může představovat konzervativní odhad teploty při výpočtu vhodných parametrů pro elektroterapii.



Obrázek 3.5 Rozložení teploty vypočteno pomocí rovnice (3.10), převzato z [15].

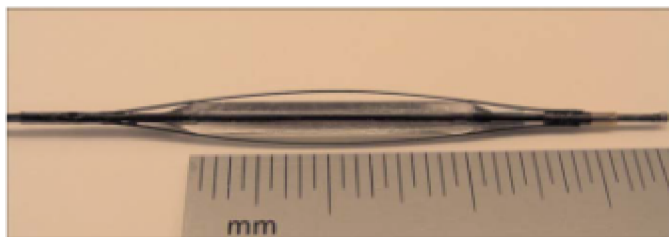
3.2.2 Výsledky

Výsledná teplota po aplikaci padesáti 100 μ s pulzů je popsána na obrázku 3.5, kdy byla použita Pennesova rovnice. Ve středu nádoru dosáhla maximální teplota 39,3 °C a v oblasti elektrod 38,1 °C. Při použití upravené rovnice (3.10) po stejné sadě pulzů

dosáhla maximální teplota ve středu nádoru $43,2\text{ }^{\circ}\text{C}$ a v oblasti elektrod $67,3\text{ }^{\circ}\text{C}$. Využití upravené rovnice neovlivnilo výrazně kvalitu získaného léčebného plánu, ale výrazně zkrátilo dobu výpočtu z 11 dní na 29 hodin. Toho bylo dosaženo pomocí konzervativního odhadu pomocí rovnice (3.10). Za předpokladu, že by mohlo dojít k poškození tkáně, byla teplota spočtena přesně pomocí Pennesovy rovnice. To bylo nutné jen ve 12 % všech výpočtů.

3.3 Studie Elad Maor a kolektiv

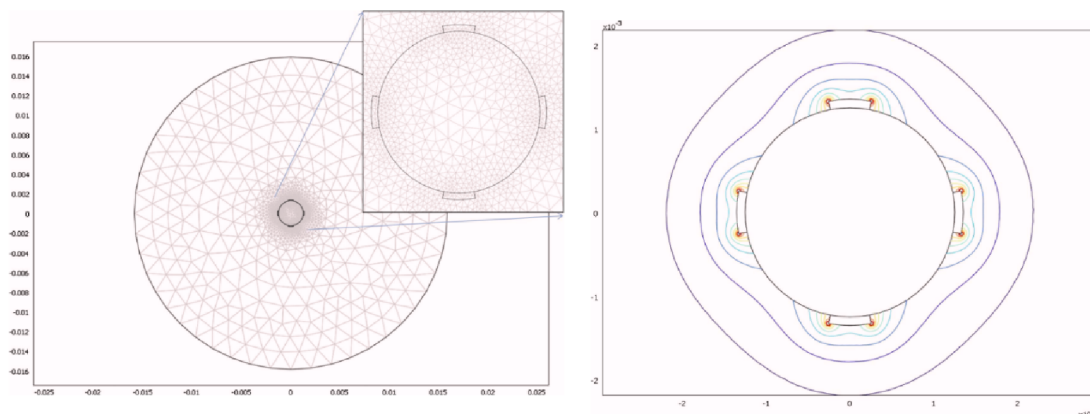
Studie [16] popisuje endovaskulární netermální irreverzibilní elektroporaci. Bylo použito devadesát $100\text{ }\mu\text{s}$ pulzů s rozdílem potenciálů 600 V . Tyto pulzy vybudily elektrické pole o velikosti 1000 V/cm a více přes celou stěnu cévy, což je dostatečné k ireverzibilní elektroporaci. Teplota dosáhla maxima $66,7\text{ }^{\circ}\text{C}$ s pulzy o frekvenci 4 Hz . Tkáň byla tepelně poškozena v objemu menším než 2 %.



Obrázek 3.6 Endovaskulární katetr. Na nafukovacím balónku jsou umístěny čtyři elektrody. Dvě elektrody naproti sobě jsou připojeny na pozitivní potenciál, zbylé dvě jsou připojeny na zem, převzato z [16].

3.3.1 Model

Geometrie modelu byla založena na reálném zařízení. Skládá se ze čtyř podélných elektrod, které se dotýkají vnitřního prostoru cévní stěny. Vzhledem k jednoduchosti geometrie byl model redukován na dvojrozměrný. Model uvažuje cévu jako dutý válec s průměrem $2,5\text{ mm}$ a elektrody jsou v kontaktu s tímto válcem. Navíc je model umístěn ve středu velkého bloku tkáně. Model neuvažuje odvod tepla, zejména perfuzí krve. Je proto konzervativní a reprezentuje maximální oteplení bloku tkáně.



Obrázek 3.7 Vlevo je dvouzměrný model, vpravo jsou výsledky simulace. Čára nacházející se nejdál od středu odpovídá elektrickému poli o velikosti $1000 \text{ V}\cdot\text{cm}^{-1}$, převzato z [16].

3.3.2 Výsledky simulace

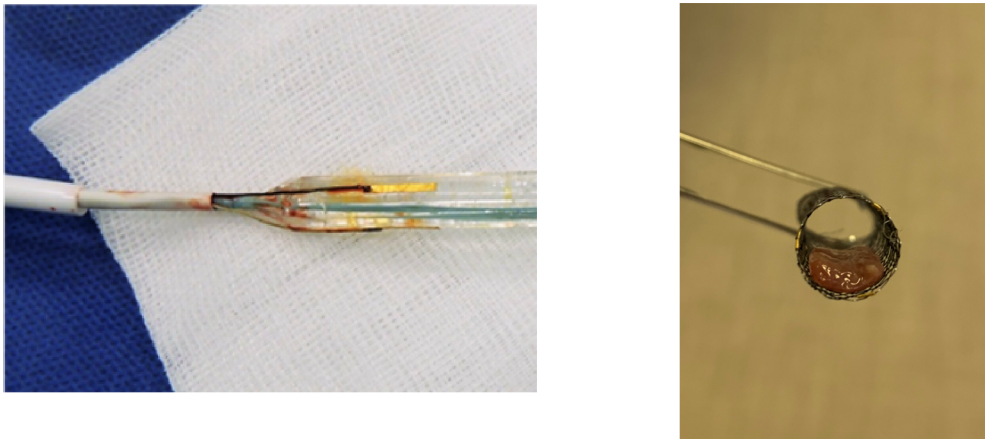
Velikost elektrického pole byla nejvyšší v rozích elektrod a minimální velikost elektrického pole byla uprostřed dvou elektrod. Bylo zjištěno, že pulzy o napětí 500 V a více jsou schopny vyvolat IRE v kruhu $200 \mu\text{m}$ obklopující vnitřní povrch cévy. Aby celý kruh byl vystaven elektrickému poli o hodnotě $1000 \text{ V}\cdot\text{cm}^{-1}$ muselo být napětí minimálně 600 V.

Analýza ukázala že pro devadesát pulzů o velikosti 600 V a frekvenci 4 Hz způsobila maximální teplotu $66,7 \text{ }^\circ\text{C}$ na konci pulzu a s maximální průměrnou teplotou $61,7 \text{ }^\circ\text{C}$. Po posledním pulzu klesala teplota exponenciálně a po třech minutách dosáhla teploty $39,6 \text{ }^\circ\text{C}$. Tomuto případu odpovídá 1,6 % poškozených molekul teplem.

4. MODELOVÁNÍ ELEKTROPORACE PŘI LÉČBĚ OKLUZE STENTU

OKLUZE STENTU

Modely efektu elektroporace na tkáň při léčbě okluze stentu vznikly na základě potřeby lékařského týmu vizualizovat tyto efekty a predikovat poškození tkáně, které může nastat. Zároveň jsou modely užitečné pro určení vhodného nastavení léčebné procedury. Pro řešení je zvolen zjednodušený model, který vznikl na základě provedených experimentů [32], viz obrázek 4.3, při kterých byl použit unikátní balónkový katetr viz Obrázek 4.1.



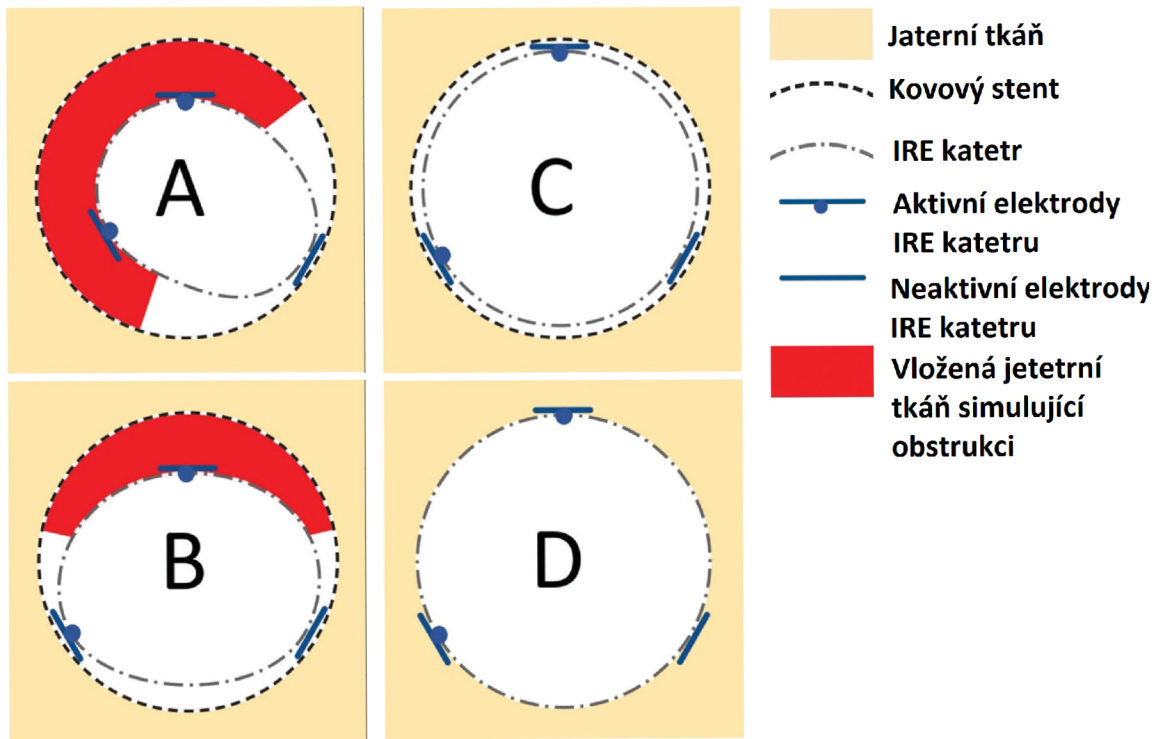
Obrázek 4.1 Vlevo unikátní balónkový katetr, převzato z [20], vpravo vložená jaterní tkáň do stentu simulující obstrukci.

Na tomto katetru se nachází tři zlaté elektrody s aktivní plochou 10 mm^2 a jsou navzájem posunuty o 120° . Elektrický potenciál je vždy přiváděn mezi dvě aktivní elektrody. V rámci modelu byly vytvořeny jen elektrody, jelikož ostatní části katetru jsou nevodivé.

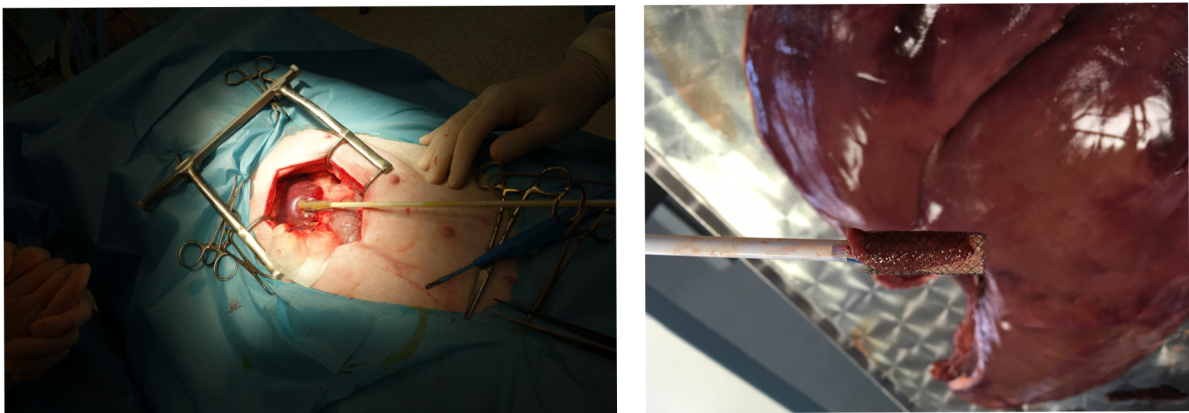
V rámci experimentu [32] vznikly čtyři scénáře. V prvním případě byla simulována situace, kdy byl do lumenu žlučovodu vložen jen balónkový katetr bez vložené jaterní tkáně a stentu. To odpovídá scénáři D v obrázku 4.2. Tento vzorek slouží jako kontrolní.

V dalších případech byl do lumenu žlučovodu vložen balónkový katetr a metalický stent spolu s jaterní tkání, která byla tlustá $3 \pm 1 \text{ mm}$ a dlouhá alespoň 1 cm , viz obrázek 4.3. Tato tkáň simulovala okluzi stentu. V rámci tohoto uspořádání vznikly dva případy.

V prvním případě jsou elektrody katetru v kontaktu s vloženou jaterní tkání, což odpovídá scénáři A v obrázku 4.2. V druhém případě je v kontaktu s vloženou jaterní tkání jen jedna elektroda a druhá se dotýká stentu, nastavení odpovídající scénáři B na obrázku 4.2. V případě C je do lumenu žlučovodu vložen jen stent a balónkový katetr. Obě elektrody se dotýkají mřížky stentu a dochází ke zkratu. Tento scénář není uvažován v simulacích, protože elektroporační zařízení v tomto případě ihned ukončí proceduru.



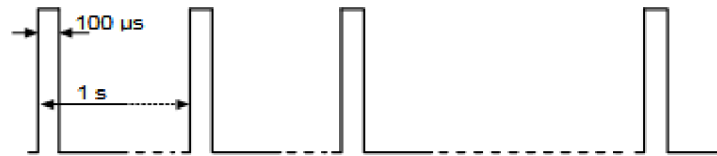
Obrázek 4.2 Scénáře provedených pokusů, převzato z [32].



Obrázek 4.3 Vlevo operace *in vivo* na játrech vepře, vpravo vložený katetr a jaterní tkáň ve stentu.

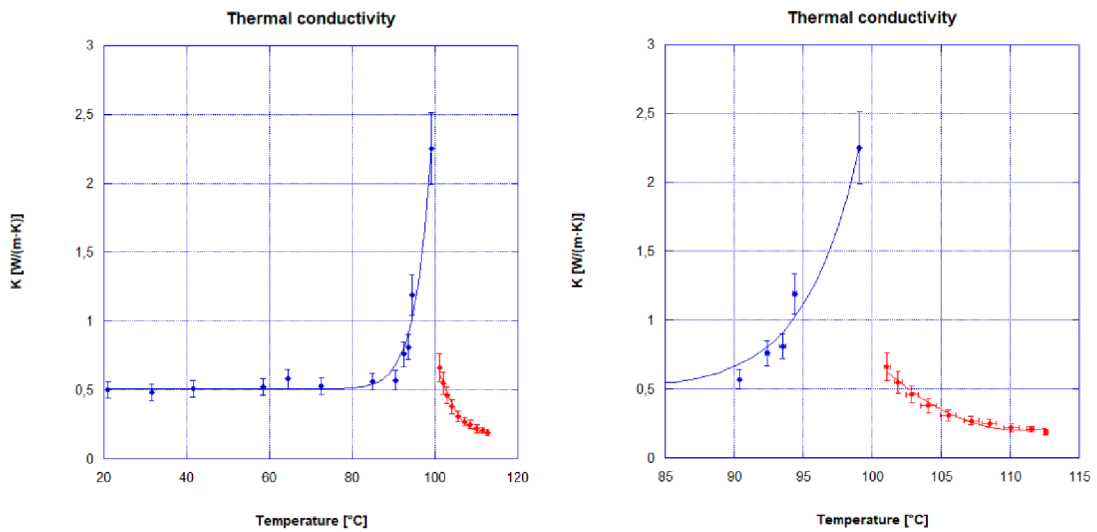
4.1 Parametry užité v simulaci

V rámci simulace byly uvažovány pulzy o velikosti napětí 300, 650, 1000 a 1300 V. Tyto pulzy mají obdélníkový charakter, trvají 100 μs a opakují se s frekvencí 1 Hz, viz obrázek 4.4. Těchto pulzů je během procedury aplikováno 100.

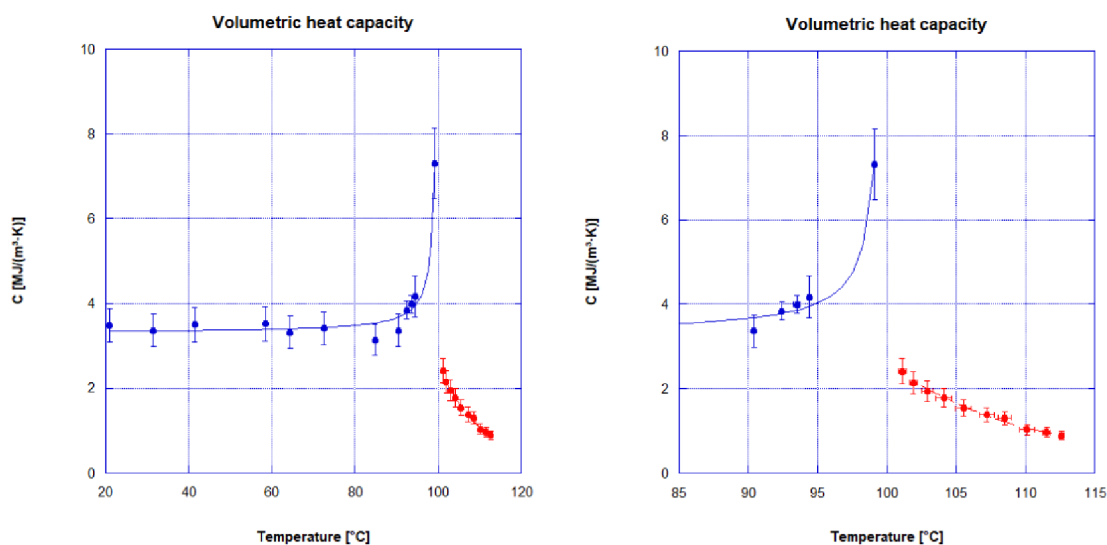


Obrázek 4.4 Průběh napěťových pulzů, převzato z [30].

Dle studie [31] je tepelná vodivost a kapacita nelineárně závislá na teplotě tkáně viz obrázek 4.5 a 4.6. Teplota 100 $^{\circ}\text{C}$ reprezentuje bod zvratu. Tepelná vodivost a tepelná kapacita se zvyšují až do 99 $^{\circ}\text{C}$ a následně při teplotách vyšších než 100 $^{\circ}\text{C}$ klesají. Mezi hodnotami 90 $^{\circ}\text{C}$ a 100 $^{\circ}\text{C}$ je pozorován dramatický nárůst tepelné vodivosti a kapacity. Teplota 100 $^{\circ}\text{C}$ byla překročena jen po kompletním odpaření vody ze vzorků.



Obrázek 4.5 Teplotně závislé změny tepelné vodivosti jaterní tkáně, převzato z [31].



Obrázek 4.6 Teplotně závislé změny tepelné kapacity jaterní tkáně, převzato z [31].

Vzhledem k tomu, že ustálená teplota v simulacích nepřekračuje 80 °C je uvažována tepelná vodivost jaterní tkáně $0,52 \text{ W}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ a tepelná kapacita $3540 \text{ J}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ jako konstantní. Během aplikace pulzů u některých simulací sice dosáhne teplota vyšších hodnot, ale předpokládá se, že jen v mikroskopickém objemu tkáně. Tudíž je tento fakt zanedbáván.

Po poradě s lékařským týmem byla v simulacích, pro jejich podobnost, tkáň žlučovodu nahrazena 1 mm tlustou tkání cévní stěny a její parametry byly převzaty z databáze ITIS foundation [25].

Pro zlaté elektrody byly převzaty materiálové parametry z knihovny programu COMSOL Multiphysics a relativní permitivita byla převzata z [29].

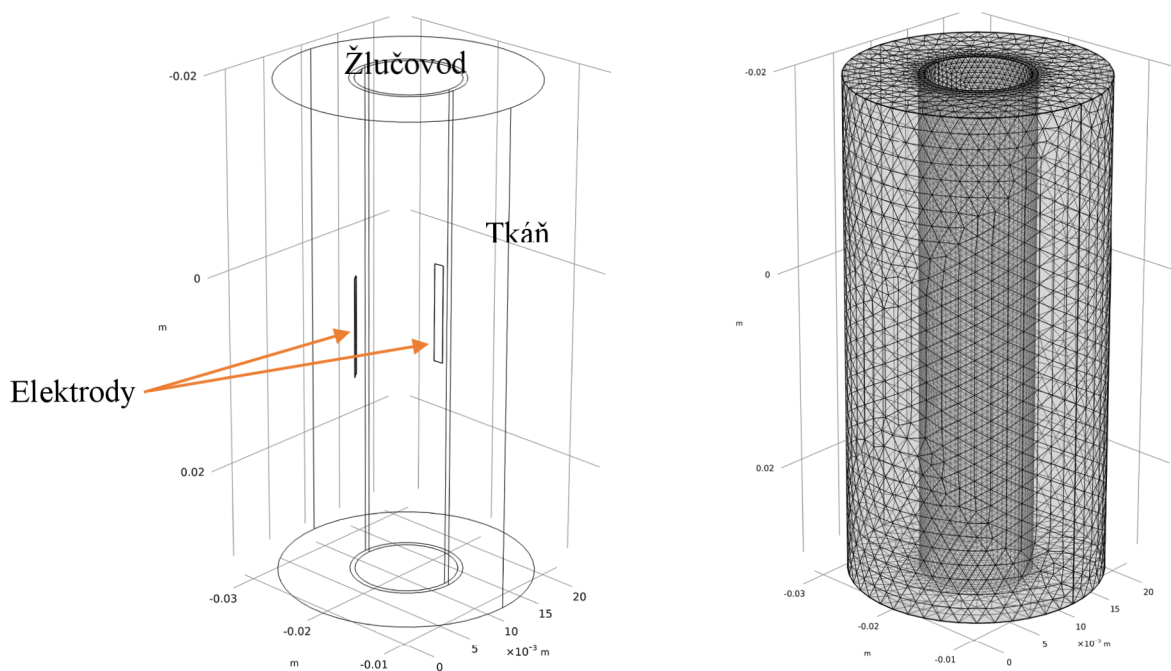
V rámci experimentu byl použit nitinolový stent 10x80 mm, EGIS, S&G Biotech Inc. Vzhledem k tomu, že výrobce neudává parametry potřebné pro simulace, byl zvolen $\text{Ni}_{50,8}\text{Ti}_{49,2}$, jehož tepelná kapacita je stejná jak ve formě austenitu či martenzitu a to $18 \text{ W}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ a jeho tepelná kapacita je $424 \text{ J}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$. Elektrická vodivost je $1,25\cdot 10^6 \text{ S}\cdot\text{m}^{-1}$ a relativní permitivita je 1. Všechny parametry užité v simulaci jsou v tabulce 4.1.

Tabulka 4.1 Materiálové parametry použité v simulacích.

Parametr	Symbol	Hodnota	Jednotka
Výška segmentu jaterní tkáně	H_t	5	cm
Velikost zlaté elektrody	d	1x10	mm
Elektrická vodivost jaterní tkáně	σ_t	0,0227	$S \cdot m^{-1}$
Relativní permitivita jaterní tkáně	ϵ_t	$1,57 \cdot 10^7$	-
Hustota jaterní tkáně	ρ_t	1079	$kg \cdot m^{-3}$
Tepelná vodivost jaterní tkáně	k_t	0,52	$W \cdot m^{-1} \cdot K^{-1}$
Měrná tepelná kapacita jaterní tkáně	c_t	3540	$J \cdot kg^{-1} \cdot K^{-1}$
Elektrická vodivost žlučovodu	σ_z	0,251	$S \cdot m^{-1}$
Relativní permitivita žlučovodu	ϵ_z	$1 \cdot 10^7$	-
Hustota žlučovodu	ρ_z	1102	$kg \cdot m^{-3}$
Tepelná vodivost žlučovodu	k_z	0,46	$W \cdot m^{-1} \cdot K^{-1}$
Měrná tepelná kapacita žlučovodu	c_z	3306	$J \cdot kg^{-1} \cdot K^{-1}$
Elektrická vodivost nitinolu	σ_n	$1,25 \cdot 10^6$	$S \cdot m^{-1}$
Relativní permitivita nitinolu	ϵ_n	1	-
Hustota nitinolu	ρ_n	6500	$kg \cdot m^{-3}$
Tepelná vodivost nitinolu	k_n	18	$W \cdot m^{-1} \cdot K^{-1}$
Měrná tepelná kapacita nitinolu	c_n	424	$J \cdot kg^{-1} \cdot K^{-1}$
Relativní permitivita zlaté elektrody	ϵ_a	6.9	-

4.2 Simulace elektroporace balónkovým katetrem

Model na obrázku 4.7 vznikl na základě scénáře D popsaného výše. Balónkový katetr je zaveden do lumenu žlučovodu a je přiváděno napětí mezi dvě aktivní elektrody. Výsledná síť se skládá z 341 803 elementů. V oblasti elektrod a žlučovodu, kde se předpokládají největší ztráty a tudíž i teplota, je síť jemnější. Teplotní analýza byla provedena pro 100 pulzů o velikostech napětí 300, 650, 1000 a 1300 V. Simulace byla nastavena s krokem 0,5 s, ale jelikož Comsol využívá adaptivní krokování simulace, tento krok je menší, pokud nastane velká změna teploty.



Obrázek 4.7 Model jaterního bloku s elektrodami bez stentu a výsledná síť.

Okrajové podmínky, kde elektrody nejsou v kontaktu s jaterní tkání jsou brány jako nevodivé, což znamená, že derivace ve směru normály je nulová:

$$\frac{\partial \phi}{\partial n} = 0. \quad (4.1)$$

A zároveň jsou brány jako adiabatické:

$$\frac{\partial T}{\partial n} = 0. \quad (4.2)$$

Okrajová podmínka pro jednu elektrodu je:

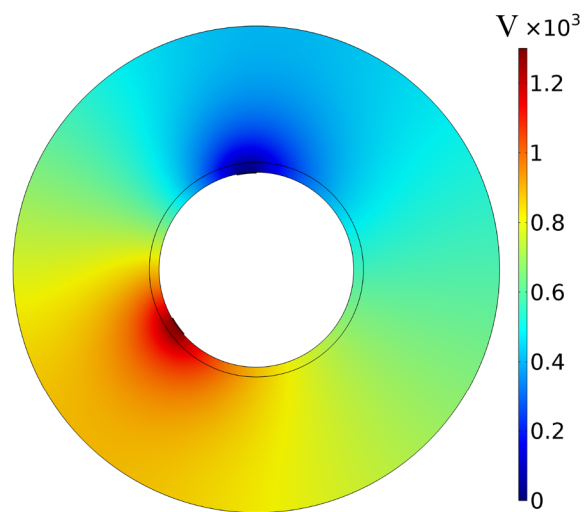
$$\phi = V_0. \quad (4.3)$$

Okrajová podmínka pro druhou elektrodu:

$$\phi = 0. \quad (4.4)$$

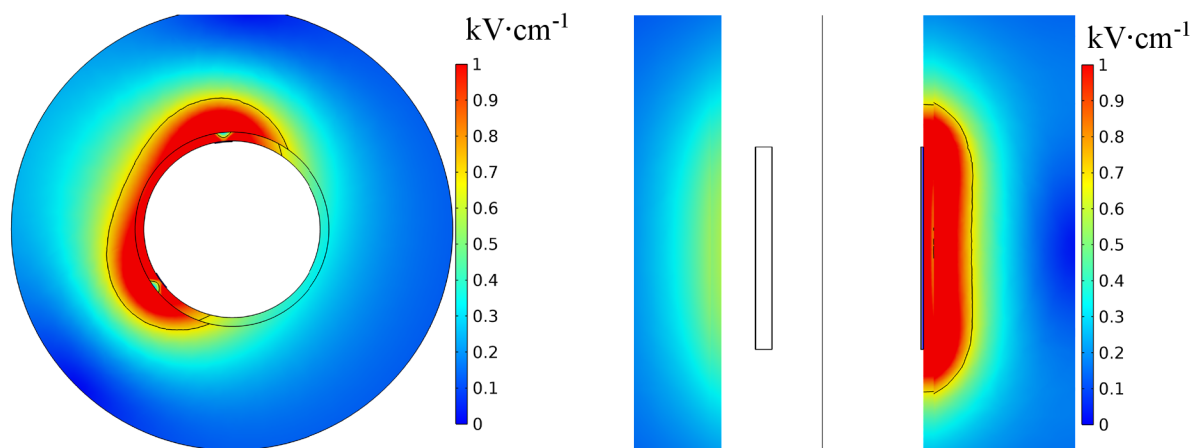
4.2.1 Výsledky simulací

V rámci simulací bylo zkoumáno rozložení potenciálu v modelu, rozložení intenzity elektrického pole, Jouleových ztrát a rozložení teploty. Na obrázku 4.8 je zobrazeno rozložení potenciálu pro amplitudu napětí 1300 V. Pro napětí 1000 V, 650 V a 300 V je distribuce elektrického potenciálu stejná. Na jeho základě bylo vypočteno rozložení intenzity elektrického pole.

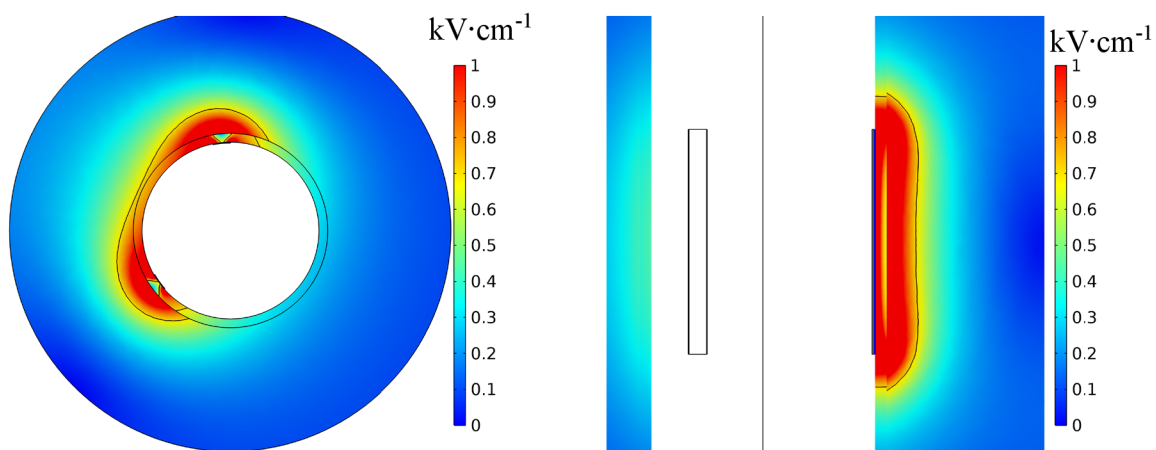


Obrázek 4.8 Rozložení potenciálu v modelu pro 1300 V.

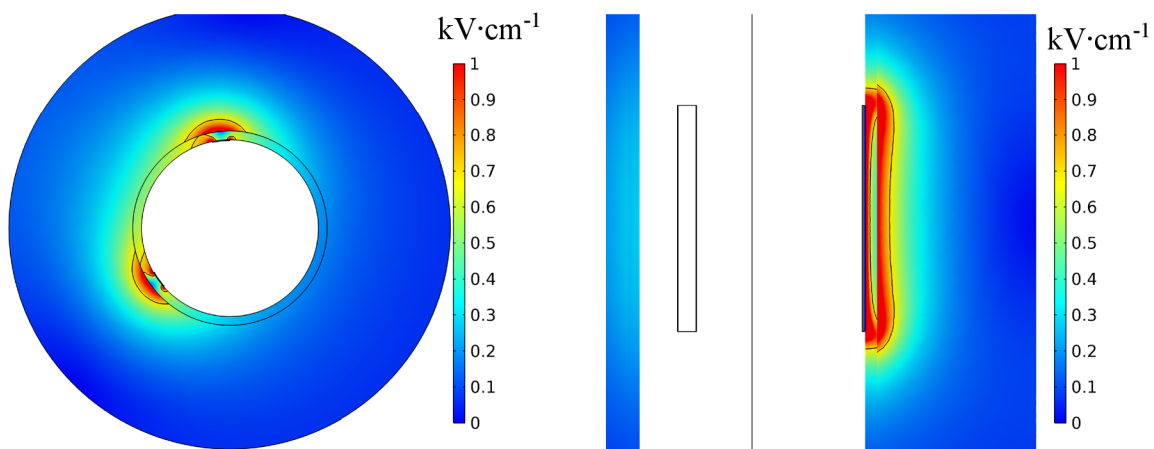
Na obrázcích 4.9 až 4.12 je zobrazeno rozložení intenzity elektrického pole v modelech pro různá napětí (1300 V, 1000 V, 650 V a 300 V). Izokontury označují plochu, ve které je intenzita elektrického pole vyšší než $700 V \cdot cm^{-1}$ a tudíž by v ní mělo dojít k nevratné elektroporaci. Tato oblast se zmenšuje se snižující se amplitudou napěťového pulzu. Při amplitudě pulzů 300 V, není dosažena nutná intenzita elektrického pole potřebná k nevratné elektroporaci.



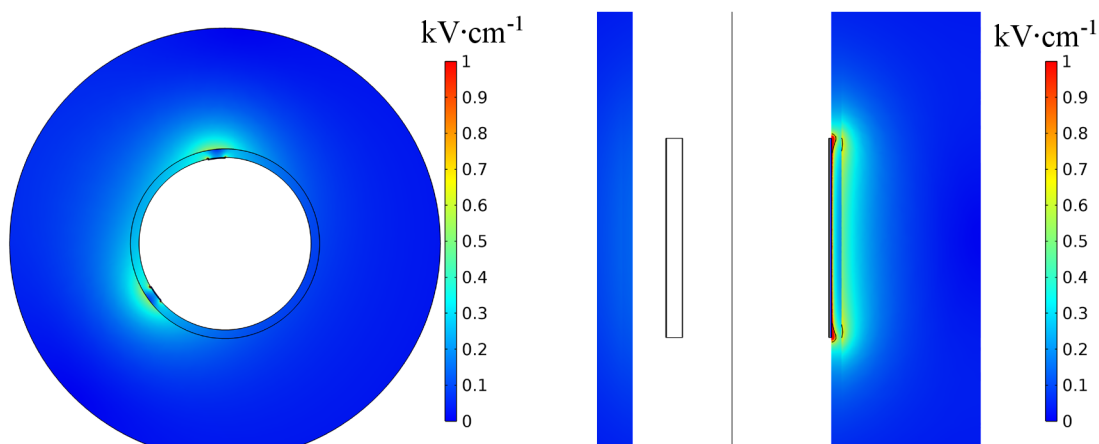
Obrázek 4.9 Rozložení intenzity elektrického pole v modelu pro napětí 1300 V.



Obrázek 4.10 Rozložení intenzity elektrického pole v modelu pro napětí 1000 V.

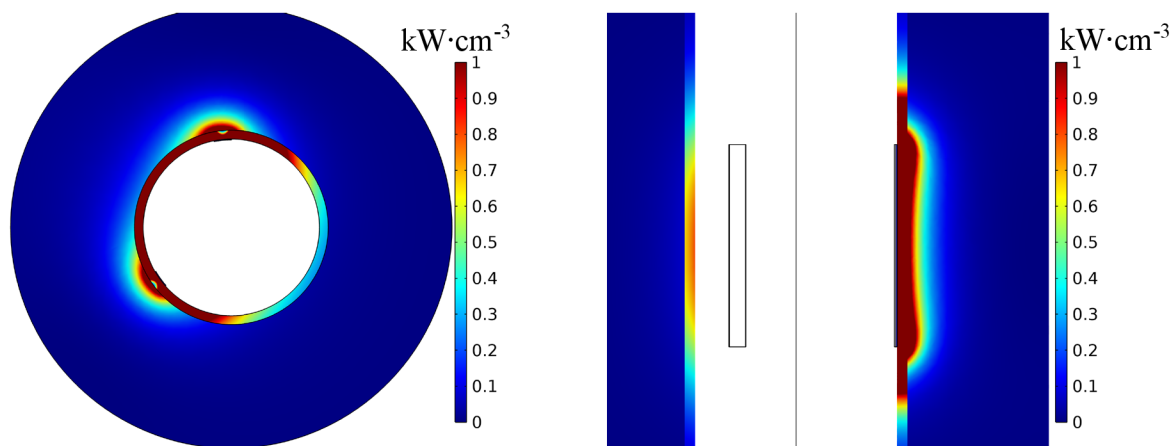


Obrázek 4.11 Rozložení intenzity elektrického pole v modelu pro napětí 650 V.

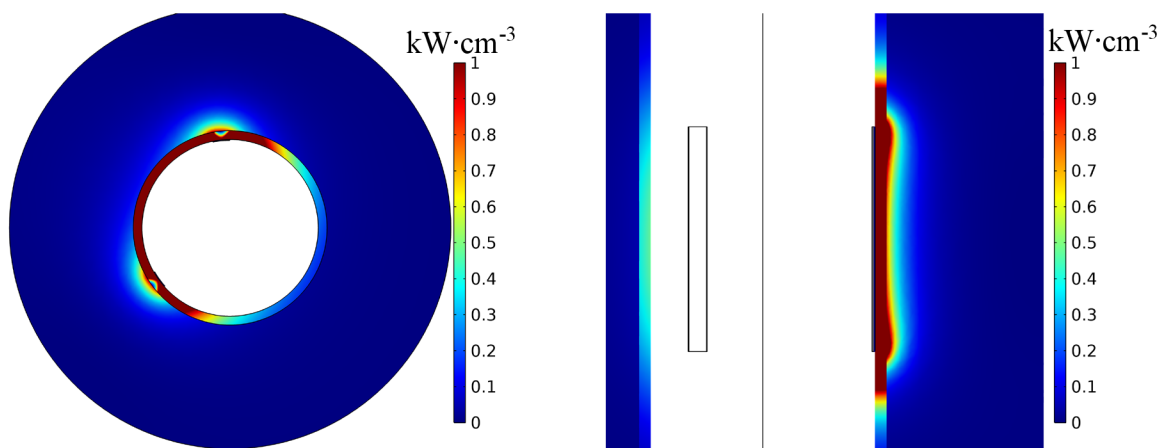


Obrázek 4.12 Rozložení intenzity elektrického pole v modelu pro napětí 300 V.

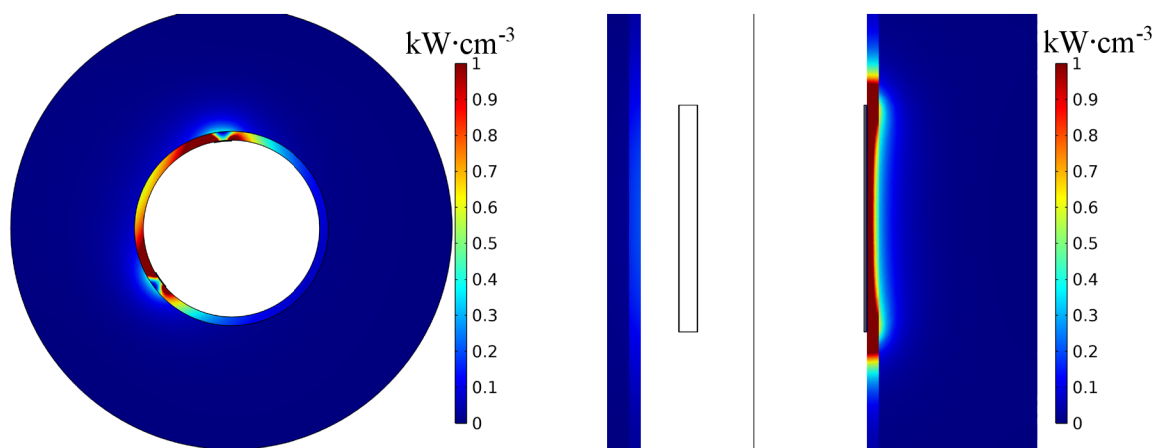
Na obrázcích 4.13 až 4.16 jsou znázorněny Jouleovy ztráty. Tyto ztráty vznikají průchodem elektrického proudu. Nejvyšší ztráty vznikají v okolí elektrod a ve žlučovodu, kterým se uzavírá elektrický proud, jelikož elektrická vodivost žlučovodu je násobně vyšší než elektrická vodivost jaterní tkáně. Tyto ztráty jsou v Comsolu spojeny s matematickým modulem events, který dodává tyto ztráty do tranzientní teplotní analýzy ve 100 μ s pulzech s frekvencí 1 Hz.



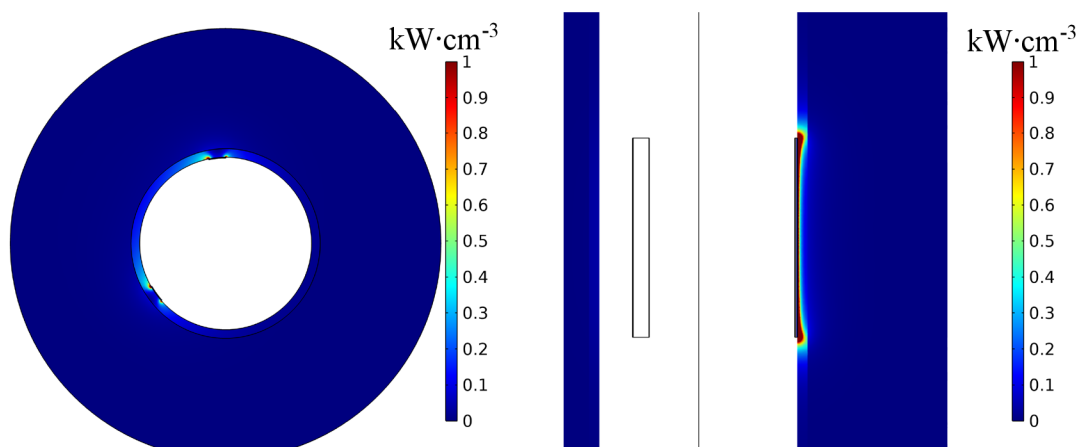
Obrázek 4.13 Rozložení Jouleových ztrát v modelu pro napětí 1300 V.



Obrázek 4.14 Rozložení Jouleových ztrát v modelu pro napětí 1000 V.

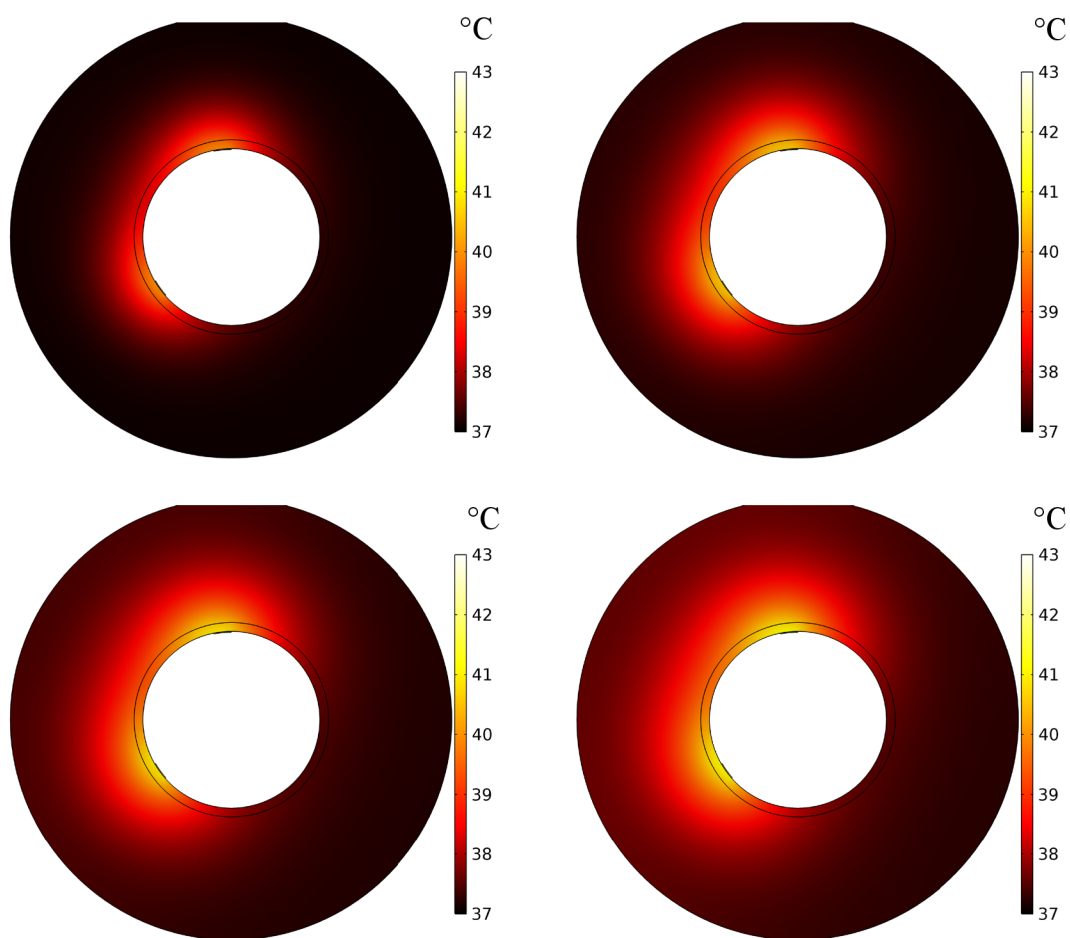


Obrázek 4.15 Rozložení Jouleových ztrát v modelu pro napětí 650 V.

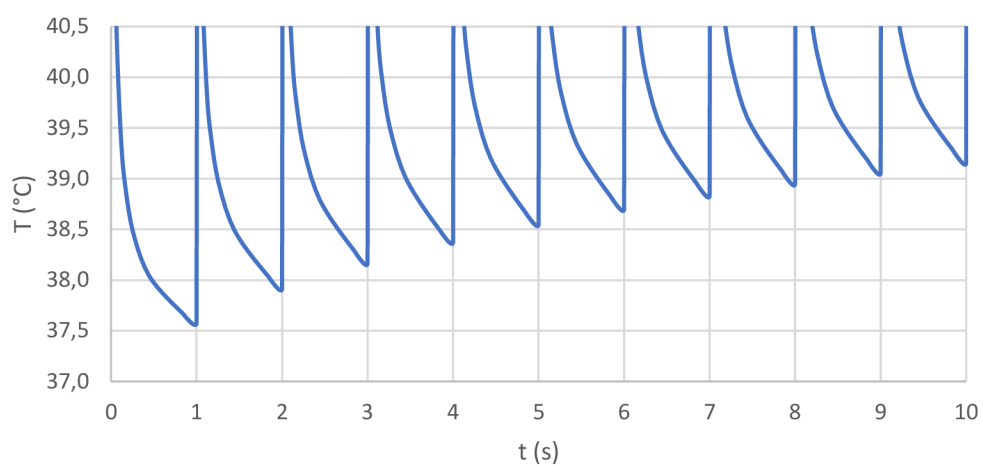


Obrázek 4.16 Rozložení Jouleových ztrát v modelu pro napětí 300 V.

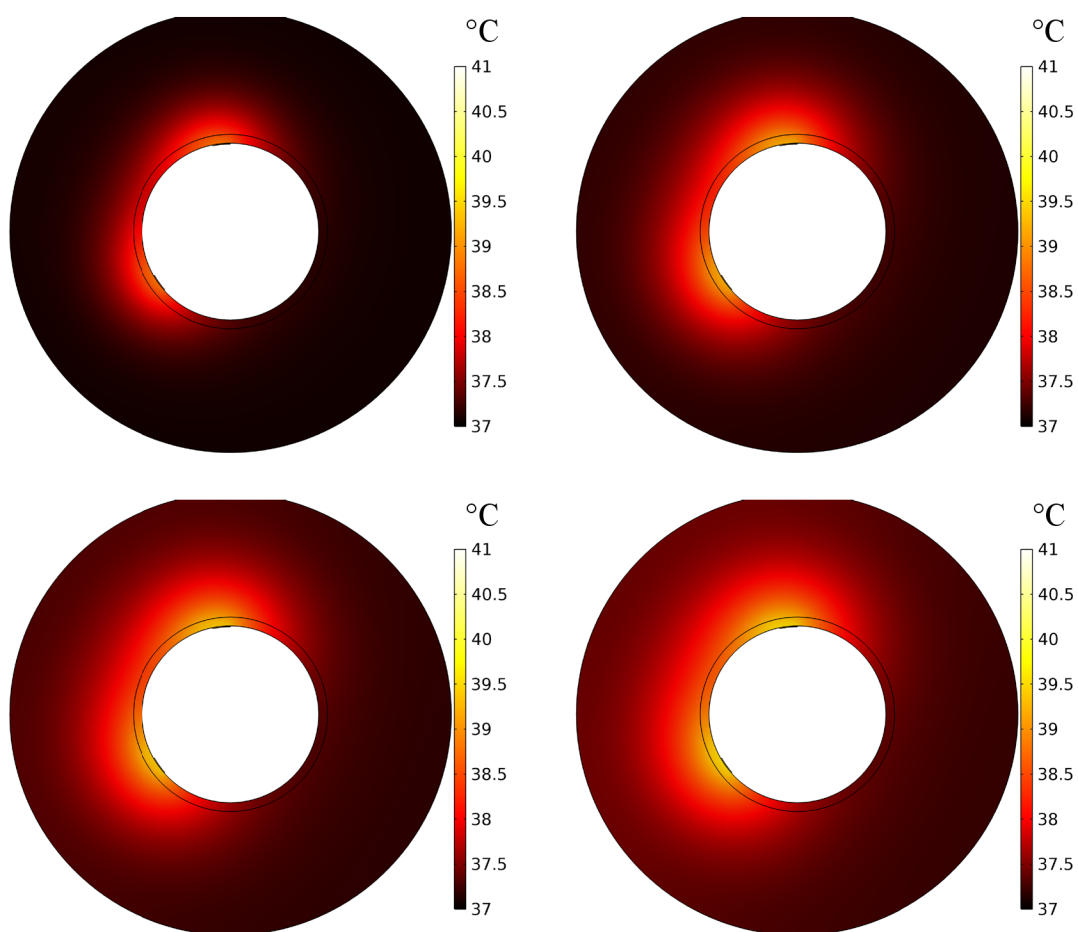
Na základě Jouleových ztrát bylo za použití rovnice (3.6) vypočteno šíření tepla v modelech. Ta jsou zobrazena na obrázcích 4.17, 4.19, 4.21 a 4.23 v časech 25 s, 50 s, 75 s a 100 s. Na obrázcích 4.18, 4.20, 4.22 a 4.24 je zobrazen vývoj maximální teploty v prvních deseti pulzech. Teplota exponenciálně roste, dokud se neustálí pro napětí 1300 V na teplotě 41,2 °C, pro napětí 1000 V na teplotě 39,55 °C, pro napětí 650 V na teplotě 38,9 °C a pro napětí 300 V na teplotě 37,38 °C. Ani v jednom případě, by nemělo dojít k tepelnému poškození tkáně. Na obrázku 4.25 je vidět maximální oteplení ve všech modelech



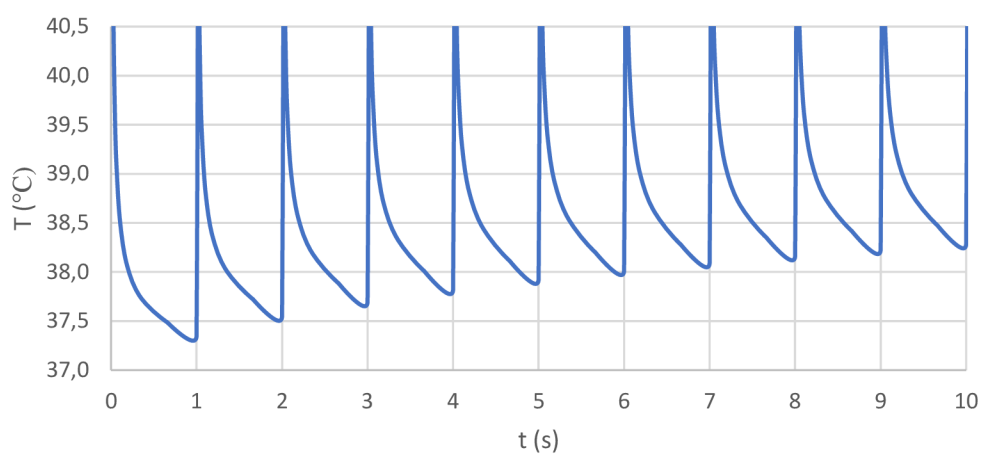
Obrázek 4.17 Vývoj teploty v modelu v časech 25 s, 50 s, 75 s a 100 s při napětí 1300 V.



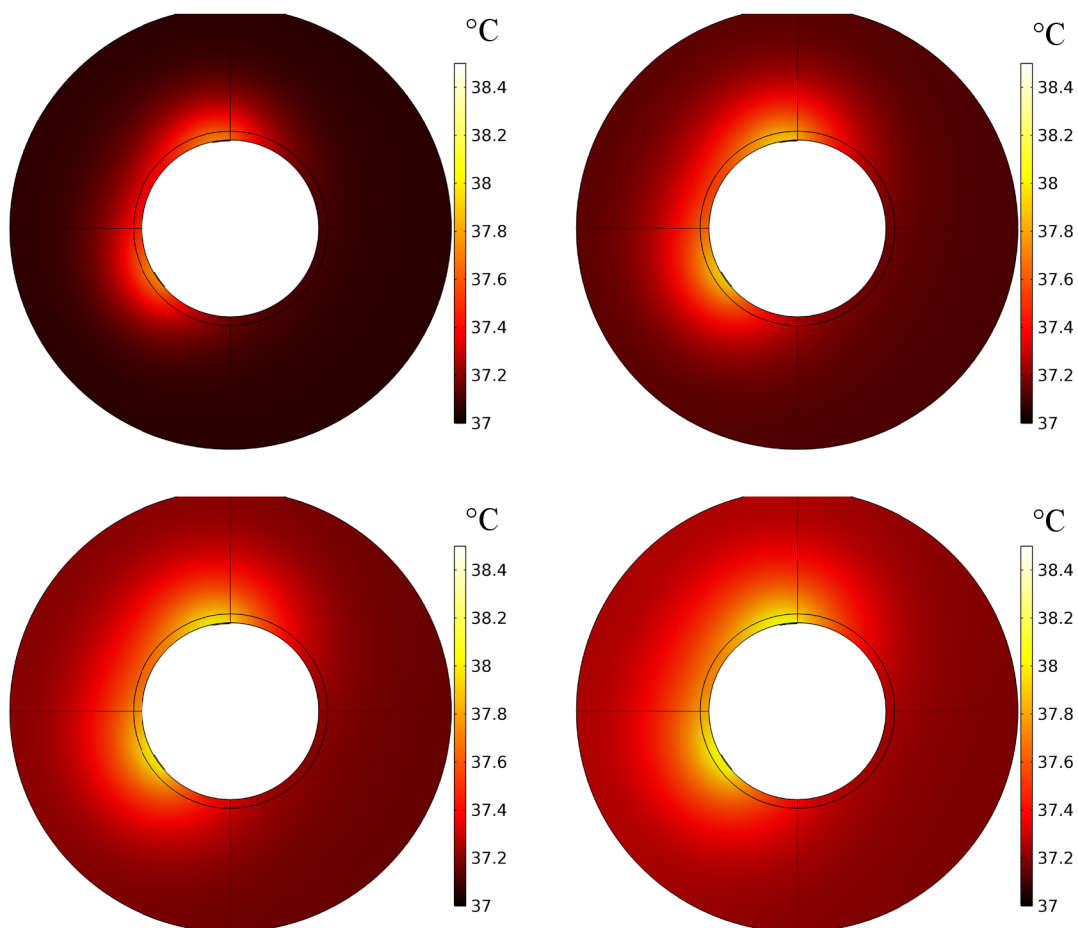
Obrázek 4.18 Vývoj teploty v prvních deseti pulzech v modelu pro napětí 1300 V.



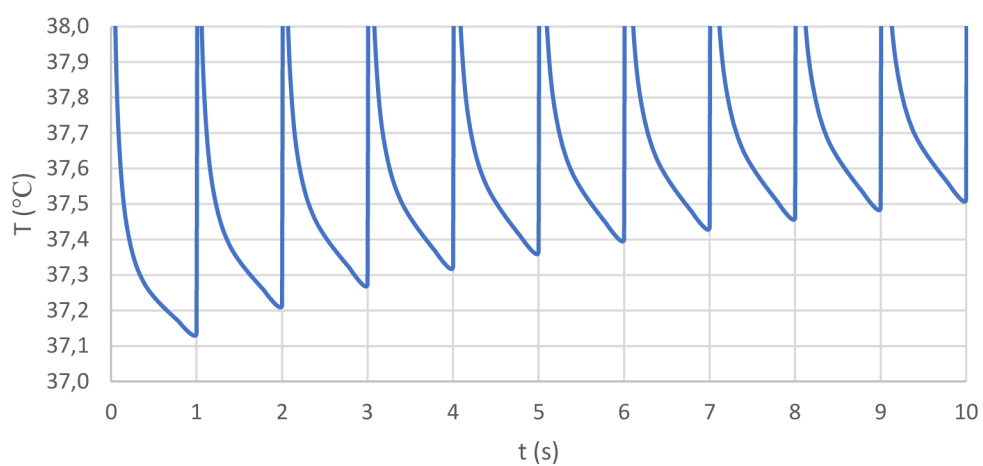
Obrázek 4.19 Vývoj teploty v modelu v časech 25 s, 50 s, 75 s a 100 s při napětí 1000 V.



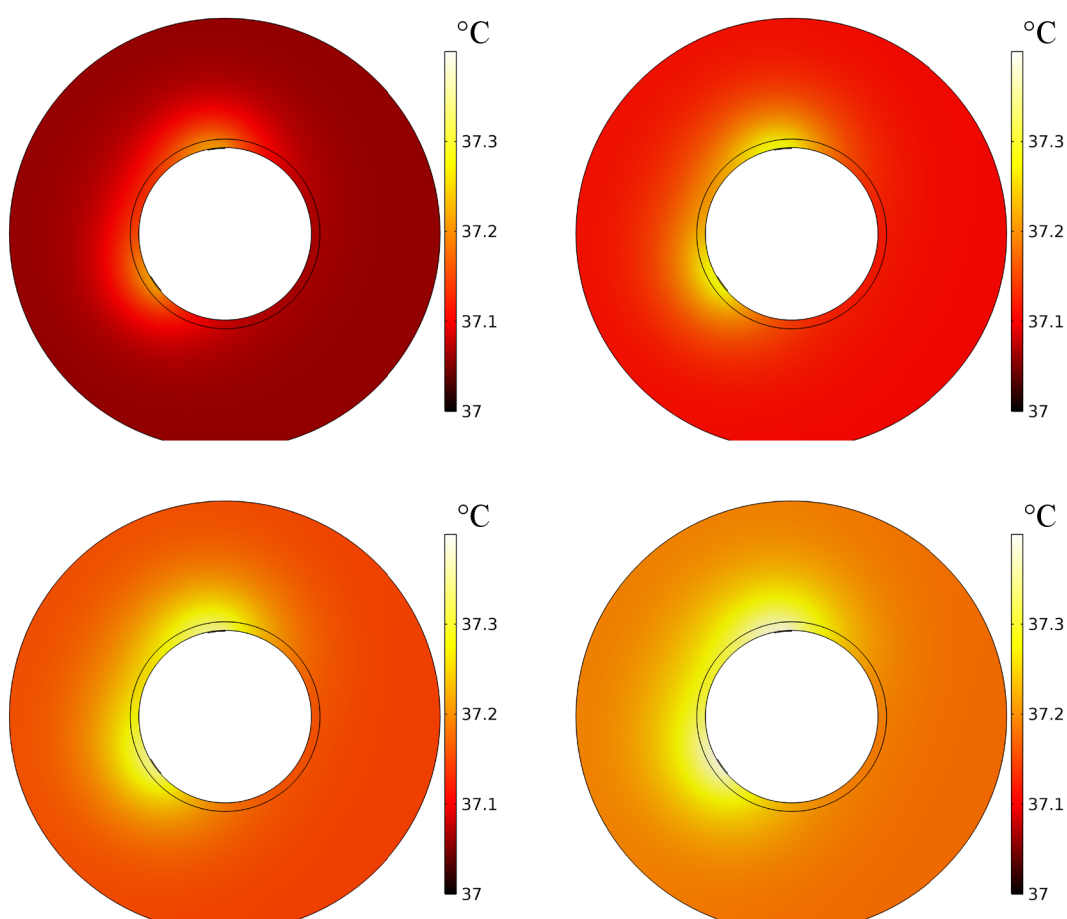
Obrázek 4.20 Vývoj teploty v prvních deseti pulzech v modelu pro napětí 1000 V.



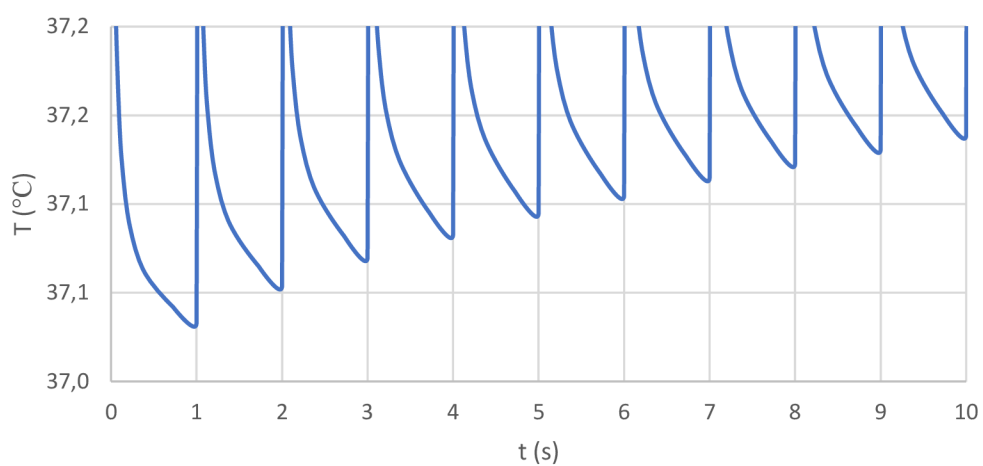
Obrázek 4.21 Vývoj teploty v modelu v časech 25 s, 50 s, 75 s a 100 s při napětí 650 V.



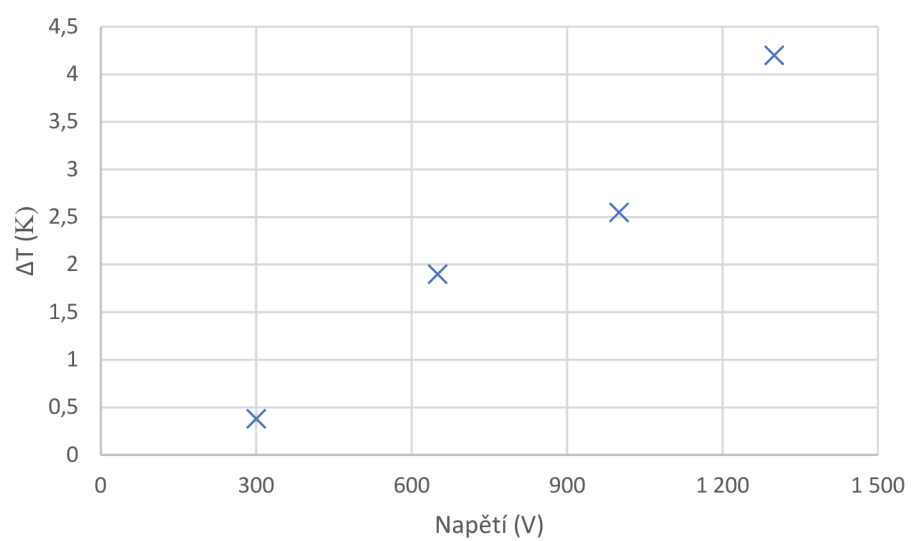
Obrázek 4.22 Vývoj teploty v prvních deseti pulzech v modelu pro napětí 650 V.



Obrázek 4.23 Vývoj teploty v modelu v časech 25 s, 50 s, 75 s a 100 s při napětí 300 V.



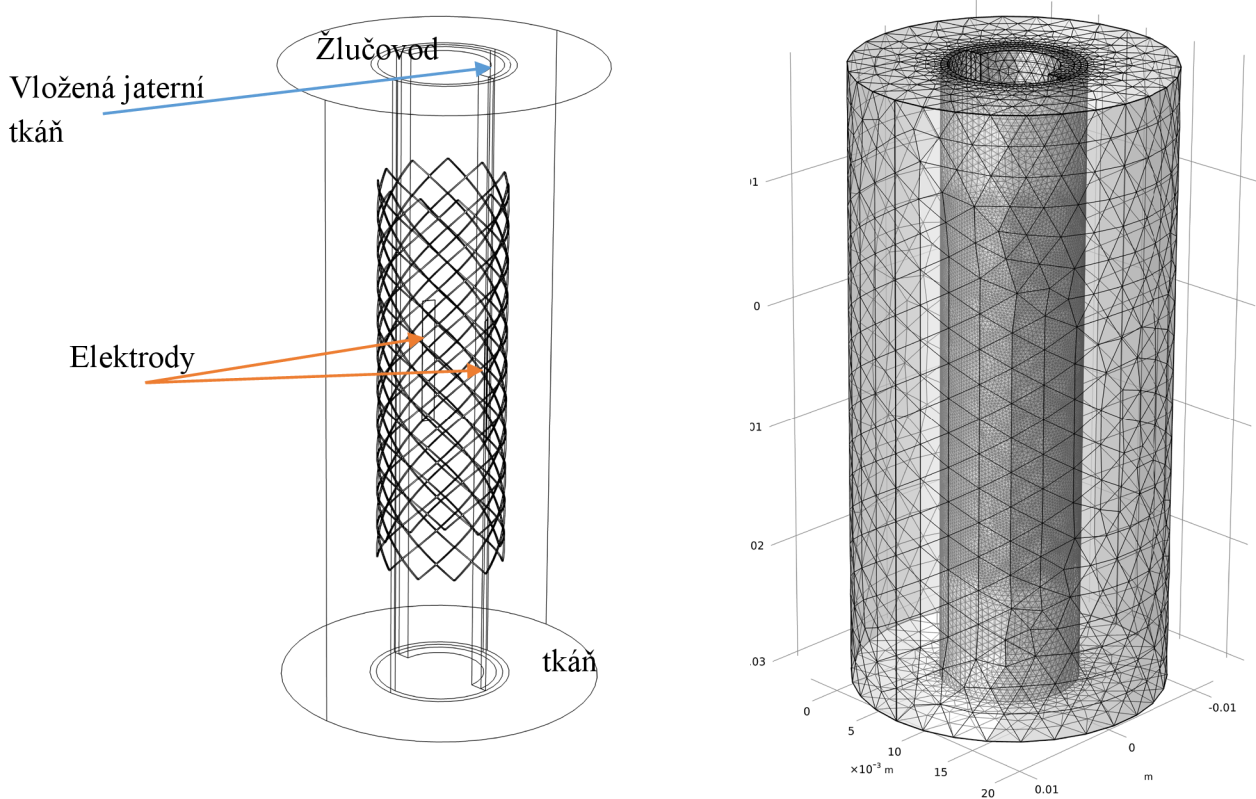
Obrázek 4.24 Vývoj teploty v prvních deseti pulzech v modelu pro napětí 300 V.



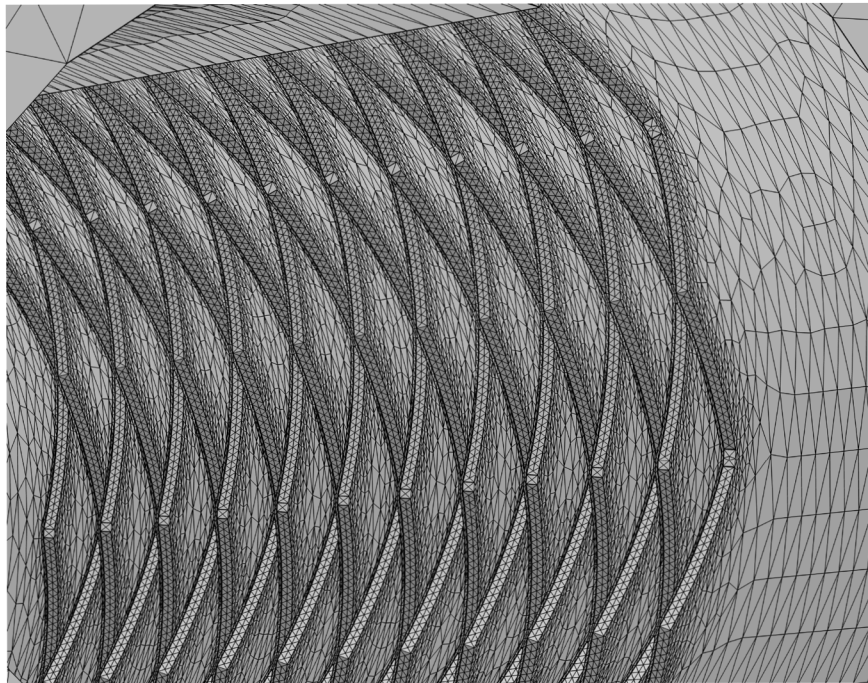
Obrázek 4.25 Dosažené maximální oteplení v modelech po aplikaci 100 pulzů.

4.3 Simulace elektroporace při řešení okluze stentu - scénář A

Model na obrázku 4.26 vznikl na základě scénáře A, viz obrázek 4.2. V lumenu žlučovodu se nachází nitinolový stent a vložená jaterní tkáň, která simuluje vrůstající tkáň. Obě elektrody balónkového katetru jsou v kontaktu s vrůstající tkání. Na elektrody je aplikováno napětí. Výsledná síť se skládá z 2092474 elementů, což značně prodlužuje dobu výpočtu. V oblasti elektrod a žlučovodu, kde se předpokládají největší ztráty a tudíž i teplota, je síť jemnější. Zároveň v oblasti stentu, kvůli jeho malým rozměrům, je síť jemnější. Teplotní analýza byla provedena pro 100 pulzů o velikostech napětí 300, 650, 1000 a 1300 V. Simulace byla nastavena s krokem 0,5 s, ale jelikož Comsol využívá adaptivní krokování simulace, tento krok je menší, pokud nastane velká změna teploty. Při každé aplikaci napěťového pulzu je krok menší a poté, jak se tkáň ochlazuje, krok se prodlužuje.



Obrázek 4.26 Model jaterního bloku s elektrodami s vloženým stentem a výsledná síť.



Obrázek 4.27 Detail sítě v okolí stentu.

Okrajové podmínky, kde elektrody nejsou v kontaktu s jaterní tkání jsou brány jako nevodivé:

$$\frac{\partial \phi}{\partial n} = 0. \quad (4.5)$$

A zároveň jsou brány jako adiabatické:

$$\frac{\partial T}{\partial n} = 0. \quad (4.6)$$

Okrajová podmínka pro jednu elektrodu je:

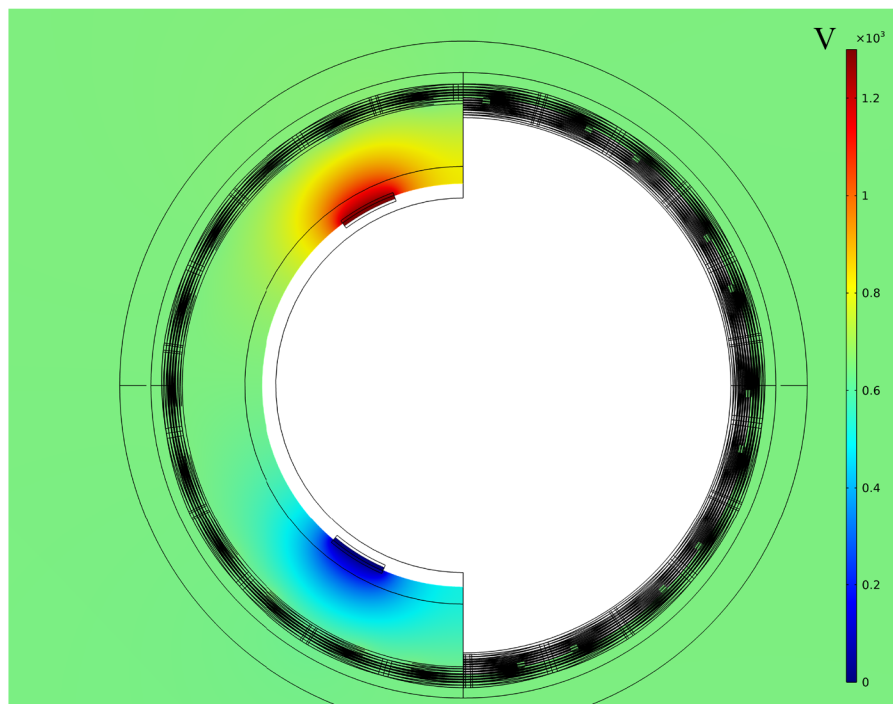
$$\phi = V_0. \quad (4.7)$$

Okrajová podmínka pro druhou elektrodu:

$$\phi = 0. \quad (4.8)$$

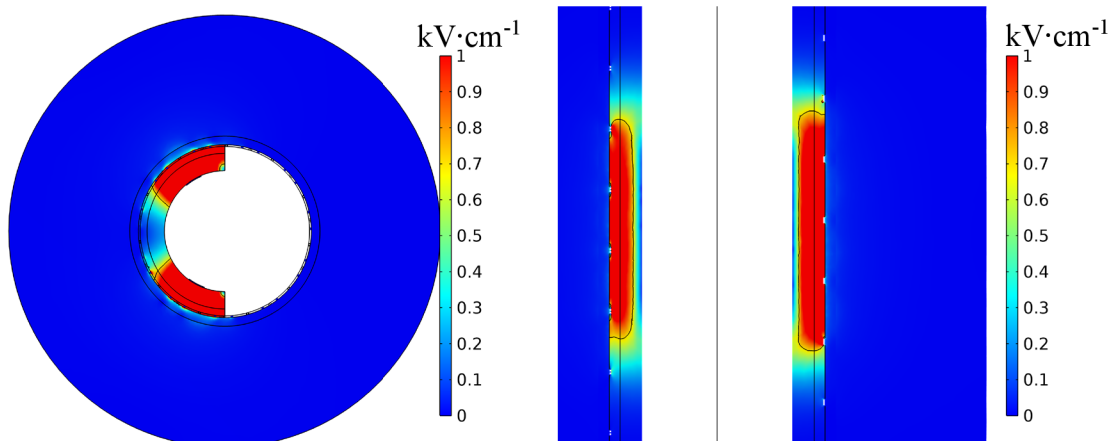
4.3.1 Výsledky simulací

V simulacích se zkoumalo rozložení potenciálu, intenzity elektrického pole, Jouleových ztrát a rozložení teploty pro napětí 1300 V, 1000 V, 650 V a 300 V. Na obrázku 4.28 je zobrazeno rozložení potenciálu v modelu.

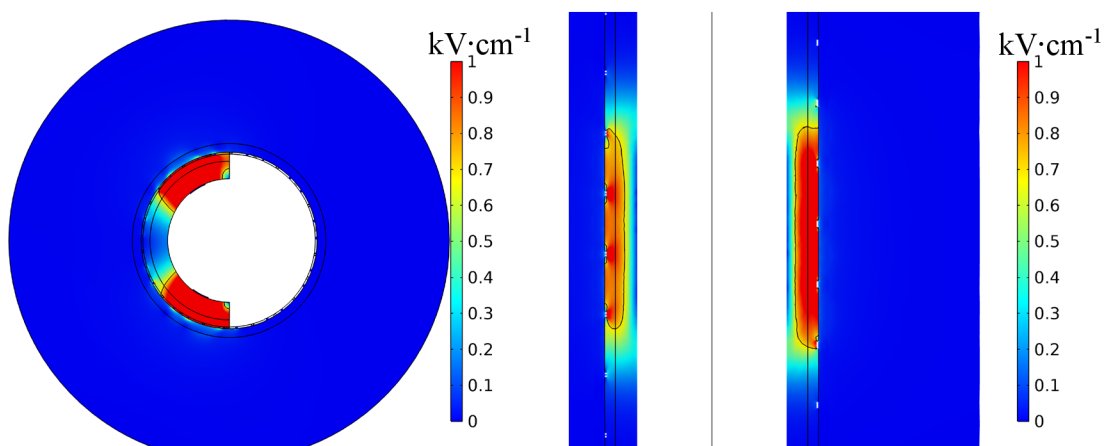


Obrázek 4.28 Rozložení potenciálu v modelu se stentem pro 1300 V.

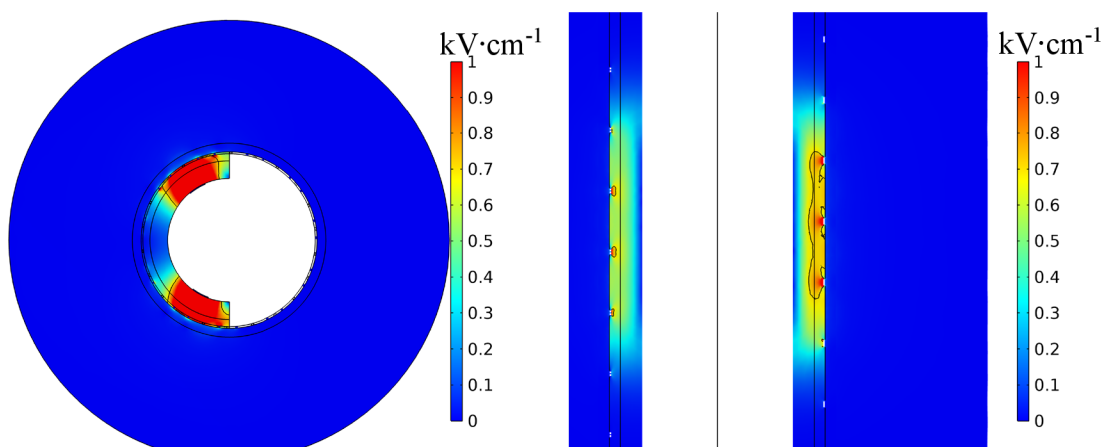
Na obrázcích 4.29 až 4.32 je zobrazeno rozložení intenzity elektrického pole v modelech pro různá napětí (1300 V, 1000 V, 650 V a 300 V). Izokontury označují plochu, ve které je intenzita elektrického pole vyšší než $700 \text{ V}\cdot\text{cm}^{-1}$ a tudíž by v ní mělo dojít k nevratné elektroporaci. Oproti modelu bez stentu je intenzita elektrického pole rozložena jen mezi balónkovým katetrem a stentem. V tomto případě se zde stent chová jako Faradayova klec. To je výhodné, jelikož elektroporace by měla nastat jen v nežádoucí tkáni a zdravá tkáň by neměla být poškozena.



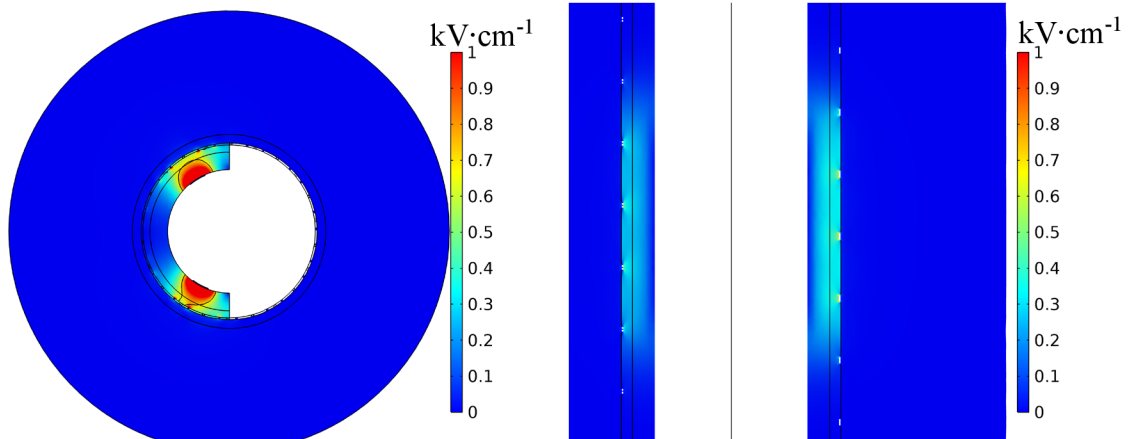
Obrázek 4.29 Rozložení intenzity elektrického pole v modelu pro napětí 1300 V.



Obrázek 4.30 Rozložení intenzity elektrického pole v modelu pro napětí 1000 V.

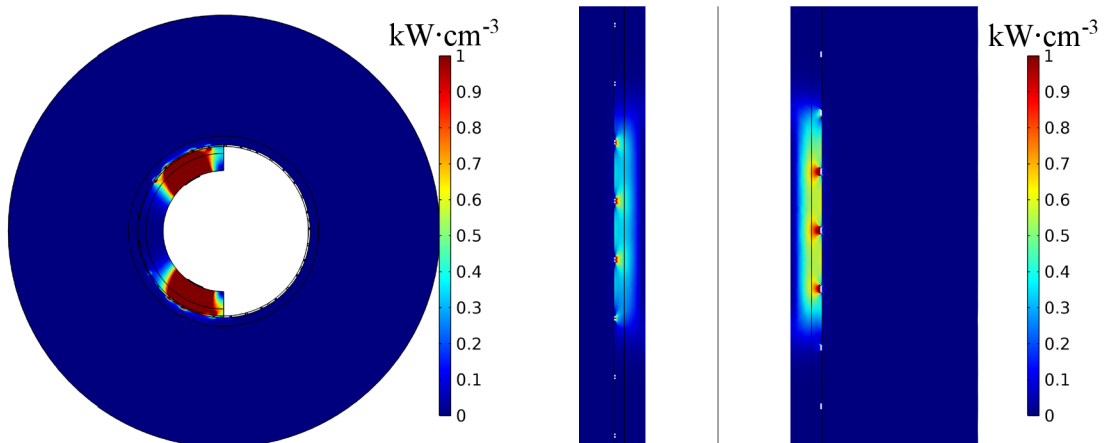


Obrázek 4.31 Rozložení intenzity elektrického pole v modelu pro napětí 650 V.

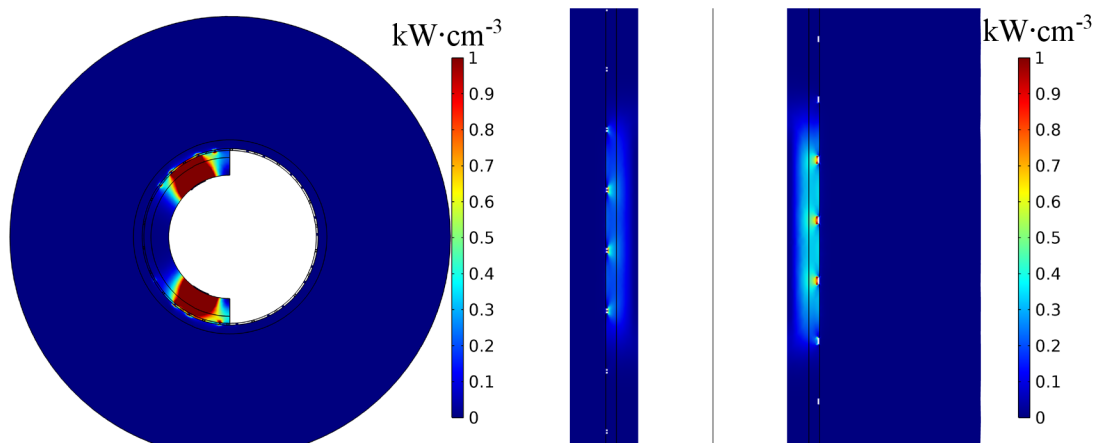


Obrázek 4.32 Rozložení intenzity elektrického pole v modelu pro napětí 300 V.

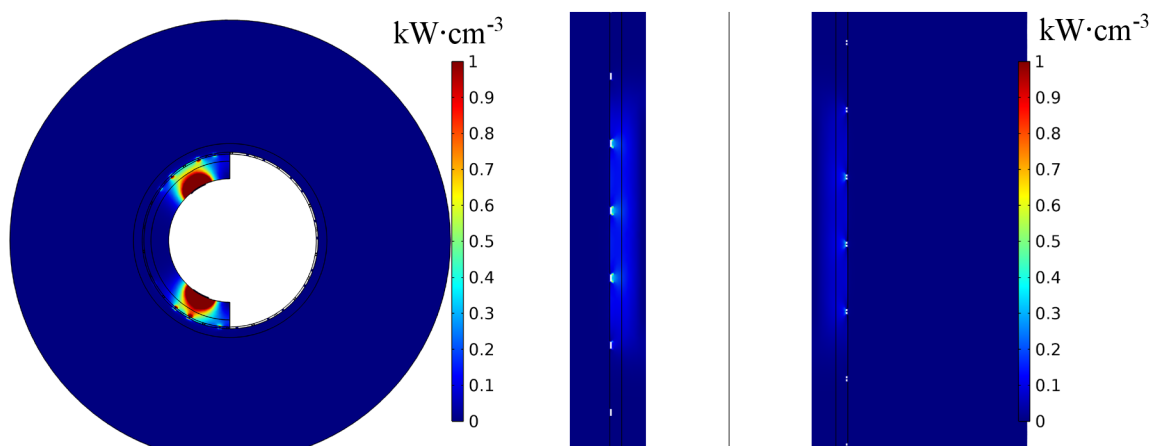
Na obrázcích 4.33 až 4.36 jsou znázorněny Jouleovy ztráty. Tyto ztráty vznikají průchodem elektrického proudu, který se uzavírá mezi elektrodami skrze stent. Tím pádem nejvyšší ztráty jsou mezi elektrodami a stentem. Což vede k nejvyššímu zahřívání tkáně v oblasti elektrod. Tyto ztráty jsou v Comsolu spojeny s matematickým modulem events, který dodává tyto ztráty do tranzientní teplotní analýzy ve 100 μ s pulzech s frekvencí 1 Hz.



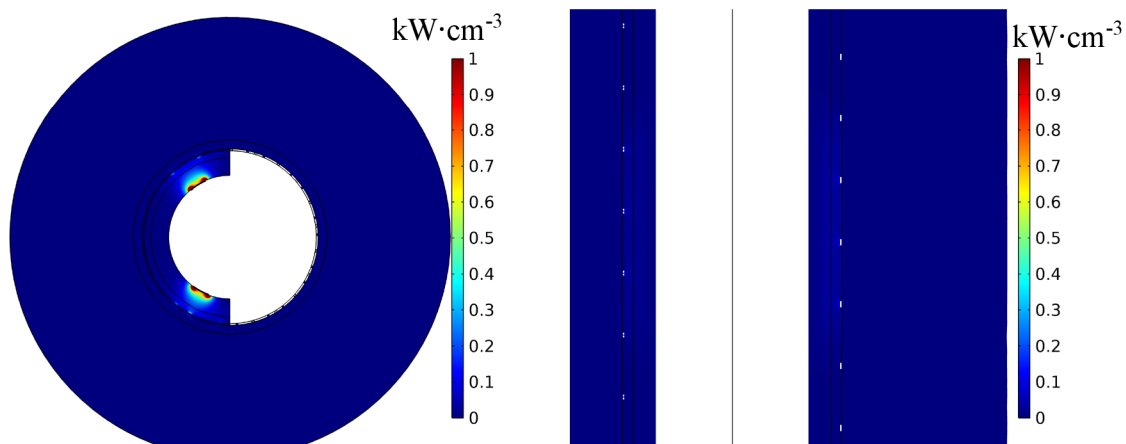
Obrázek 4.33 Rozložení Jouleových ztrát v modelu pro napětí 1300 V.



Obrázek 4.34 Rozložení Jouleových ztrát v modelu pro napětí 1000 V.

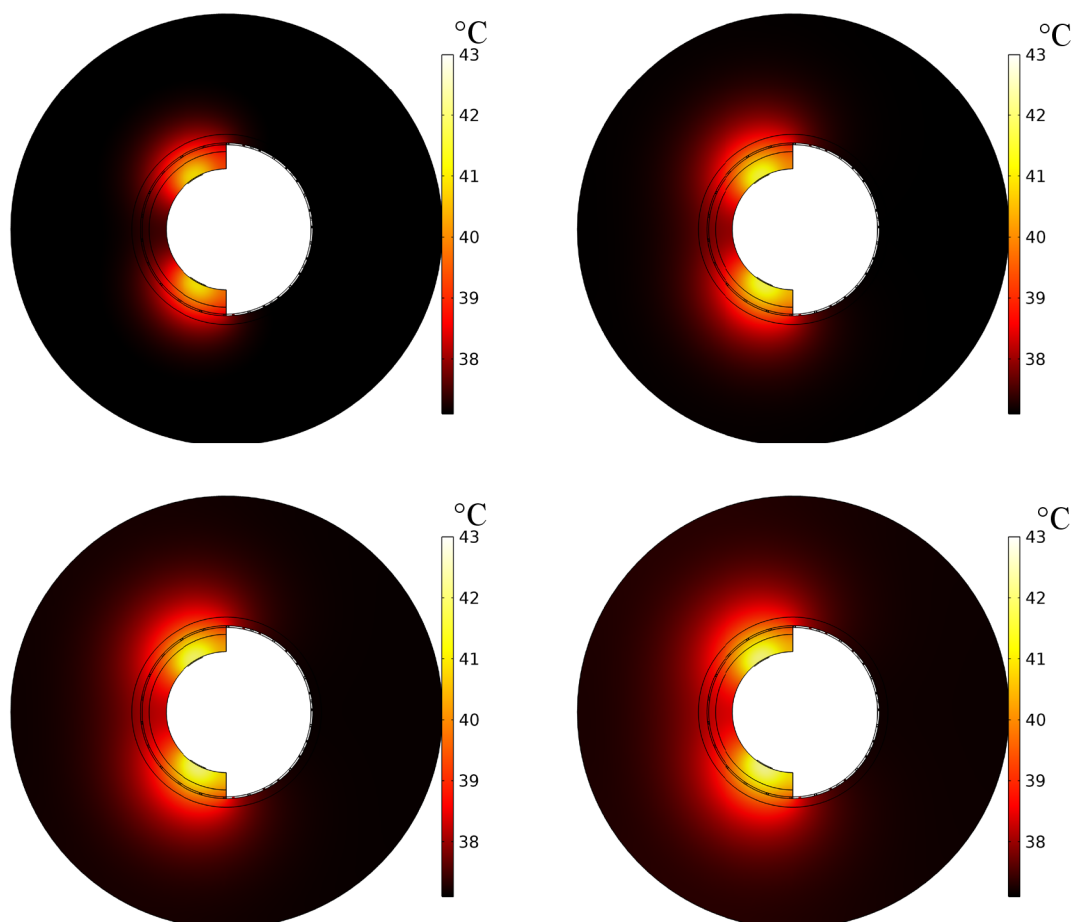


Obrázek 4.35 Rozložení Jouleových ztrát v modelu pro napětí 650 V.

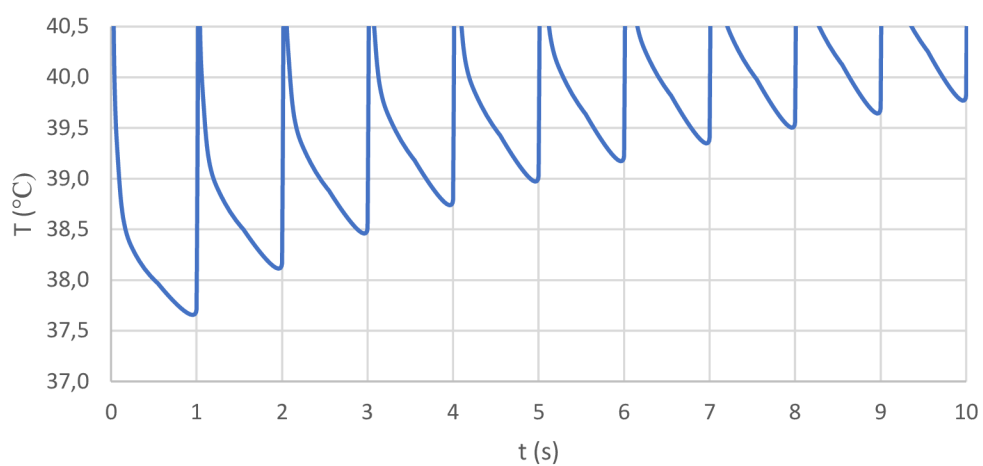


Obrázek 4.36 Rozložení Jouleových ztrát v modelu pro napětí 300 V.

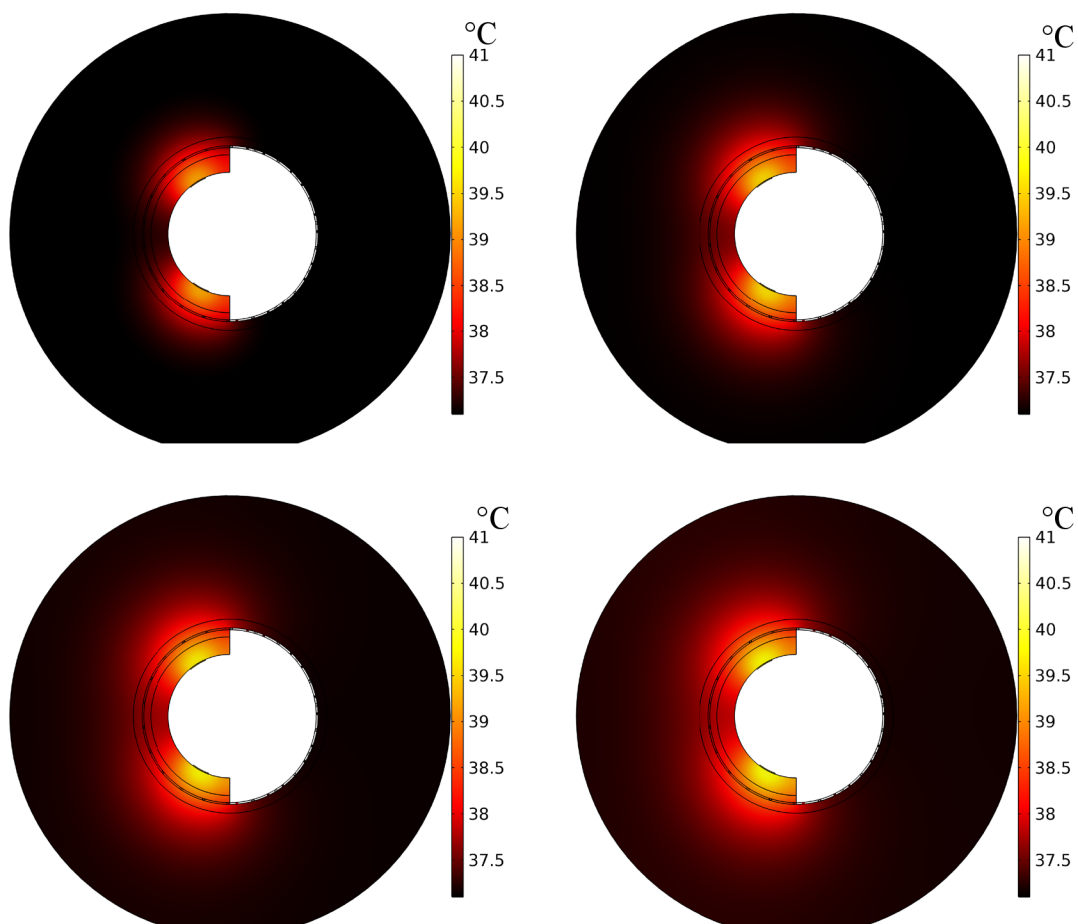
Na základě Jouleových ztrát bylo za použití rovnice (3.6) vypočteno šíření tepla v modelech. Ta jsou zobrazena na obrázcích 4.37, 4.39, 4.41 a 4.43 v časech 25 s, 50 s, 75 s a 100 s. Na obrázcích 4.38, 4.40, 4.42 a 4.44 je zobrazen vývoj maximální teploty v prvních deseti pulzech. Teplota exponenciálně roste, dokud se neustálí pro napětí 1300 V na teplotě 42,6 °C, pro napětí 1000 V na teplotě 39,55 °C, pro napětí 650 V na teplotě 38,9 °C a pro napětí 300 V na teplotě 37,38 °C. Ani v jednom případě, by nemělo dojít k tepelnému poškození tkáně.



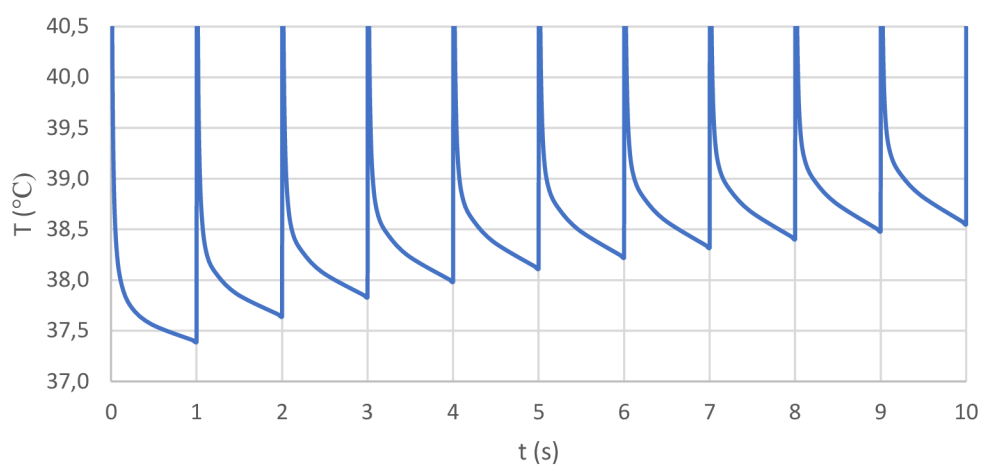
Obrázek 4.37 Vývoj teploty v modelu v časech 25 s, 50 s, 75 s a 100 s při napětí 1300 V.



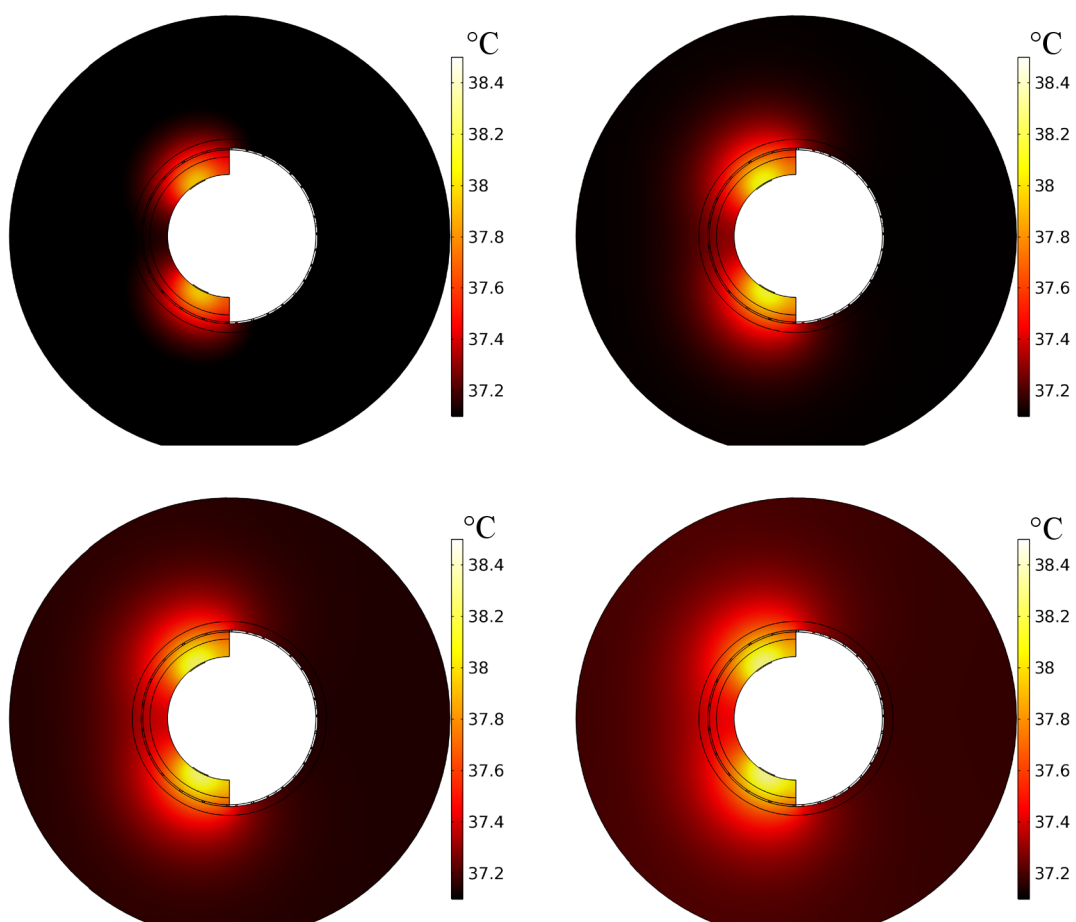
Obrázek 4.38 Vývoj teploty v prvních deseti pulzech v modelu pro napětí 1300 V.



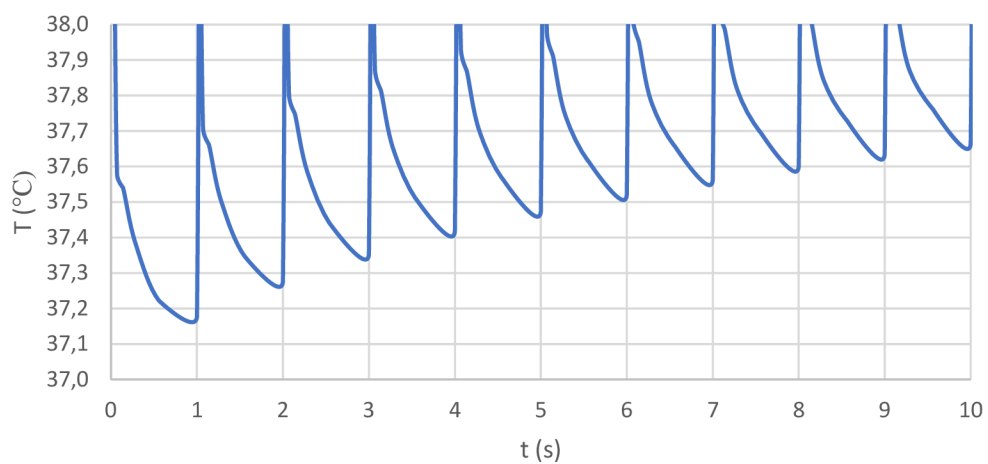
Obrázek 4.39 Vývoj teploty v modelu v časech 25 s, 50 s, 75 s a 100 s při napětí 1000 V.



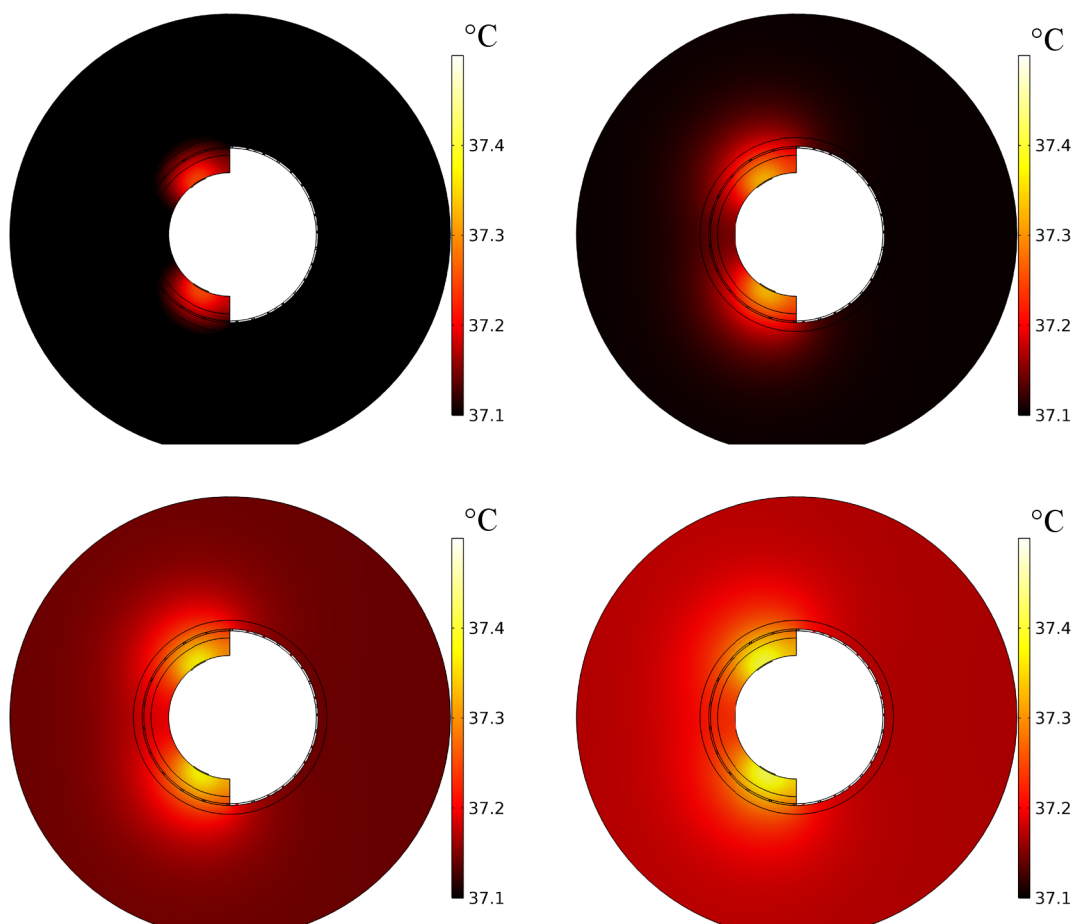
Obrázek 4.40 Vývoj teploty v prvních deseti pulzech v modelu pro napětí 1000 V.



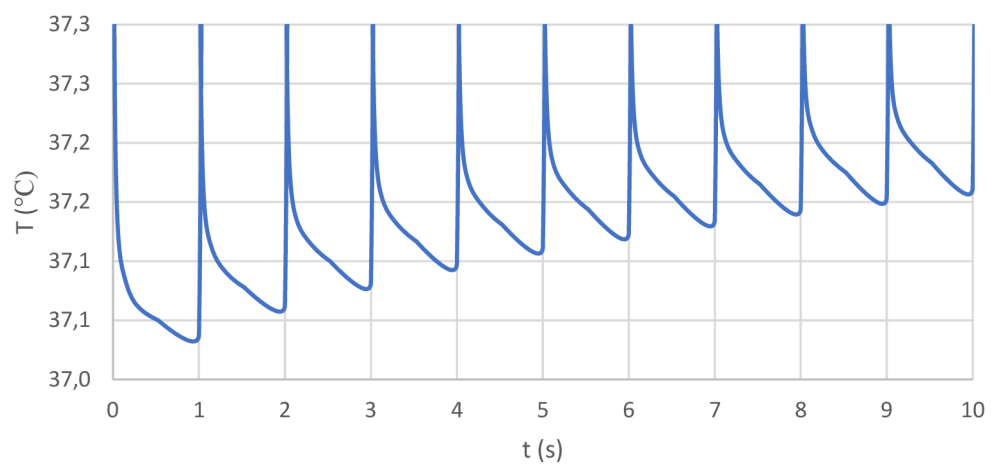
Obrázek 4.41 Vývoj teploty v modelu v časech 25 s, 50 s, 75 s a 100 s při napětí 650 V.



Obrázek 4.42 Vývoj teploty v prvních deseti pulzech v modelu pro napětí 650 V.



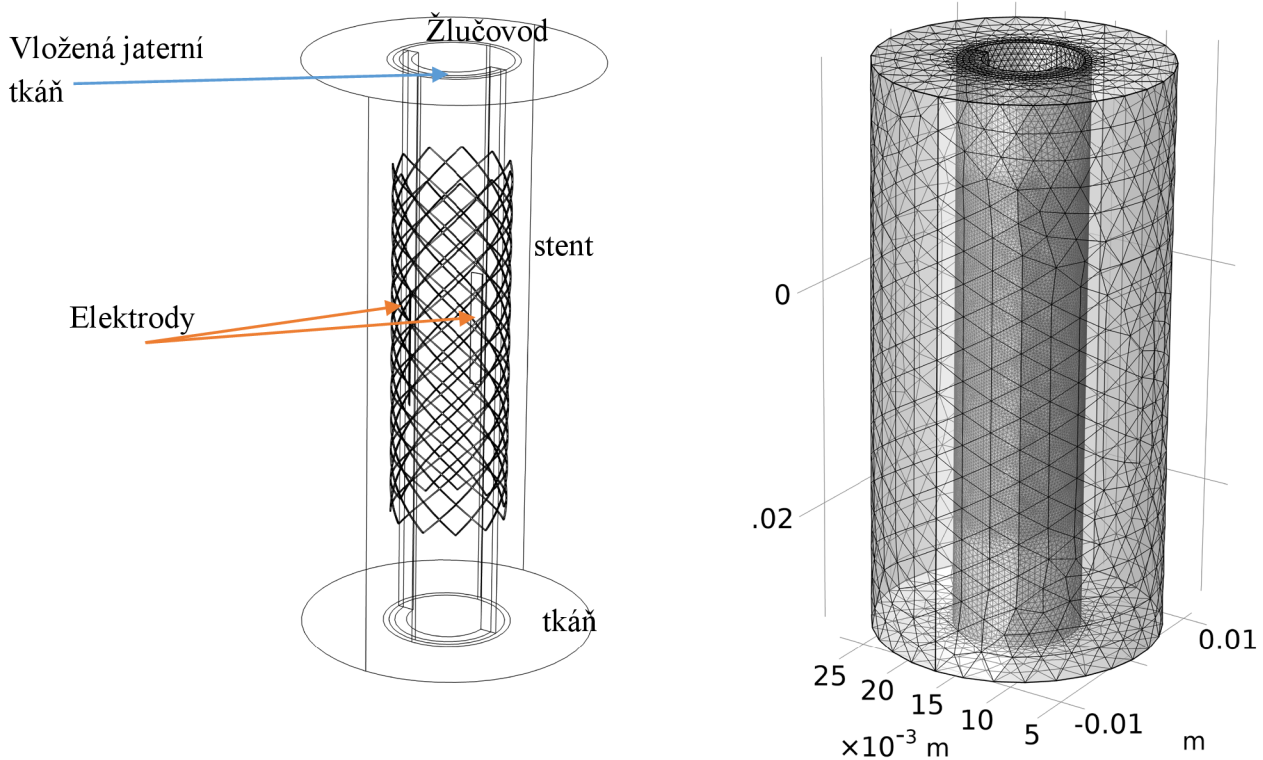
Obrázek 4.43 Vývoj teploty v modelu v časech 25 s, 50 s, 75 s a 100 s při napětí 300 V.



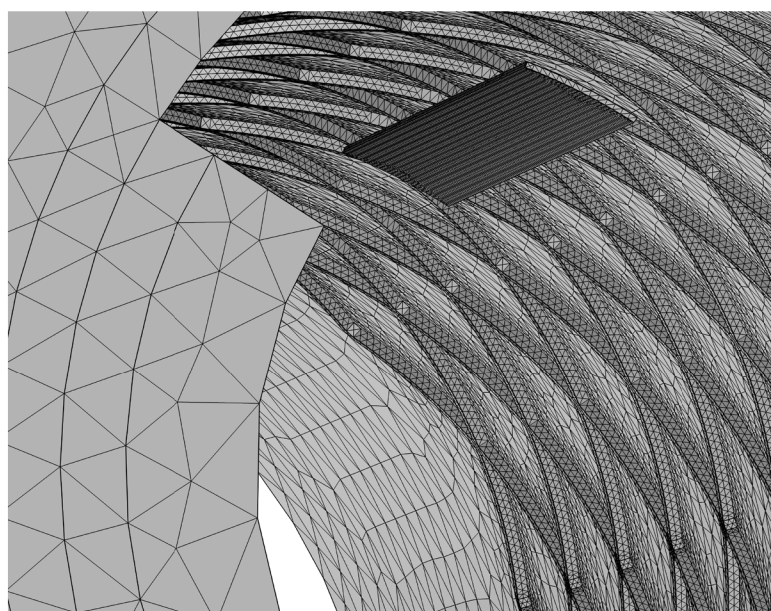
Obrázek 4.44 Vývoj teploty v prvních deseti pulzech v modelu pro napětí 300 V.

4.4 Simulace elektroporace při řešení okluze stentu - scénář B

Model na obrázku 4.45 vznikl na základě scénáře B, viz obrázek 4.2. V lumenu žlučovodu se nachází nitinolový stent a vložená jaterní tkáň, která simuluje vrůstající tkáň. Jedna elektroda balónkového katetru je v kontaktu s vrůstající tkání, zatímco druhá se dotýká stentu. Na elektrody balónkového katetru je aplikováno napětí (1300 V, 1000 V, 650 V a 300 V) skrze okrajové podmínky. Výsledná síť na obrázku 4.45 a 4.46 má celkově 2043620 elementů. V oblasti stentu je síť jemnější kvůli jeho rozměrům. Nejdříve byla provedena stacionární analýza pro elektrický model. Následně byla vypočtena tranzientní tepelná analýza pro 100 pulzů o délce 100 μ s. Jak již bylo řečeno Comsol využívá adaptivní krokování simulace. Nastavený krok byl 0,5 s. Vždy po aplikaci pulzu, kdy roste teplota nejstrměji je krok malý, a jak je tkáň ochlazována krok se prodlužuje.



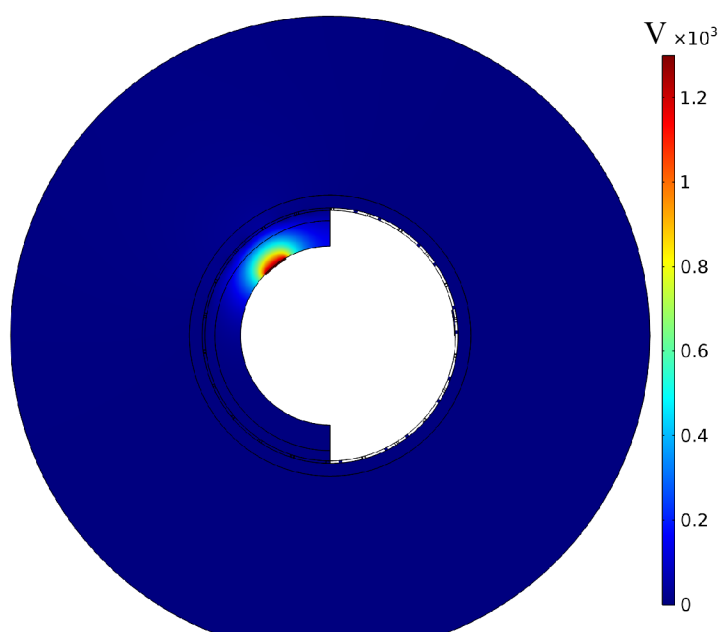
Obrázek 4.45 Model jaterního bloku s elektrodami s vloženým stentem a výsledná síť.



Obrázek 4.46 Detail sítě v okolí kontaktu elektrody a stentu.

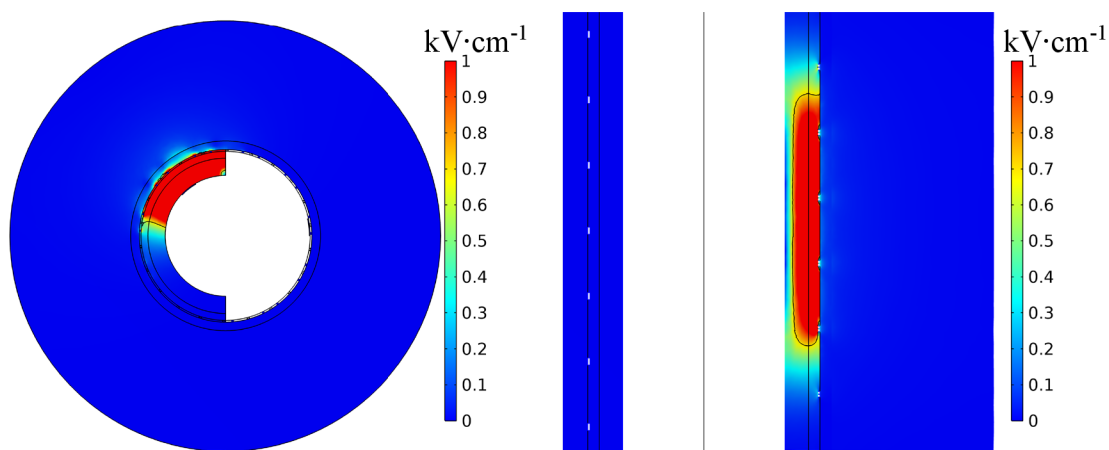
4.4.1 Výsledky simulací

V rámci simulací bylo analyzováno rozložení napětí, rozložení intenzity elektrického pole, Jouleovy ztráty a rozložení teploty v modelu. Na obrázku 4.47 je zobrazeno rozložení potenciálu v modelu pro napětí 1300 V. Na jeho základě byla vypočtena distribuce intenzity elektrického pole.

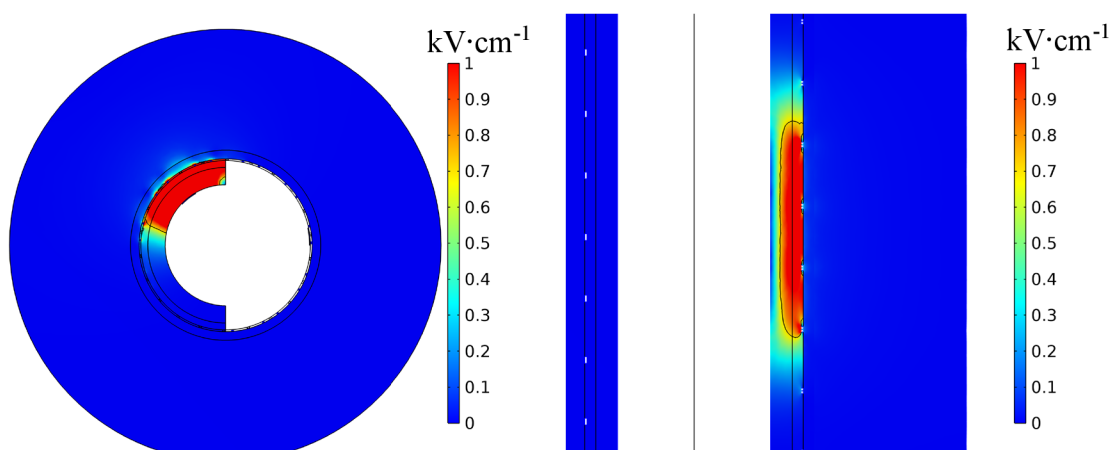


Obrázek 4.47 Rozložení potenciálu v modelu pro 1300 V.

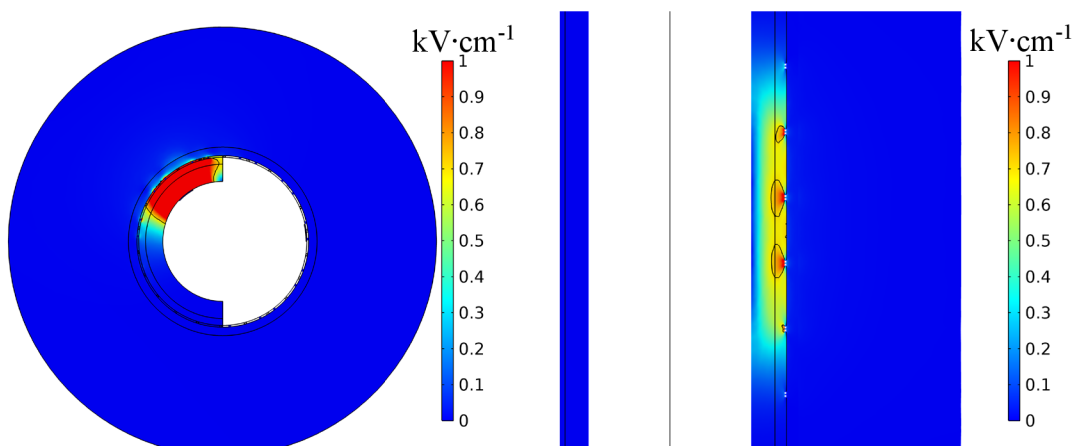
Na obrázcích 4.48 až 4.51 je zobrazeno rozložení intenzity elektrického pole v modelech pro různá napětí. Izokontury označují plochu, ve které je intenzita elektrického pole vyšší než $700 \text{ V}\cdot\text{cm}^{-1}$ a tudíž by v ní mělo dojít k nevratné elektroporaci. Oproti předchozímu modelu je jedna elektroda katetru v kontaktu s mřížkou stentu, což v podstatě dělá ze stentu aktivní elektrodu. To vede k nižší impedanci a vyšším ztrátám a vyššímu oteplení tkáně. Zároveň je intenzita elektrického pole soustředěna jen mezi elektrodou v kontaktu s vloženou tkání a stentem. Tato skutečnost vede k menšímu objemu ablované tkáně než u scénáře A.



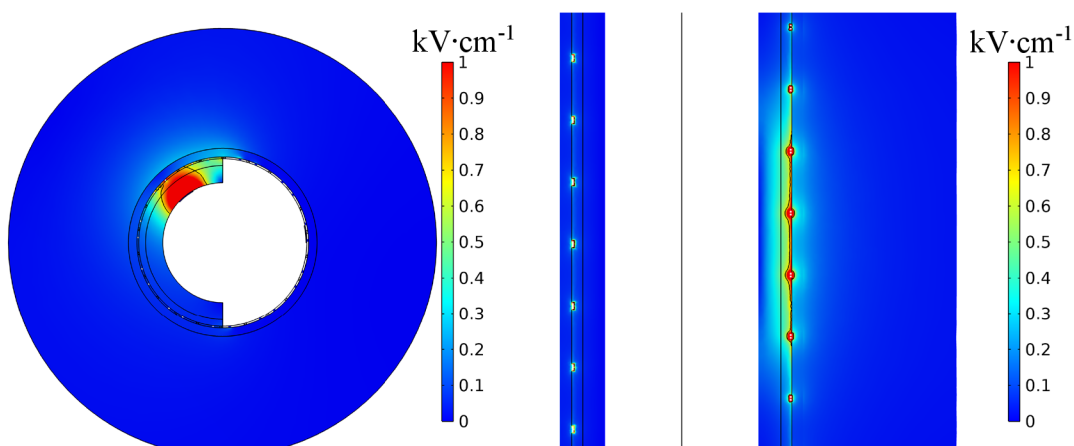
Obrázek 4.48 Rozložení intenzity elektrického pole v modelu pro napětí 1300 V.



Obrázek 4.49 Rozložení intenzity elektrického pole v modelu pro napětí 1000 V.

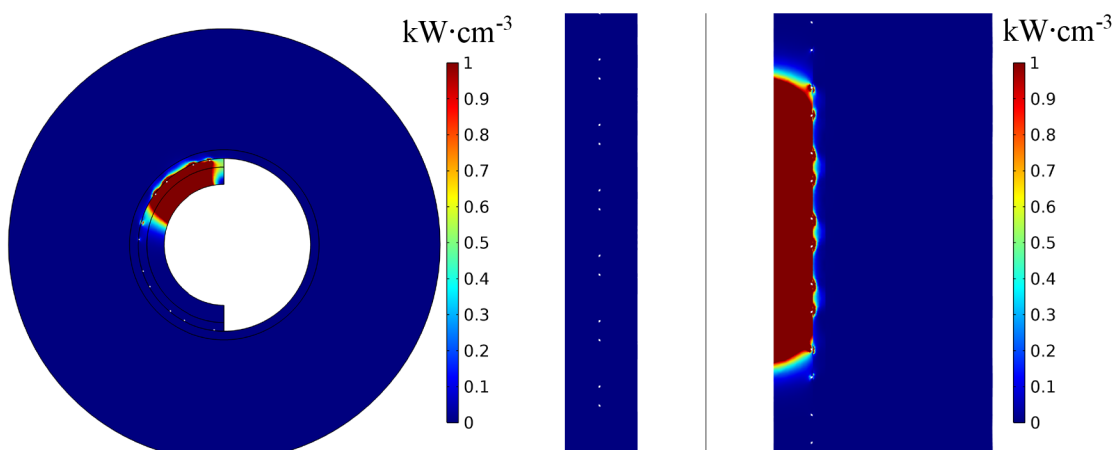


Obrázek 4.50 Rozložení intenzity elektrického pole v modelu pro napětí 650 V.

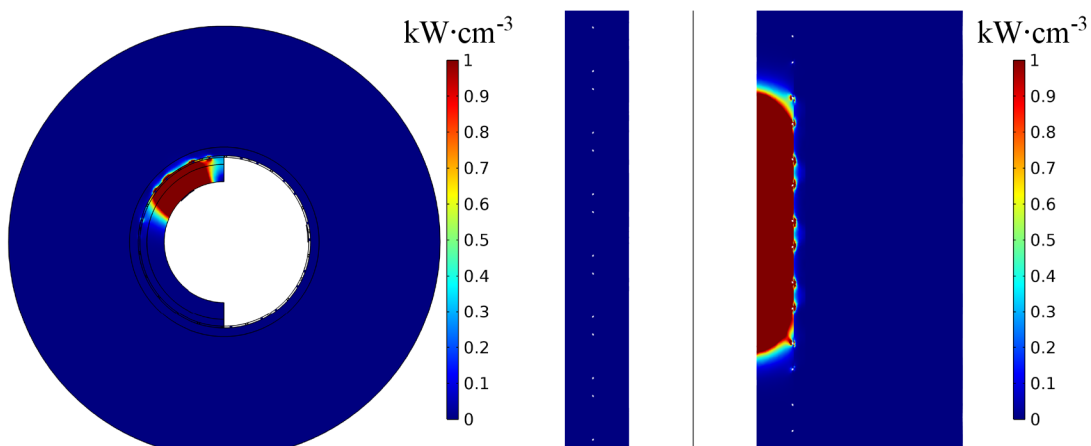


Obrázek 4.51 Rozložení intenzity elektrického pole v modelu pro napětí 300 V.

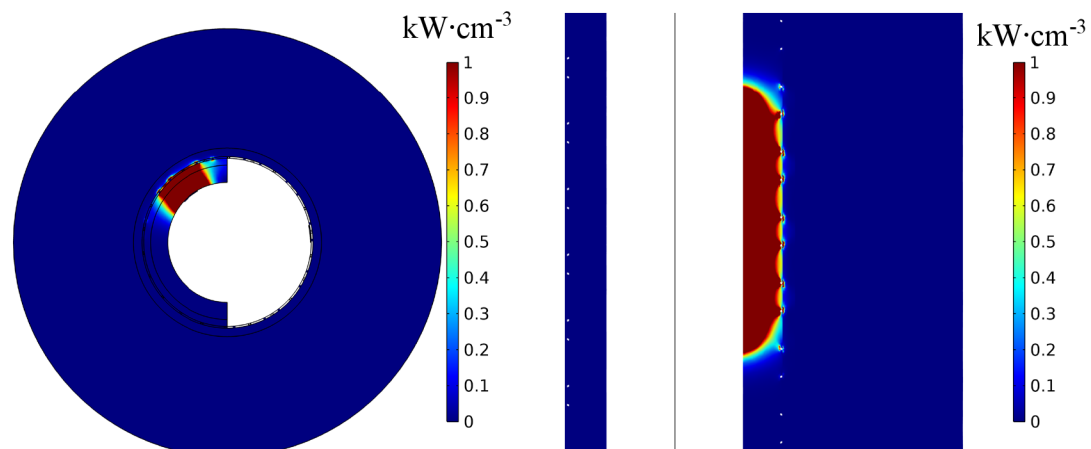
Na obrázcích 4.52 až 4.55 jsou znázorněny Jouleovy ztráty. Tyto ztráty vznikají průchodem elektrického proudu, který se uzavírá mezi elektrodou vloženou jaterní tkáni a stentem. Tím pádem nejvyšší ztráty jsou mezi elektrodou a stentem. Což vede k nejvyššímu zahřívání tkáně v oblasti elektrody, která je v kontaktu s tkání. Tyto ztráty jsou v Comsolu spojeny s matematickým modulem events, který dodává tyto ztráty do tranzientní teplotní analýzy ve 100 μ s pulzech s frekvencí 1 Hz.



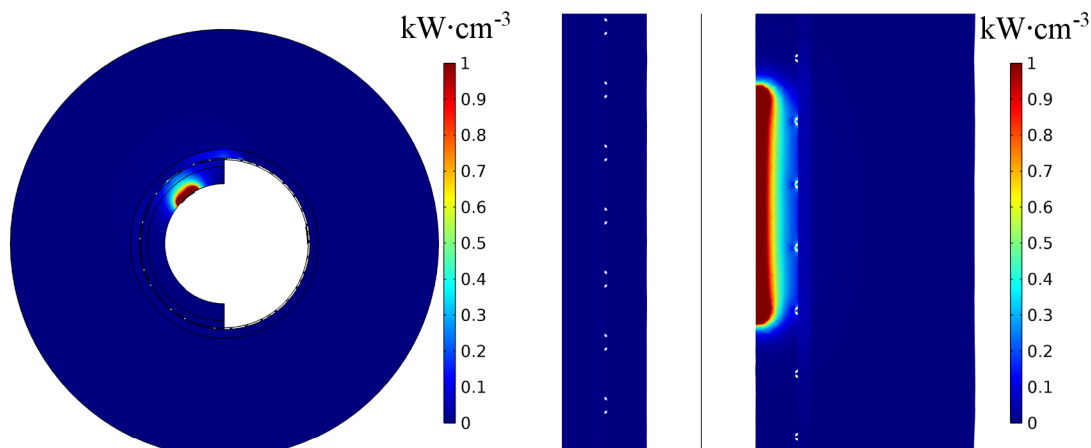
Obrázek 4.52 Rozložení Jouleových ztrát v modelu pro napětí 1300 V.



Obrázek 4.53 Rozložení Jouleových ztrát v modelu pro napětí 1000 V.

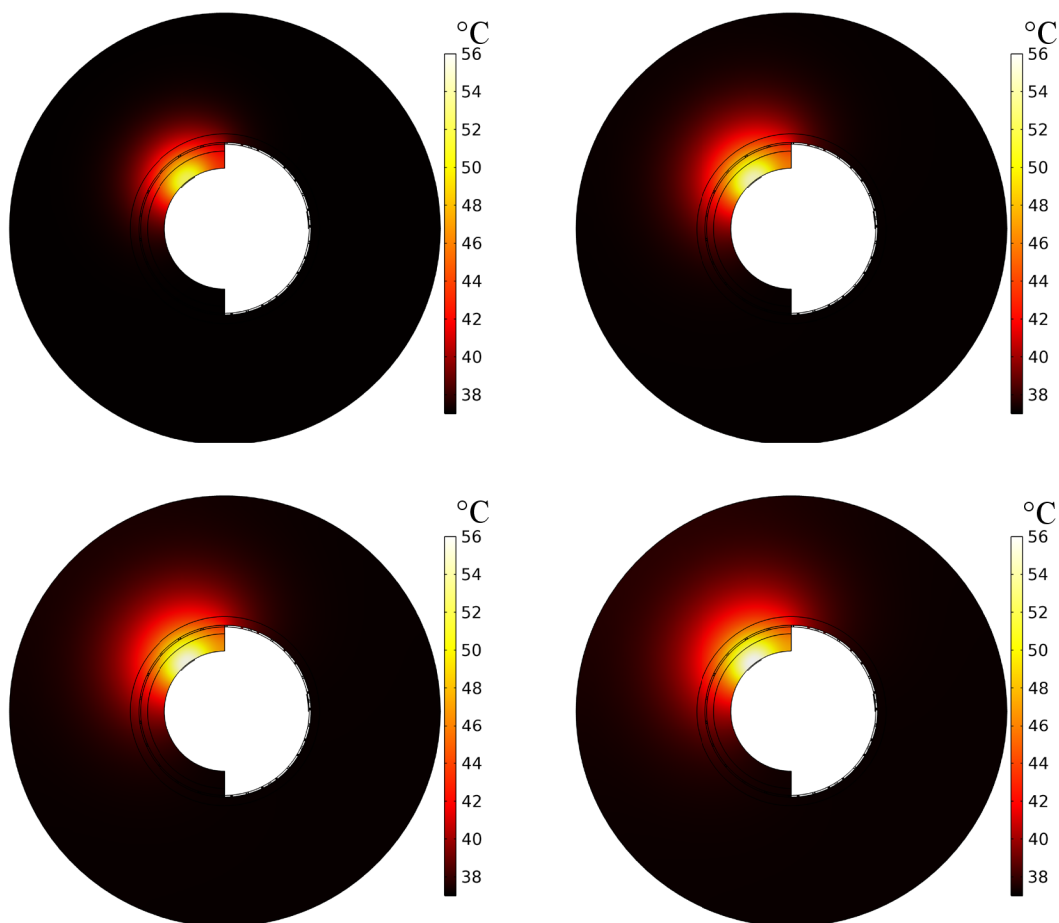


Obrázek 4.54 Rozložení Jouleových ztrát v modelu pro napětí 650 V.

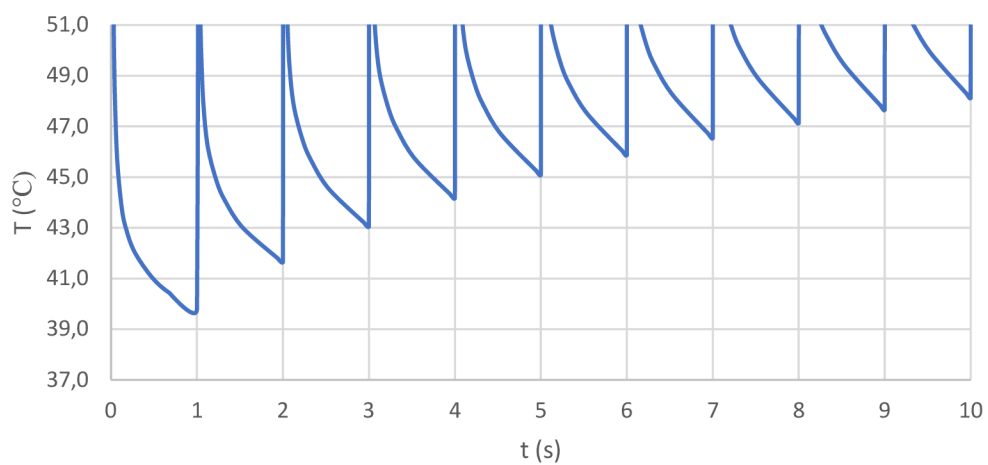


Obrázek 4.55 Rozložení Jouleových ztrát v modelu pro napětí 300 V.

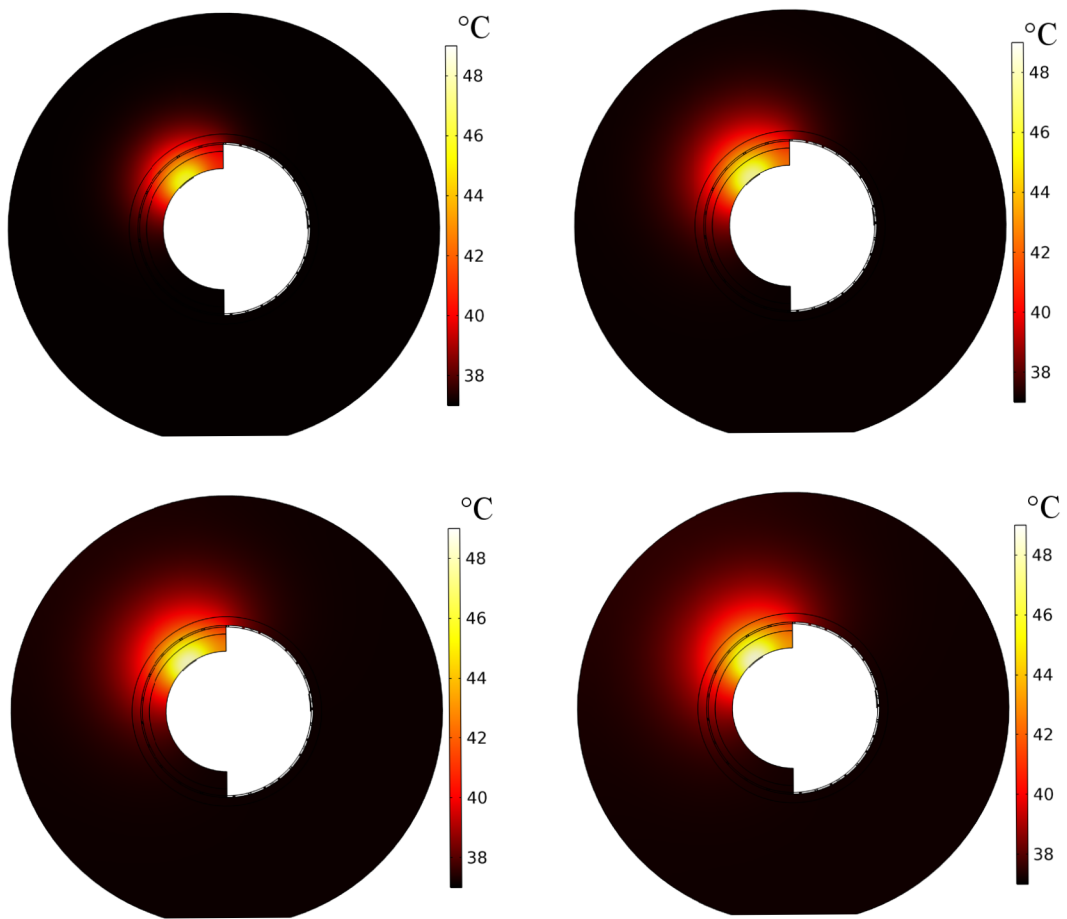
Na základě Jouleových ztrát bylo za použití rovnice (3.6) vypočteno šíření tepla v modelech. Ta jsou zobrazena na obrázcích 4.56, 4.58, 4.60 a 4.62 v časech 25 s, 50 s, 75 s a 100 s. Na obrázcích 4.57, 4.59, 4.61 a 4.63 je zobrazen vývoj maximální teploty v prvních deseti pulzech. Teplota exponenciálně roste, dokud se neustálí pro napětí 1300 V na teplotě 56,07 °C, pro napětí 1000 V na teplotě 48,313 °C, pro napětí 650 V na teplotě 41,5 °C a pro napětí 300 V na teplotě 37,81 °C. V případě pulzů o amplitudě 1300 V je překročena teplota 50 °C, což by mohlo vést k tepelnému poškození tkáně. V ostatních případech by nemělo dojít k teplotnímu poškození. Pro všechny nastavení by mělo dojít k nevratné elektroporaci.



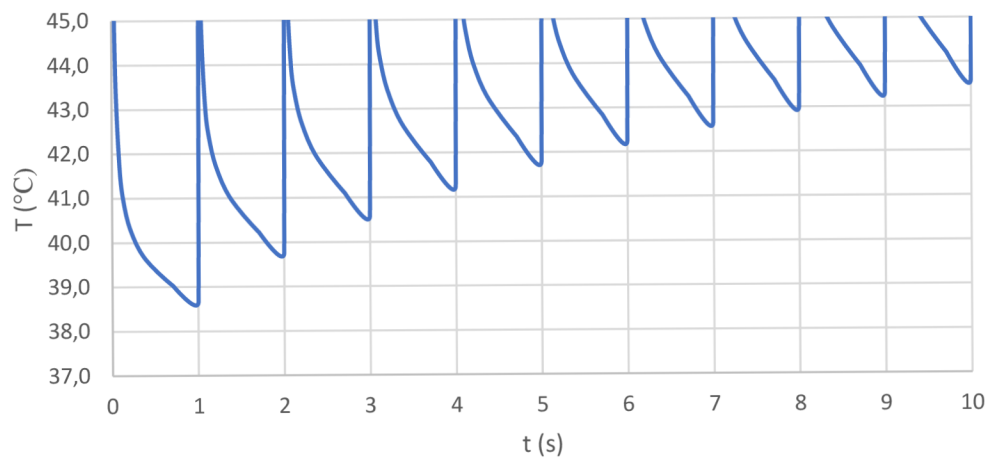
Obrázek 4.56 Vývoj teploty v modelu v časech 25 s, 50 s, 75 s a 100 s při napětí 1300 V.



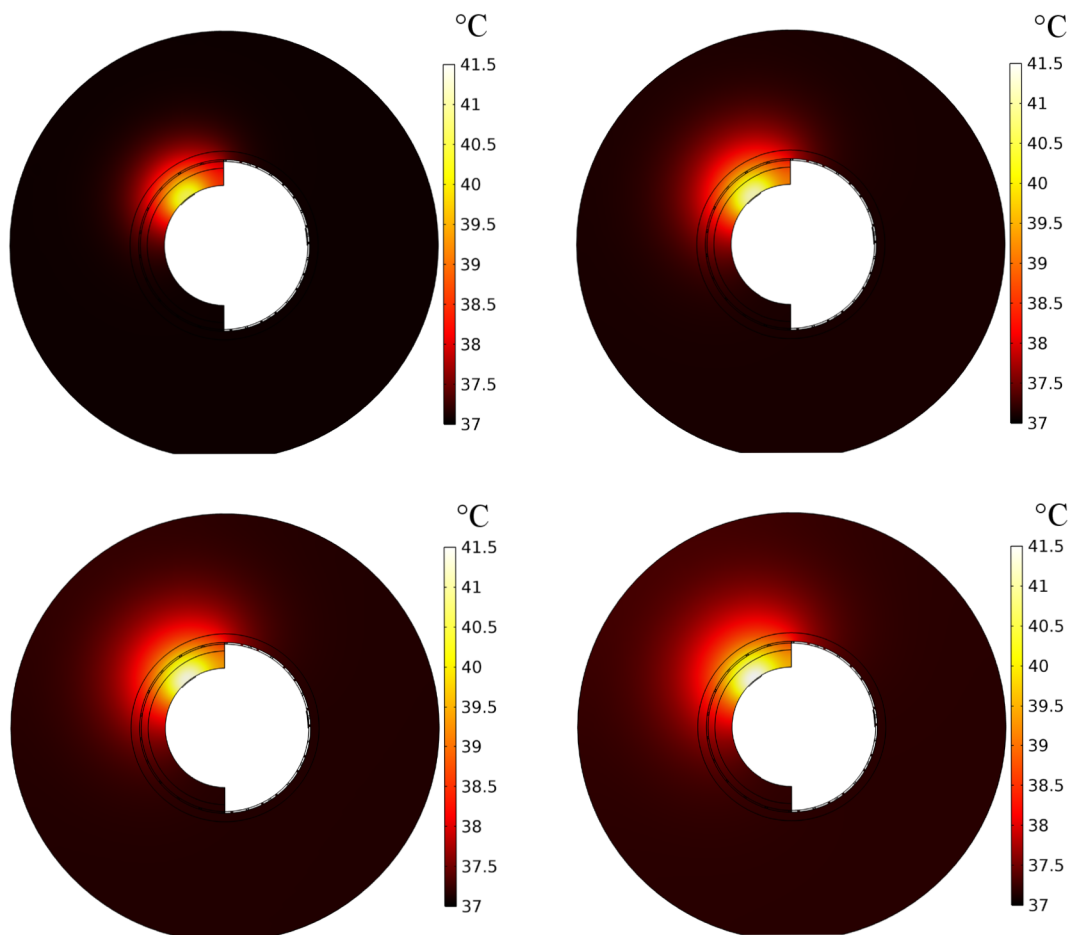
Obrázek 4.57 Vývoj teploty v prvních deseti pulzech v modelu pro napětí 1300 V.



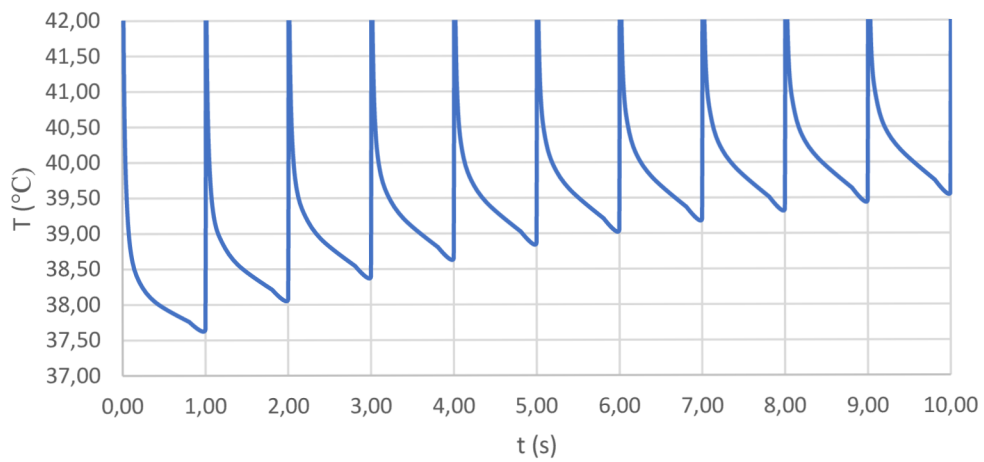
Obrázek 4.58 Vývoj teploty v modelu v časech 25 s, 50 s, 75 s a 100 s při napětí 1000 V.



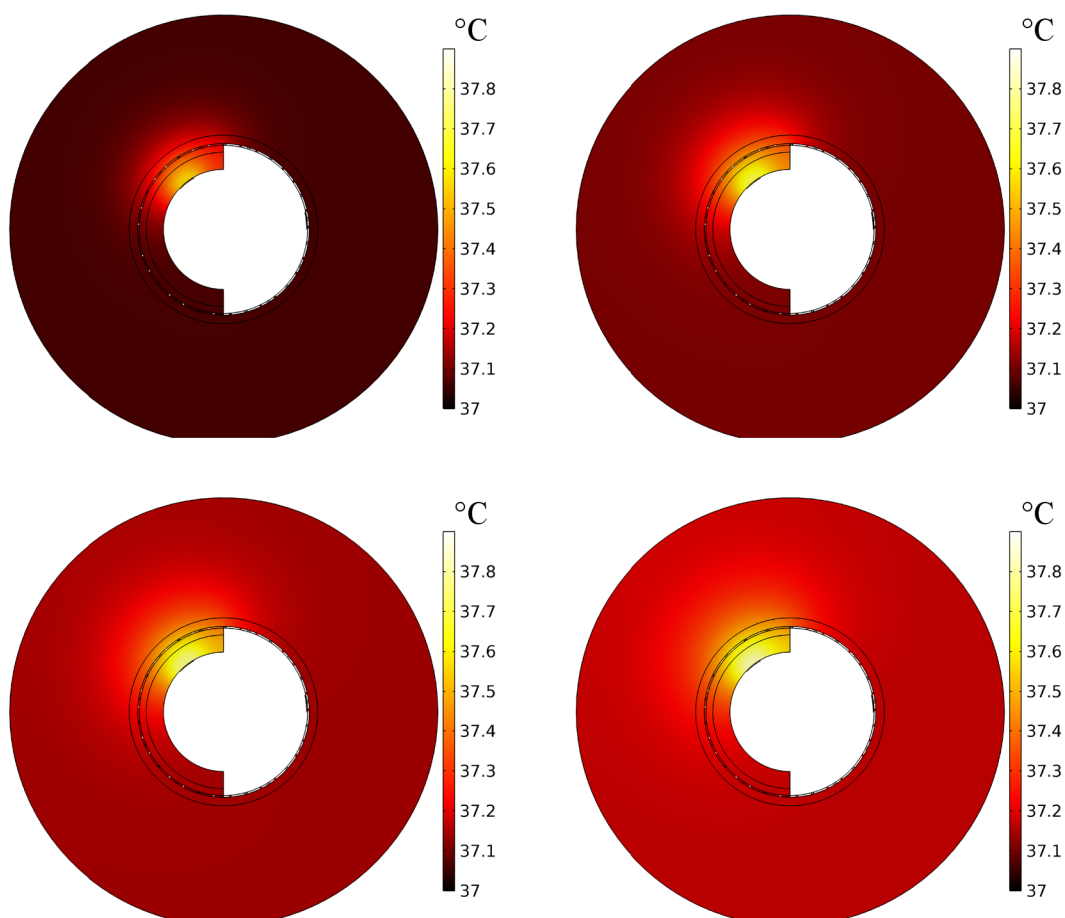
Obrázek 4.59 Vývoj teploty v prvních deseti pulzech v modelu pro napětí 1000 V.



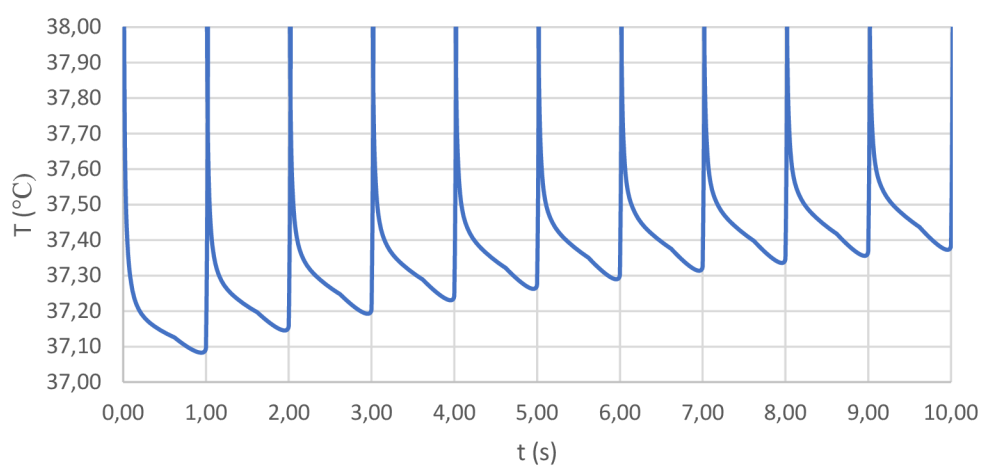
Obrázek 4.60 Vývoj teploty v modelu v časech 25 s, 50 s, 75 s a 100 s při napětí 650 V.



Obrázek 4.61 Vývoj teploty v prvních deseti pulzech v modelu pro napětí 650 V.



Obrázek 4.62 Vývoj teploty v modelu v časech 25 s, 50 s, 75 s a 100 s při napětí 300 V.



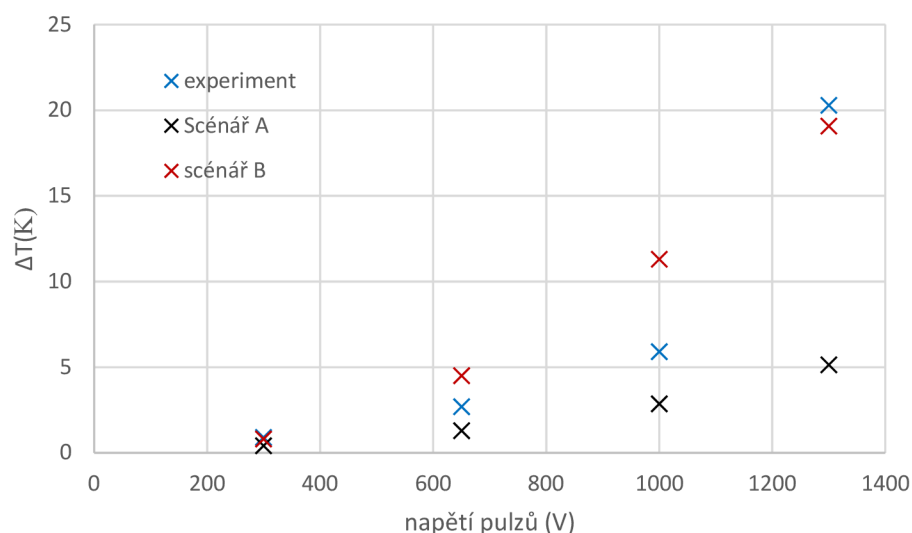
Obrázek 4.63 Vývoj teploty v prvních deseti pulzech v modelu pro napětí 300 V.

5. POROVNÁNÍ VÝSLEDKŮ SIMULACÍ A EXPERIMENTŮ

Porovnat výsledky experimentů a simulací je složité. V obou případech se jedná o předběžná data a je potřeba je dále zkoumat. V simulacích jsou přesně dané parametry a podmínky, zatímco během experimentů se tyto parametry mohou měnit. Ať už velikost vložené tkáně, rozdílné vodivosti oproti simulacím, nebo nedokonalý kontakt elektrody s tkání.

Nejllepší by bylo porovnat dosažené maximální teploty po dokončení IRE. To však není možné. Sledování změny teploty pro experimenty *in vivo* je technicky náročné, a proto byly ve studii [34] změny teplot pozorovány jen pro *ex vivo* experimenty při pokojové teplotě $21,9 \pm 0,9$ °C. Pro scénáře A i B byly změny teplot téměř identické. Pro napětí 300 V byla změna teploty 0,9 K, pro napětí 650 V byla změna teploty 2,7 K, pro napětí 1000 V byla změna teploty 5,9 K. Drastický nárůst teploty byl pozorován pro napětí 1300 V a to 20,3 K. Lze předpokládat, že oteplení při *in vivo* pokusech bude menší než při *ex vivo*, protože tkáň je ochlazována perfuzí krve.

Maximální dosažené teploty během simulací, viz obrázek 5.1 jsou pro scénáře A a B rozdílné. V případě, kdy byla jedna elektroda v kontaktu se stentem dochází k mnohem vyššímu oteplení než v případě, kdy jsou obě elektrody v kontaktu jen s vloženou tkání. Maximální oteplení pro scénář A a napětí 1300 V bylo 5,14 K, pro napětí 1000 V 2,87 K, pro napětí 650 V 1,3 K a pro napětí 300 V 0,41 K. Maximální oteplení pro scénář B a napětí 1300 V bylo 19,07 K, pro napětí 1000 V 11,313 K, pro napětí 650 V 4,5 K a pro napětí 300 V 0,81 K.



Obrázek 5.1 Oteplení pro různé amplitudy napětí.

Další možný způsob, jak porovnat výsledky mohou být změny v tkáni, které nastávají po aplikaci IRE. Pro všechny vzorky bylo provedeno histologické vyšetření, aby mohl být vyhodnocen rozsah změn, zánětu či mikroskopického krvácení. Kvůli specifickým nehomogenitám v tomto prostředí a výslednému nepravidelnému vzhledu tkáňových změn při nižších napětích, byly vyhodnoceny semikvantitativně v rozsahu 0-4 (0 – žádná léze, 1 – léze je méně než v 5 % objemu vzorku, 2 - léze je přítomna v 5–25 % vzorku, 3 – léze je přítomna v 25–50 % objemu vzorku a 4 – léze je obsažena ve více než 50 % objemu vzorku).

U každého výsledku byl proveden objemový integrál s podmínkou velikosti intenzity elektrického pole. Takže byl určen objem tkáně, ve které byla dosažena intenzita elektrického pole vyšší než $0,7 \text{ kV}\cdot\text{cm}^{-1}$ a tudíž by v ní mělo dojít k nevratné elektroporaci. Za předpokladu že vložená tkáň je $30 \times 100 \text{ mm}$ bylo určeno procentuální poškození tkáně a porovnáno s výsledky experimentů, viz tabulka 5.1. Pro scénář A byly vypočteny předpokládané změny v tkáni 77 % pro napětí 1300 V, 69 % pro napětí 1000 V, 53 % pro napětí 650 V a 20 % pro napětí 300 V. Pro scénář B bylo vypočteno poškození tkáně 53 % pro napětí 1300 V, 49 % pro napětí 1000 V, 40 % pro napětí 650 V a 20 % pro napětí 300 V.

Tabulka 5.1 Výsledky histologických vyšetření vzorků a simulací vzhledem k různým scénářům a napětí IRE.

Napětí	Experiment		Simulace	
	Scénář A	Scénář B	Scénář A	Scénář B
300 V	Netestováno	0-1	2	2
650 V	1-2	2-4	4	3
1000 V	2-4	Ukončení experimentu po 30 a 70 s, 1-2	4	3
1300 V	Netestováno	netestováno	4	4

6. NÁVRH VHODNÉHO POSTUPU PŘI LÉČBĚ OKLUZE STENTU

Při léčbě zablokovaného, či částečně zablokovaného stentu je zásadní umístění balónkového katetru vůči vrůstající tkáni. Aby bylo možné provést IRE bezpečně, musí být minimálně jedna elektroda v kontaktu s tkání. Toho lze docílit pomocí krátké série pulzů o nízkém napětí, která určí impedanci celé smyčky a tím pádem i umístění elektrod vůči tkáni.

Vzhledem k velikosti účinku elektroporace v přítomnosti kovového stentu je nutné k destrukci tkáně provést proceduru po celém obvodu několikrát a vždy pootočit katetr.

Jakmile je určena poloha elektrod vůči vrůstající tkáni, je možné nastavit vhodné parametry elektroporace. Ty jsou vždy závislé na velikosti vrůstající tkáně a poloze elektrod.

Pokud jsou obě elektrody v kontaktu s vrůstající tkáni, což odpovídá scénáři A, je možné nastavit amplitudu pulzu v plném rozsahu 300 V–1300 V. Jako nejvhodnější se na základě výsledků simulací jeví využití napěťových pulzů o amplitudě 1300 V, nebo 1000 V. V tomto případě by mělo dojít k destrukci tkáně v největším objemu. Maximální dosažené oteplení je 5,14 K a 2,87 K, tudíž by nemělo dojít k tepelnému poškození tkáně.

Jestliže je v kontaktu s vrůstající tkáni jen jedna elektroda a druhá se dotýká stentu, což odpovídá scénáři B, je objem ablované tkáně menší než v předchozím případě a proceduru je potřeba provést vícekrát. Z hlediska největšího objemu zničené tkáně by bylo nejlepší použít napěťové pulzy o amplitudě 1300 V, nebo 1000 V. Ovšem v takovémto případě dle simulací oteplení dosáhne 19,07 K pro napětí 1300 V a 11,313 K pro napětí 1000 V, což může vést k tepelnému poškození tkáně. Proto se jeví jako nejvhodnější při scénáři B využití napěťových pulzů o amplitudě 650 V. Maximální oteplení je pro amplitudu 650 V 4,5 K. A nemělo by dojít k tepelnému poškození tkáně.

Vzhledem k tomu, že v praxi bude třeba provést elektroporaci několikrát, a tato procedura může kombinovat různé scénáře kontaktu elektrod s vrůstající tkáni a stentem, jeví se jako vhodné volit nastavení amplitudy pulzů mezi 650 V-1000 V. Tento proces vyžaduje další zkoumání.

ZÁVĚR

Cílem práce bylo seznámit se s fenoménem elektroporace a zjistit pomocí simulací MKP, zdali je možné jej využít k řešení okluze stentu. Druhá kapitola byla věnována okluzi stentu a současným postupům, které se využívají při jejím řešení. Ve třetí kapitole byly popsány vybrané postupy pro simulování elektroporace, které sloužily jako inspirace k vlastním simulacím. Ve čtvrté kapitole na základě reálného experimentu vznikly tři modely s různým nastavením elektrod, stentu a vložené tkáně.

Bylo provedeno celkem dvanáct simulací na třech různých modelech za účelem zjištění celkového oteplení tkáně a rozsahu IRE z pohledu různých amplitud napětí (300 V, 650 V, 1000 V a 1300 V). Tyto výsledky by měly sloužit k vhodnému nastavení bezpečného elektroporačního procesu pro léčbu okluze stentu.

Porovnáním výsledků simulací bez stentu a se stentem lze předpokládat, že se stent chová jako ochranné zařízení (na principu Faradayovi klece) a omezuje šíření intenzity elektrického pole jen mezi balónkový katetr a elektrody v oblasti nežádoucí tkáně. Z toho vyplývá, že okolní zdravá tkáň a citlivé struktury nejsou touto metodou ohroženy. Tato strategie je zejména výhodná v oblastech s komplikovaným přístupem a velkým výskytem cév, nervů a dalších citlivých struktur.

Na základě výsledků tranzientní tepelné analýzy byly určeny maximální dosažené teploty v modelech pro různé geometrické konfigurace katetru vůči vložené tkáni. V případě, že se obě elektrody katetru dotýkají vložené tkáně (scénář A) je možné použít napěťové pulzy v plném rozsahu 300–1300 V. V případě, že se jedna elektroda dotýká vložené tkáně a druhá stentu (scénář B) je možné použít napětí v rozsahu 300–1000 V. Pokud je proces potřeba opakovat vícekrát, je vhodné volit nižší napětí z důvodu tepelného namáhání tkáně.

Výsledky simulací jsou idealizované, jelikož nebyly brány v úvahu některé závislosti parametrů na teplotě, intenzitě elektrického pole a nehomogenita tkáně. Dále nebyly známy přesné parametry stentu.

Práce slouží jako základ následujícího výzkumu terapie okluze stentu. Mělo by dojít ke zpřesnění hodnot materiálových konstant použitých při simulacích, zkoumání vlivu různých spínání elektrod, délky pulzu nebo použití různých typů stentů.

LITERATURA

- [1] RUBINSKY, Boris. *Irreversible Electroporation*. 1. Berlin: Springer-Verlag, 2010. ISBN 978-3-642-05419-8.
- [2] Hjouj, M., Last, D., Guez, D., Daniels, D., Sharabi, S., Lavee, J., Rubinsky, B., & Mardor, Y. (2012). MRI study on reversible and irreversible electroporation induced blood brain barrier disruption. *PloS one*, 7(8), e42817. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042817>
- [3] Larkin, J. O., Collins, C. G., Aarons, S., Tangney, M., Whelan, M., O'Reily, S., Breathnach, O., Soden, D. M., & O'Sullivan, G. C. (2007). Electrochemotherapy: aspects of preclinical development and early clinical experience. *Annals of surgery*, 245(3), 469–479. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000250419.36053.33>
- [4] CHANG, Donald, Bruce CHASSY, James SANDERS a Arthur SOWERS. *Guide to Electroporation and Electroconfusion*. San Diego: Academic Press, 1992. ISBN 0-12-168040-1.
- [5] Pancreatic and biliary stents. *GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY*. 2013, 77(3), 319-327. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.gie.2012.09.026>
- [6] Seitz, U., Goenka, M.K., Bohnacker, S. *et al.* Endoscopic biliary stenting: Plastic stent or expandable metallic stent?. *J Hep Bil Pancr Surg* 4, 24–30 (1997). <https://doi.org/10.1007/BF01211340>
- [7] RIDTITID, Wiriaporn a Rungsun RERKNIMITR. Management of an occluded biliary metallic stent. *World J Gastrointest Endosc*. 2012, 4(5), 157-161. Dostupné z: doi:10.4253/wjge.v4.i5.157
- [8] Bueno JT, Gerdes H, Kurtz RC. Endoscopic management of occluded biliary Wallstents: a cancer center experience. *Gastrointest Endosc*. 2003 Dec;58(6):879-84. doi: 10.1016/s0016-5107(03)02309-5. PMID: 14652557.
- [9] Rogart JN, Boghos A, Rossi F, Al-Hashem H, Siddiqui UD, Jamidar P, Aslanian H. Analysis of endoscopic management of occluded metal biliary stents at a single tertiary care center. *Gastrointest Endosc*. 2008 Oct;68(4):676-82. doi: 10.1016/j.gie.2008.03.1064. Epub 2008 Jun 17. PMID: 18561919.
- [10] Tham TC, Carr-Locke DL, Vandervoort J, Wong RC, Lichtenstein DR, Van Dam J, Ruymann F, Chow S, Bosco JJ, Qaseem T, Howell D, Pleskow D, Vannerman W, Libby ED. Management of occluded biliary Wallstents. *Gut*. 1998 May;42(5):703-7. doi: 10.1136/gut.42.5.703. PMID: 9659168; PMCID: PMC1727120.
- [11] Lubner, M. G., Brace, C. L., Hinshaw, J. L., & Lee, F. T., Jr (2010). Microwave tumor ablation: mechanism of action, clinical results, and devices. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*, 21(8 Suppl), S192–S203. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2010.04.007>

- [12] SIMON, Caroline J., Damian E. DEPUY a William W. MAYO-SMITH. Microwave Ablation: Principles and Applications. *RadioGraphics*. 2005, (25), 69-83. Dostupné z: doi:10.1148/rg.25si055501
- [13] MUDR. ANDRAŠINA, Tomáš. *Endoluminalní radiofrekvenční ablace žlučových cest*. Brno, 2013. Disertační práce. Masarykova univerzita. Vedoucí práce Prof. MUDr. Válek Vlastimil, CSc. MBA.
- [14] DAVALOS, R.V., L.M. MIR a B. RUBINSKY. Tissue Ablation with Irreversible Electroporation. *Annals of Biomedical Engineering*. 2005, **33**(2), 223-231. Dostupné z: doi:10.1007/s10439-005-8981-8
- [15] ŽUPANIČ, Anže a Damijan MIKLAVCIC. ENGLISH EDITION Tissue heating during tumor ablation with irreversible electroporation. *ELEKTROTEHNIŠKI VESTNIK*. 2011, **78**(1-2), 42-47.
- [16] MAOR, Elad a Boris RUBINSKY. Endovascular Nonthermal Irreversible Electroporation: A Finite Element Analysis. *Journal of Biomechanical Engineering*. 2010, **2010**(132), 1-7. Dostupné z: doi:10.1115/1.4001035
- [17] Angioplastiky koronárních cév a implantace stentů. *IKEM* [online]. [cit. 2021-01-04]. Dostupné z: <https://www.ikem.cz/cs/angioplastiky-koronarnich-cev-a-implantace-stentu/a-421/>
- [18] Ureteral Stenting and Nephrostomy. *Radiologyinfo.org* [online]. [cit. 2021-01-04]. Dostupné z: <https://www.radiologyinfo.org/en/info.cfm?pg=ureteralnephro>
- [19] Esophageal Stent Procedure. *John Hopkins medicine* [online]. [cit. 2021-01-04]. Dostupné z: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/treatment-tests-and-therapies/esophageal-stent-procedure>
- [20] NOVOTNÁ, Veronika. *ANALÝZA ELEKTRICKÝCH A TEPELNÝCHJEV U P`RI ELEKTROPORACI*. Brno, 2019. Dizertační práce. Vysoké učení technické. Vedoucí práce Dalibor Červinka.
- [21] VÁLEK, Vlastimil, Zdeněk KALA, Igor KISS a kolektiv. *Maligní ložiskové procesy jater: Diagnostika a léčba včetně minimálně invazivních metod*. 1. Grada Publishing, 2006. ISBN 8024766795.
- [22] CHEN, Minshan, Yaojun ZHANG a Wan Y. LAU. *Radiofrequency Ablation for Small Hepatocellular Carcinoma*. 1. Springer Netherlands, 2006. ISBN 978-94-017-7258-7.
- [23] M. ELLIS, Lee, Steven E. CURLEY a Kenneth K. TANABE. *Radiofrequency Ablation for Cancer Current Indications, Techniques and Outcomes*. 1. Springer, 2003. ISBN 038795564X.
- [24] Burdío, F., Berjano, E. J., Navarro, A., Burdío, J. M., Güemes, A., Grande, L., Sousa, R., Subiró, J., Gonzalez, A., Cruz, I., Castiella, T., Tejero, E., Lozano, R., & de Gregorio, M. A. (2007). RF tumor ablation with internally cooled electrodes and saline infusion: what is the optimal location of the saline infusion?. *Biomedical engineering online*, 6, 30. <https://doi.org/10.1186/1475-925X-6-30>

- [25] Dielectric Properties. *ITIS foundation* [online]. [cit. 2021-01-04]. Dostupné z: <https://itis.swiss/virtual-population/tissue-properties/database/dielectric-properties/>
- [26] D. Rafiroiu, R. V. Ciupa, A. Iancu, A. Lazar, I. Tiseanu and T. Craciunescu, "Numerical analysis of the electric field and temperature changes around carotid stents," *2011 7TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON ADVANCED TOPICS IN ELECTRICAL ENGINEERING (ATEE)*, Bucharest, 2011, pp. 1-4.
- [27] KATSINELOS, Panagiotis, Athanasios BELTSIS, Grigoris CHATZIMAVROUDIS, et al. Endoscopic management of occluded biliary uncovered metal stents: A multicenter experience. *World J Gastrointest Endosc.* 2011, **2011**(17(1)), 98-104. Dostupné z: doi:10.3748/wjg.v17.i1.98
- [28] Niti-S GIOBOR Biliary Stent. *Mediterra* [online]. Nicosia [cit. 2021-5-7]. Dostupné z: <https://www.mediterra.com.cy/product-items/niti-s-giobor-biliary-stent/>
- [29] Material Property Database. *Mit.edu* [online]. Boston [cit. 2021-5-8]. Dostupné z: <http://www.mit.edu/~6.777/matprops/gold.htm>
- [30] I. Lacković, R. Magjarević and D. Miklavčič, "Three-dimensional Finite-element Analysis of Joule Heating in Electrochemotherapy and in vivo Gene Electrotransfer," in *IEEE Transactions on Dielectrics and Electrical Insulation*, vol. 16, no. 5, pp. 1338-1347, October 2009, doi: 10.1109/TDEI.2009.5293947.
- [31] LOPRESTO, V, A ARGENTIERI, R PINTO a M CAVAGNARO. Temperature dependence of thermal properties of ex vivo liver tissue up to ablative methods. *Physics in medicine & biology*. 2019, **64**(10), 2-13. Dostupné z: doi:10.1088/1361-6560/ab1663
- [32] ROHAN, T., T. ANDRASINA, T. JUZA, et al. Experimental model of occluded biliary metal stent recanalization using irreversible electroporation via a tubular catheter. *International Journal of Hyperthermia*. 2021, **38**(1), 394-401. Dostupné z: doi:10.1080/02656736.2021.1875061

SEZNAM SYMBOLŮ A ZKRATEK

Zkratky:

CT	Počítačová tomografie
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
EM	Extracelulární médium
IM	Intracelulární médium
IRE	Ireverzibilní elektroporace
MKP	Metoda konečných prvků
RE	Reverzibilní elektroporace
RF	Radiofrekvenční
RFA	Radiofrekvenční ablace
RNA	Ribonukleová kyselina
SEMS	Samoexpandibilní stent

Symboly:

C_m	kapacita plazmatické membrány	(F)
c_n	měrná tepelná kapacita nitinolu	(J·kg·K ⁻¹)
c_t	měrná tepelná kapacita jaterní tkáně	(J·kg·K ⁻¹)
c_z	měrná tepelná kapacita žlučovodu	(J·kg·K ⁻¹)
D_t	výška jaterní tkáně	(m)
E_a	aktivační energie	(J·mol ⁻¹)
E_{ext}	externí elektrické pole	(V·m ⁻¹)
k_n	tepelná vodivost nitinolu	(W·m ⁻¹ ·K ⁻¹)
k_t	měrná tepelná kapacita jaterní tkáně	(W·m ⁻¹ ·K ⁻¹)
k_z	měrná tepelná kapacita žlučovodu	(W·m ⁻¹ ·K ⁻¹)
p	Jouleovy zráty	(W)
$q^{''''}$	měrné objemové metabolické teplo	(W·m ⁻³)
R	univerzální plynová konstanta	(J·K ⁻¹ ·mol ⁻¹)
R_e	odpor extracelulárního média	(Ω)
R_{EP}	odpor měnící se vlivem elektroporace	(Ω)
R_i	odpor intracelulárního média	(Ω)
r	poloměr sférické buňky	(m)
R_m	svodový odpor plazmatické membrány	(Ω)
U	velikost napěťového pulzu	(V)
T	teplota tkáně	(K)
T_a	arteriální teplota krve	(K)
w_b	Perfuze krve na jednotku objemu tkáně	(kg·m ⁻³ ·s ⁻¹)
ΔV_m	indukované membránové napětí	(V)

ε_n	relativní permitivita nitinolu	(-)
ε_t	relativní permitivita jaterní tkáň	(-)
ε_z	relativní permitivita žlučovodu	(-)
ε_a	relativní permitivita zlaté elektrody	(-)
ζ	frekvenční faktor	(-)
ρ_t	hustota jaterní tkáň	(kg·m ⁻³)
ρ_n	hustota nitinolu	(kg·m ⁻³)
ρ_z	hustota žlučovodu	(kg·m ⁻³)
σ_n	elektrická vodivost nitinolu	(S·m ⁻¹)
σ_t	elektrická vodivost jaterní tkáň	(S·m ⁻¹)
σ_z	elektrická vodivost žlučovodu	(S·m ⁻¹)
Ω	parametr poškození	(-)