

VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

Fakulta elektrotechniky  
a komunikačních technologií

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Brno, 2019

Roman Kafka



# 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

## MODELOVÁNÍ TEPELNÝCH ÚČINKŮ ELEKTROPORAČNÍHO PROCESU NA ŽIVOU TKÁŇ

MODELING OF THE THERMAL EFFECTS ON LIVING TISSUE DURING ELECTROPORATION PROCESS

### BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

BACHELOR'S THESIS

### AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Roman Kafka

### VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

Ing. Dalibor Červinka, Ph.D.

BRNO 2019



# Bakalářská práce

bakalářský studijní obor **Silnoproudá elektrotechnika a elektroenergetika**

Ústav výkonové elektrotechniky a elektroniky

**Student:** Roman Kafka

**ID:** 195349

**Ročník:** 3

**Akademický rok:** 2018/19

**NÁZEV TÉMATU:**

## **Modelování tepelných účinků elektroporačního procesu na živou tkáň**

**POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:**

1. Provedte literární rešerši současného stavu poznání v oblasti šíření tepla v živé tkáni.
2. Realizujte simulace metodou konečných prvků dle pokynů vedoucího.
3. Diskutujte možnosti ověření správnosti výsledků simulaci.

**DOPORUČENÁ LITERATURA:**

[1] PATOCKA, Miroslav. Magnetické jevy a obvody ve výkonové elektronice, měřicí technice a silnoproudé elektrotechnice. 1. vyd. V Brně: VUTIUM, 2011, 564 s. ISBN 978-80-214-4003-6.

**Termín zadání:** 4.2.2019

**Termín odevzdání:** 22.5.2019

**Vedoucí práce:** Ing. Dalibor Červinka, Ph.D.

**Konzultant:**

**doc. Ing. Petr Toman, Ph.D.**  
*předseda oborové rady*

**UPOZORNĚNÍ:**

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

## **ABSTRAKT**

Práce pojednává o současném stavu poznání šíření tepla v živé tkáni. Je zde popsáno čím je šíření tepla ovlivněno s existujícími možnostmi výpočtu. Pro řešení Pennesovy rovnice pomocí metody konečných prvků, je zde využito software COMSOL Multiphysics 5.4. Ze současného stavu zveřejněných studií jsou vybrány a popsány tři tak, že každá využívá jiný postup řešení. Na základě přínosu z každé z popsaných studií je řešen vlastní jednoduchý model, který simuluje ablační katetr přiložený k srdeční tkáni. V úvahu je brána změna elektrické vodivosti v závislosti na velikosti intenzity elektrického pole, ale je zde i srovnání s anizotropní tkání, která má elektrickou vodivost v různých směrech jinou. Výsledkem výpočtu je rozložení napětí, proudové hustoty a Jouleových ztrát, znázornění teploty v modelu v několika časových okamžicích i graf vývoje teploty v čase.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

ireverzibilní elektroporace, teplo, přenos tepla, živá tkáň, tepelný model, Pennesova rovnice

## **ABSTRACT**

The work deals with the current state of knowledge of heat transfer in living tissue. It is described here what the distribution of heat is affected with and the existing calculation options. For solving Pennes equation using finite element method COMSOL Multiphysics 5.4 is used. From the current state of the published studies, three are selected and described, each using a different approach. Based on the benefit of each of the studies described, a simple model of its own that simulates an ablation catheter attached to cardiac tissue is solved. A change in electrical conductivity as a function of the electric field intensity is taken into account, but there is also a comparison with anisotropic tissue that has electrical conductivity in different directions. The result of the calculation is voltage distribution, density of electric current and losses, temperature distribution in the model at several time points and graph of temperature development over time.

## **KEYWORDS**

irreversible electroporation, heat, heat transfer, living tissue, thermal model, Pennes equation

ROMAN, Kafka. *Modelování tepelných účinků elektroporačního procesu na živou tkáň*. Brno, 2019, 55 s. Bakalářská práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav výkonové elektrotechniky a elektroniky. Vedoucí práce: Ing. Dalibor Červinka, Ph.D.

## PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci na téma „Modelování tepelných účinků elektro-poračního procesu na živou tkáň“ jsem vypracoval samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autor uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této bakalářské práce jsem neporušil autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhl nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a/nebo majetkových a jsem si plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4. Trestního zákoníku č. 40/2009 Sb.

Brno .....

.....

podpis autora

## PODĚKOVÁNÍ

Rád bych poděkoval vedoucímu bakalářské práce panu Ing. Daliboru Červinkovi, Ph.D. za odborné vedení, konzultace, trpělivost a podnětné návrhy k práci. Dále pak společnosti HUMUSOFT s.r.o. za poskytnutí licence k programu COMSOL Multiphysics 5.4.

Brno .....

.....

podpis autora

# OBSAH

|   |           |
|---|-----------|
| Úvod  | 11        |
| <b>1 Abláčn  techniky</b>   | <b>12</b> |
| 1.1 Perkutánní ethanolov  ablace  | 12        |
| 1.2 Radiofrekvenční ablace  | 12        |
| 1.3 Ultrazvuk s vysokou intenzitou  | 13        |
| 1.4 Kryoablace  | 13        |
| 1.5 Laserov  ablace   | 14        |
| 1.6 Mikrovlnn  ablace   | 14        |
| 1.7 Ireverzibilní elektroporace   | 15        |
| <b>2 P renos tepla v biologických systémech</b>                               | <b>16</b> |
| 2.1 Tepeln  vlastnosti tk n   | 16        |
| 2.1.1 Struktura tk n    | 17        |
| 2.1.2 Tepeln  vodivost a tepeln  difuzivita                                   | 18        |
| 2.1.3 M rn  tepeln  kapacita  | 19        |
| 2.1.4 Perfuze krve  | 20        |
| 2.2 Matematick  popis p renosu tepla v tkáni                                  | 21        |
| 2.2.1 Tepeln  tok   | 21        |
| 2.2.2 Odvod tepla krví  | 22        |
| 2.2.3 Metabolick  teplo   | 23        |
| 2.2.4 Teplo zp soben  jouleovými ztrátami                                     | 23        |
| 2.2.5 Akumulovan  teplo   | 24        |
| 2.2.6 Pennesova rovnice   | 24        |
| 2.3 Tepeln  poškození tk n    | 25        |
| <b>3 Metody výpočtu šíření tepla</b>  | <b>27</b> |
| 3.1 Analytick  metody   | 27        |
| 3.1.1 Metoda tepelných s t    | 27        |
| 3.2 Numerick  metody  | 28        |
| 3.2.1 Metoda konečných prvků  | 28        |
| 3.2.2 Metoda konečných diferencí  | 29        |
| 3.3 Software pro numerick  metody   | 29        |
| <b>4 Sou asn  stav poznání v oblasti tepelných výpočtů v tkáni pomocí MKP</b> | <b>30</b> |
| 4.1 Rafael V. Davalos a kolektiv, 2005  | 30        |
| 4.1.1 Model   | 30        |



|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| 4.1.2    | Výsledky . . . . .                                      | 31        |
| 4.2      | Anže Županič a Damijan Miklavčič, 2011 . . . . .        | 31        |
| 4.2.1    | Model . . . . .   | 32        |
| 4.2.2    | Výsledky . . . . .                                      | 33        |
| 4.3      | Timothy J. O'Brien a kolektiv, 2018 . . . . .           | 34        |
| 4.3.1    | Model . . . . .   | 34        |
| 4.3.2    | Výsledky . . . . .                                      | 36        |
| 4.4      | Přínos popsáných studií pro vlastní řešení . . . . .    | 36        |
| <b>5</b> | <b>Zjednodušený výpočet a simulace tepla pomocí MKP</b> | <b>37</b> |
| 5.1      | Model pro MKP . . . . .                                 | 37        |
| 5.2      | Výsledky . . . . .                                      | 41        |
| 5.3      | Aspekty ovlivňující přesnost výpočtu . . . . .          | 47        |
| 5.4      | Možnosti ověření správnosti výpočtu . . . . .           | 48        |
|          | <b>Závěr</b>  | <b>49</b> |
|          | <b>Literatura</b>                                       | <b>50</b> |
|          | <b>Seznam symbolů, veličin a zkratk</b>                 | <b>54</b> |

# SEZNAM OBRÁZKŮ

|      |  |    |
|------|--|----|
| 2.1  | Schématická geometrie tkáňové struktury. Upraveno z [9]. . . . .   | 17 |
| 2.2  | Schéma typické vaskulární struktury. Upraveno z [9]. . . . .   | 17 |
| 2.3  | Schéma vyrovnání teploty mezi krví a tkání. Upraveno z [9]. . . . .  | 18 |
| 3.1  | Ukázka tepelného systému. Upraveno z [20]. . . . .   | 27 |
| 4.1  | Přechodné rozložení teploty při 800 $\mu$ s pulzu [7] . . . . .  | 31 |
| 4.2  | Geometrie tkáně použitá pro optimalizaci IRE: šest elektrod uspořá-<br>dáných ve dvou řadách okolo centrálně umístěného nádoru [25] . . . .  | 32 |
| 4.3  | Rozložení teploty po padesáti 100 $\mu$ s elektrických pulzech o velikosti<br>500 V [25]. . . . .  | 33 |
| 4.4  | Ukázka chlazeného a nechlazeného modelu aplikátoru a pohled na<br>mesh modelu pomocí čtyřstěnnů [26]. . . . .                                | 34 |
| 4.5  | Výsledky po 300 pulzech o napětí 2700 V a délce pulzu 100 $\mu$ s. . . . .   | 35 |
| 5.1  | Katetr THERMOCOOL SMARTTOUCH® D133602 použitý při ex-<br>perimentu [27] . . . . .  | 37 |
| 5.2  | Rozměry modelu a aplikované podmínky . . . . .   | 38 |
| 5.3  | Model katetru, který je obklopen krví a umístěn k srdeční tkáni . . . .  | 39 |
| 5.4  | Charakteristický průběh napěťových stejnosměrných pulzů pro IRE [17]   | 39 |
| 5.5  | Závislost elektrické vodivosti na velikosti intenzity elektrického pole [28]   | 40 |
| 5.6  | Rozložení elektrického potenciálu v tkáni [V] . . . . .  | 41 |
| 5.7  | Rozložení proudové hustoty v tkáni [ $A/cm^2$ ] . . . . .  | 42 |
| 5.8  | Rozložení elektrických ztrát v tkáni [ $W/m^3$ ] . . . . .   | 42 |
| 5.9  | Vývoj teploty tkáně v čase . . . . .   | 43 |
| 5.10 | Vývoj teploty [ $^{\circ}C$ ] na konci každého pulzu při napětí 1500 V . . . . .   | 44 |
| 5.11 | Vývoj teploty [ $^{\circ}C$ ] na konci každého pulzu při napětí 900 V . . . . .  | 45 |
| 5.12 | Srovnání teploty [ $^{\circ}C$ ] na konci osmého pulzu modelu při izotropní a<br>anizotropní elektrické vodivosti při napětí 900 V . . . . . | 46 |
| 5.13 | Srovnání vývoje teploty v čase při izotropní a anizotropní elektrické<br>vodivosti pro sérii pulzů o napětí 900 V . . . . .                  | 47 |

# SEZNAM TABULEK

|     |   |    |
|-----|---|----|
| 2.1 | Ukázka výsledků studie měření tepelné vodivosti a tepelné difuzivity [10] . . . . . | 19 |
| 2.2 | Ukázka tepelných vlastností různých druhů tkání [11] . . . . .                      | 20 |
| 2.3 | Ukázka hodnot perfuze krve $w_b$ pro člověka v klidu [11] . . . . .                 | 21 |
| 5.1 | Geometrie modelu . . . . .  | 38 |
| 5.2 | Použité parametry materiálů pro vlastní simulaci . . . . .                          | 40 |

# ÚVOD

Elektroporace je inovativní technika využívající velmi krátkých elektrických pulzů za účelem vytvoření defektů či pórů na membráně, které vedou ke změně jejich propustnosti. Elektroporace tkání je někdy též označována jako elektropermeabilizace. Elektrody, na které jsou distribuovány vygenerované elektrické pulzy, se umístí do okolí cílené tkáně, kde poté způsobí vratné či nevratné strukturální změny v tkáni. Dva převládající účely použití elektropermeabilizace jsou genová terapie – electrogenetherapy (EGT) a léčba rakoviny – electrochemotherapy (ECT).

Elektroporační energie je dodávána pomocí impulzních generátorů stejnosměrného proudu, u kterých je možné nezávisle měnit amplitudu, délku pulzu a počet dopravených pulzů [1]. S rostoucí amplitudou je zvětšována oblast, která bude ovlivněna elektrickým proudem. Existují dva druhy elektroporace, a to vratná elektroporace (RE – Reversible Electroporation) a nevratná elektroporace (IRE – Irreversible Electroporation). V obou případech, v RE i v IRE, elektrické pole mění svůj transmembránový potenciál napříč buňkou. Proto je struktura lipidové dvouvrstvy<sup>1</sup> při přiloženém vnějším elektrickém poli narušena a zformované nanopóry umožňují přenos mikro a makromolekul do buňky a zpět. Tento mechanismus je stejný pro obě metody [1].

Ireverzibilní elektroporace je metoda k odstranění abnormálních buněk aplikováním vysokého napětí mezi elektrody, které jsou vloženy uvnitř nebo vně abnormální tkáně. Membrána buňky vystavená rozdílu potenciálu, který je větší než prahová hodnota, je trvale narušena. To může následně znamenat buněčnou nekrózu<sup>2</sup> či apoptózu<sup>3</sup> [2]. Hlavní myšlenka při IRE je zničit buňky a zároveň nepoškodit okolní tkáně, větší cévy, tepny a další prvky, které jsou důležité pro správné fungování léčeného orgánu, či daného místa v těle. Z tohoto důvodu je potřeba zjistit účinky elektrického proudu v tkáni. Elektrický proud vytváří Jouleovo teplo, které je potřeba nějakým způsobem popsat a minimalizovat. Nejbezpečnější je vytvořit matematický model a pomocí simulace zjistit tepelné účinky v tkáni. Podle výsledků se upraví parametry elektrických pulzů tak, aby bylo zaručeno bezpečí pacienta.

---

<sup>1</sup>Lipidová dvouvrstva jsou lipidy uspořádané do specifické struktury vedoucí k zformování buněčné membrány nebo její části.

<sup>2</sup>Nekróza je intravitální (v živém organismu) smrt buněk a tkání. Jedná se o souhrn změn pozorovatelných histologicky až v určitém časovém odstupu po biologické smrti buňky. Nekróza postihuje skupiny na sebe navzájem naléhajících buněk a vzniká jako následek nevratného poškození buněk.

<sup>3</sup>Apoptóza je jeden z hlavních typů programované buněčné smrti probíhající především u živočichů. Zahnuje sled biochemických procesů vedoucích k typickým změnám vzhledu buňky. Následně dochází k šetrnému odstranění zbytků této buňky (a nikoliv k zánětu), čímž se apoptóza v základech liší od nekrózy.

# 1 ABLAČNÍ TECHNIKY

Desetiletí intenzivního výzkumu rakoviny vyústily v průběžně zlepšené chirurgické, chemoterapeutické a radiační léčby. To vedlo k dramatickému zlepšení celkového přežití rakoviny. I přes pokroky v chirurgických technikách je však mnoho nádorů stále považováno za nevhodné pro chirurgickou resekci, zejména primárních a sekundárních nádorů jater. Například pouze 20 až 30 % pacientů s CRLM (metastáza kolorektálních jater) bylo shledáno vhodnými pro operaci z důvodu nepříznivého umístění nádoru, rozsahu onemocnění nebo nedostatečné jaterní rezervy a komorbidit<sup>1</sup> [3].

## 1.1 Perkutánní ethanolová ablace

Aby bylo možné léčit některé z neresekovatelných nádorů, je potřeba přistoupit k léčbě pomocí zcela nové modality: ablace tumoru pomocí elektrod nebo sondy vložené do nádorů dodávající chemikálie nebo energii za účelem dosažení lokální kontroly. Historicky byla perkutánní<sup>2</sup> injekce ethanolem (PEI – Percutaneous Ethanol Injection) první perkutánní ablativní léčba, která měla být klinicky aplikována na počátku 80. let 20. století. Ethanol způsobuje trombózu a narušení endotelu malých krevních cév a vyvolává smrt buněk v důsledku dehydratace. PEI je levný, bezpečný a účinný při léčbě hepatocelulárního karcinomu (HCC – Hepatocellular Carcinoma). Při léčbě metastatického onemocnění je však méně účinný, jelikož heterogenní a často vláknitá povaha metastatických nádorů omezuje difúzi ethanolu. Z podobného důvodu další injikovatelná činidla, jako jsou chemoterapeutická léčiva a horký fyziologický roztok, neposkytují velkou účinnost při léčbě metastatického onemocnění jater. Vznikly tak různé metody ablace založené na depozici fyzické energie [3].

## 1.2 Radiofrekvenční ablace

Z různých ablačních technik je v současnosti nejrozšířenější technikou radiofrekvenční ablace (RFA – Radiofrequency Ablation). Zatímco klinické použití RFA je relativně nové, biologické účinky radiofrekvenčních proudů byly rozpoznány již dlouho před zkoumáním jejich terapeutického použití. RFA používá jehlový aplikátor, který vyzařuje střídavý elektrický proud, což má za následek generování tepla a nakonec denaturaci proteinu, což způsobí následnou smrt buněk. Během posledních deseti let výrobci navrhli výkonnější generátory, vyvinuli speciální programy pro depozici

---

<sup>1</sup>Komorbidita = současný výskyt nemocí

<sup>2</sup>Perkutánní = procházející kůží, vpravený do kůže

tepla a zdokonalili návrhy jehel, jako jsou zaváděcí hroty a aplikátor s chlazeným fyziologickým roztokem, který způsobil méně tkáňového zuhelnatění, což výrazně zvyšuje objemy koagulace. V současné době RFA dosáhla vysoké úrovně spolehlivosti při léčbě HCC až do velikosti 5 až 6 cm, jaterních metastáz do 3 až 4 cm a některých extrahepatických malignit, jako jsou novotvary plic, ledvin a kostí [3].

### 1.3 Ultrazvuk s vysokou intenzitou

Ultrazvuk s vysokou intenzitou (HIFU – High-Intensity Focused Ultrasound) představuje další tepelnou techniku ablace nádoru. Biologické účinky ultrazvuku byly známy dlouho před jeho použitím pro diagnostické zobrazování. V pozdních padesátých letech 20. století, William a Francis Fry vyvinuli čtyřprvkový HIFU převodník, který byl užitý na první klinické HIFU léčby Parkinsonovy nemoci a hyperkinéze v roce 1958. V pozdních osmdesátých letech, když se ultrazvukové zobrazování stalo široce dostupné, US-HIFU byl intenzivně zkoumán pro ablaci jaterních nádorů. V roce 1993 Hynynen a spolupracovníci navrhli použití magnetické rezonance (MR – Magnetic Resonance) pro vedení terapie. Kombinace MR navádění a ablace HIFU byla vytvořena MR-HIFU a označila začátek obnoveného zájmu o tuto léčebnou modalitu [3].

### 1.4 Kryoablace

Extrémně nízké teploty se používají ke snížení zánětu a ke zmírnění bolesti už od dob starých Egyptanů. V devatenáctém století anglický lékař James Arnott používal kombinaci ledu a soli k produkci nekrózy tkáně pro nádory děložního čípku a prsu. Kapalný vzduch a oxid uhličitý byly následně použity jako kryogeny pro léčbu nádorů, založené na principu používaném pro klimatizaci a chlazení. Po mnoha experimentálních studiích používajících kapalný dusík jako kryogen, byly první klinické zkušenosti s použitím kryoterapie hlášeny koncem 80. let. Klíčovým vývojem byla fúze kryoablace s vedením obrazu v reálném čase, aby se ověřil rozsah léčby. Intersticiální jaterní kryochirurgie zpočátku začala jako intraoperační zákrok, většinou kvůli velké velikosti kryosond. Díky následnému vývoji kryoablačních systémů na bázi argonu s mnohem tenčími kryosondami a zkrácenými časy léčby, byly zavedeny minimálně invazivní kryoablační techniky, včetně perkutánního přístupu v průřezovém obrazovém vedení, pro převážně malignity ledvin, plic a kostí [3].

## 1.5 Laserová ablace

Laserová ablace (laserem indukovaná intersticiální termoterapie) využívá laser pro tepelnou destrukci nádoru. Laserový systém neodým: ytrium-hliník-granát (Nd: YAG) byl zpočátku používán k léčbě nádorů hlavy a krku přesnými chirurgickými disekcemi místo destrukce nádoru. První experimentální aplikace laserové hypertermie při léčbě novotvarů jater byla popsána v roce 1987. Nedávná zlepšení v laserem indukované termoterapii umožňují větší oblasti koagulační nekrózy než dřívější systémy. Klinické přijetí laserové ablace bylo však omezeno, částečně kvůli technické složitosti způsobu ve srovnání s jinými, snadněji prováděnými tepelnými ablačními metodami [3].

## 1.6 Mikrovlnná ablace

Mikrovlnná ablace (MWA – Microwave Ablation) je nejnověji zavedená technika tepelné ablace. Využívá monopolární anténu, která způsobuje, že molekuly vody v tkáni vibrují na vyšší frekvenci než u RFA. Tím vzniká ve vodních molekulách frikční teplo, což vede k tepelné koagulaci tkáně. První zprávy o US - řízené perkutánní MWA pro léčbu neresekovatelných HCC byly publikovány v roce 1994. Mikrovlnná energie ukázala několik výhod oproti RFA. Mikrovlny snadno pronikají biologickými materiály, včetně těch s nízkou elektrickou vodivostí, jako jsou plíce, kosti a dehydratovaná nebo spálená tkáň. V důsledku toho může mikrovlnný výkon produkovat nepřetržité, extrémně vysoké teploty (vyšší než 150 °C), což zlepšuje účinnost ablace zvýšením tepelné vodivosti do okolní tkáně. Současně lze provozovat více antén. Naproti tomu distribuce mikrovlnné energie je ve své podstatě obtížnější kontrolovat, což může vést k nechtěným zraněním jiných tkání [3].

Moderní přístupy využívají v dnešní době mnohem lepšího vyzbrojování zobrazovacích strategií. Pokroky v technice kombinované se zlepšenou lokalizací nyní umožňují být mnohem agresivnější a účinnější ve snaze dosáhnout lokální kontroly neresekovatelných primárních nebo metastatických nádorů. Každá minimálně invazivní ablační technika má své výhody a nevýhody i konkrétní aplikace. V současné době všechny používané účinné ablativní metody jsou však termální techniky. Jelikož tyto metody závisí na tepelném poškození, neúmyslně nesou určité riziko poškození sousedního extracelulárního prostředí, jako jsou krevní cévy a žlučovody, což může vést k vážným komplikacím. Další časté komplikace tepelné ablace jsou perforace přilehlých střevních struktur nebo membrány. Další nevýhodou tepelné ablace je to, že rozsah ošetřené plochy je obtížné kontrolovat, neboť krevní oběh má silný lokální vliv na distribuci tepla. V důsledku toho se teploty v blízkosti velkých cév snižují,

což může vést k neúplné ablací nádorů umístěných v blízkosti těchto cév. Díky tomuto tzv. efektu jímání tepla je možnost úplné ablace účinně snížena až na 50 % u RFA u velkých cév. V posledních letech se objevila nová metoda ablace nádorů, která řeší omezení tepelné ablace: ireverzibilní elektroporace [3].

## 1.7 Ireverzibilní elektroporace

Pokud je buňka vystavena krátkým elektrickým pulzům o vysoké intenzitě elektrického pole, dojde ke zvýšení permeability buněčné membrány. Tomuto fenoménu se říká elektroporace či elektropermeabilizace.

Proces elektroporace je založen na vytvoření nano defektů v buněčné membráně pomocí elektrických pulzů. Tyto defekty, nazývány nanopóry nebo vodivé póry, pronikají buněčnou membránou a umožňují molekulám proniknout do cílových buněk. Zformované nanopóry mohou být dočasné (RE – reverzibilní elektroporace) pro využití v oblasti genové transfekce nebo ECT. Nad určitou velikost elektrického pole se nanopóry stanou permanentními, což vede ke smrti buňky z důvodu neschopnosti udržet homeostázi (IRE – ireverzibilní elektroporace). Využití IRE je v oblasti zpracování jídla a sterilizace, ovšem v poslední době se hodně využívá v medicíně pro odstranění nádorů [4].

Ireverzibilní elektroporace (IRE) je metodou fokální ablace, která zahrnuje generování krátkých, ale intenzivních elektrických polí v cílové tkáni. Tato elektrická pole pracují na buněčné úrovni, aby elektricky permeabilizovala buněčnou membránu při zachování strukturní integrity extracelulárních složek. Pohyb elektronů a dalších nabitých skupin je hlavním prvkem mechanismů ovlivňujících klinickou účinnost IRE. Tento pohyb je způsobený gradientem elektrického potenciálu (napětí). Podobně jako vedení tepla je takový gradient obvykle aplikován pomocí jedné elektrody, ze které proudí elektrony (zdroj) a jedna nebo více elektrod, které přijímají tok elektronů (zem). Geometrie zdrojových a zemních elektrod do značné míry určuje distribuci elektrického pole v cílové tkáni během procedury IRE [3].



## 2 PŘENOS TEPLA V BIOLOGICKÝCH SYSTÉMECH

Mimo účinků elektrického pole při elektroporaci ovlivňující rozsah ovlivněné oblasti v tkáni, jsou důležité také účinky procházejícího elektrického proudu. Nejdůležitějším efektem procházejícího proudu je vytváření tepla [5]. Elektrické pulzy způsobují Jouleovo teplo, které zvyšuje elektrickou vodivost tkáně o 1 až 3 % kvůli elektrickému odporu, který v průběhu procesu klesá [6]. Zvýšení teploty nad stanovenou mez je nechtěné. Jednak ze strany bezpečí pacienta, aby nedošlo např. k nekróze tkáně a tím pádem i k jeho ohrožení, ale i z pohledu tepelného poškození dodávaných léků. Toto je velice důležité při dopravování DNA.

Při léčbě zhoubných nádorů je důležité odstranit nežádoucí tkáň, aniž by se poškodila tkáň okolní. Podle [7], a jak již bylo řečeno v kapitole 1, existuje mnoho technik a možností jak se zbavit nežádoucích tkání. Mezi nimi je zmíněna např. kryochirurgie, chemoterapie, ultrazvuk, radiofrekvenční ablace a intersticiální laserová koagulace. Výhodou těchto technik je jednoduchost použití. Ovšem naopak velkou nevýhodou je špatná kontrola nad léčenou oblastí, jelikož proudění krve v daném místě má obrovský vliv na rozložení tepla, které se v tkáni vytvoří. Na druhou stranu IRE je jednoduchá na použití, dá se kontrolovat, sledovat, není ovlivněna prouděním krve v místě aplikace a ani není nutná injekce dalších látek [7].

Přenos tepla v biologických systémech přitáhl v oblasti biologie, jako je např. hypertermie<sup>1</sup>, skladování orgánů nebo obnovení biologických tkání, velkou pozornost [8]. Přenos tepelné energie závisí na teplotě a v živé tkáni je to velmi komplexní proces, který zahrnuje vedení a proudění krve, perfuzi krve, chlazení lidského těla radiací a generování tepla metabolismem. Teplo generované metabolismem je způsobeno řadou chemických reakcí, které probíhají v živých buňkách a perfuze tkáně je způsobená výměnou energie mezi protékající krví a malými cévami v živé tkáni. Pro určení přenosu tepla v biologických systémech je zapotřebí znát vlastnosti daných živých tkání.

### 2.1 Tepelné vlastnosti tkáně

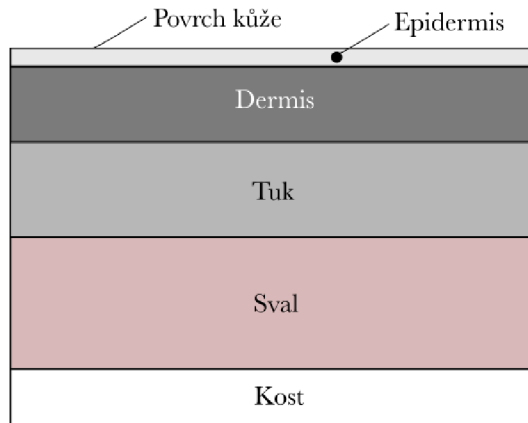
V biologických systémech je přenos tepla ovlivněn mnoha přechodnými fyziologickými parametry, jako je geometrie cév, průtok krve, a také vlastnostmi živé tkáně, jako je hmotnost (hustota), měrná tepelná kapacita a tepelná vodivost.

---

<sup>1</sup>Hypertermie = stav zvýšené teploty organismu vyvolaný poruchami termoregulace vznikající z přehřátí

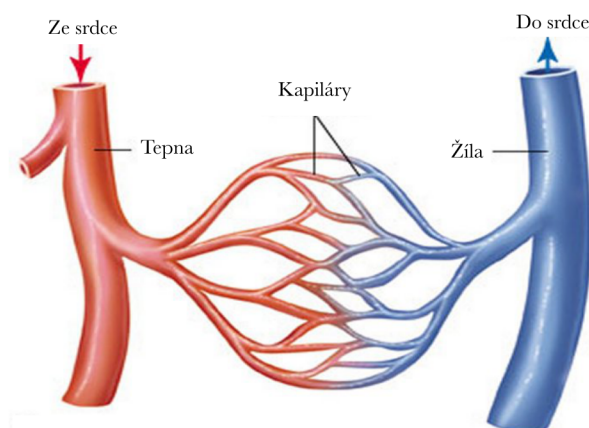
### 2.1.1 Struktura tkání

Biologické tkáně zahrnují vrstvy kůže, tuku, svalů a kostí. Kůže je navíc složena ze dvou stratifikovaných vrstev: epidermis a dermis. Obrázek 2.1 ukazuje schematickou geometrii takové tkáňové struktury [9].



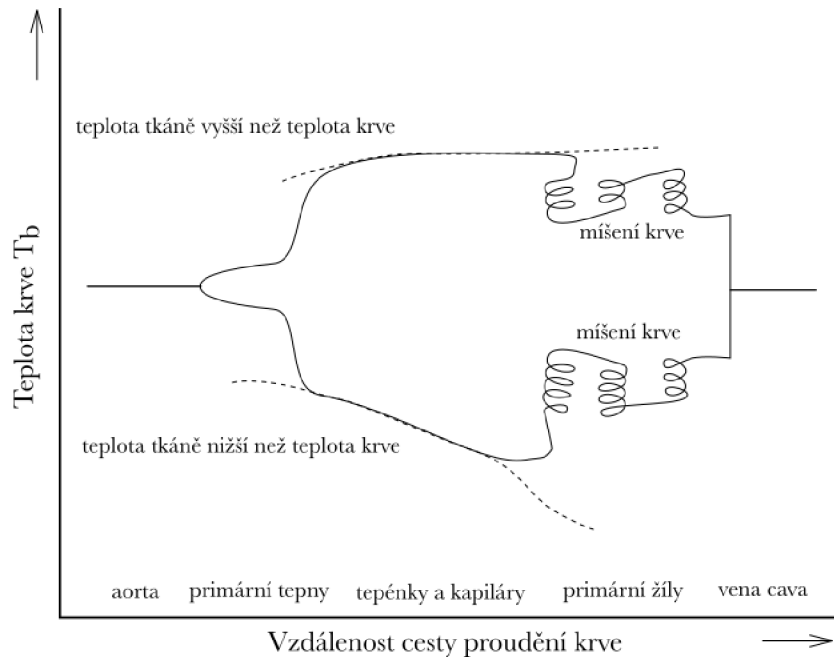
Obr. 2.1: Schématická geometrie tkáňové struktury. Upraveno z [9].

Krevní oběh je klíčovým mechanismem pro regulaci tělesné reploty. Oběhový systém lidského těla se skládá ze dvou typů krevních cév (tepny a žíly). Krev opustí srdce přes aortu, která je největší tepnou o průměru  $5000\ \mu\text{m}$ . Cévy dodávající krev do svalů jsou známé jako hlavní zásobovací tepny s průměrem od  $300$  do  $1000\ \mu\text{m}$ . Ty se dělí na primární tepny o průměru  $100$  až  $300\ \mu\text{m}$ , které přecházejí v sekundární tepny o průměru  $50$  až  $100\ \mu\text{m}$ . Tyto cévy dopraví krev do tepének s průměrem od  $20$  do  $40\ \mu\text{m}$ , které poté dodávají krev do nejmenších cév známých jako kapiláry o průměru  $5$  až  $15\ \mu\text{m}$ . Krev se vrací do srdce skrze systém cév, známých jako žíly. Schéma typické vaskulární struktury je zobrazeno na obrázku 2.2 [9].



Obr. 2.2: Schéma typické vaskulární struktury. Upraveno z [9].

Krev opustí srdce o teplotě  $T_b$ . Na této teplotě zůstane do té doby, než se dostane do primárních tepen, kde nastává s vyrovnání teploty s okolní tkání. Toto vyrovnání teploty probíhá až do tepének a kapilár. Za tímto bodem už má krev teplotu tkáně  $T$ , než se dostane do primární žíly. Změna teploty poté nastává v horní a dolní duté žíle (*vena cava*) a pravé síni srdeční, kde se mísí chladnější krev z okrajových částí těla s teplejší krví z orgánů. V srdci se opět teplota krve dostane na teplotu  $T_b$ . Obrázek 2.3 ukazuje vyrovnání teploty mezi krví a tkání [9].



Obr. 2.3: Schéma vyrovnání teploty mezi krví a tkání. Upraveno z [9].

### 2.1.2 Tepelná vodivost a tepelná difuzivita

Rychlost šíření tepla v tkáni a tím pádem i velikost zasažené oblasti jsou ovlivněny tepelnou vodivostí. Jedná se o vlastnost tkáně, která popisuje schopnost vést či přenášet teplo. Představuje tak rychlost šíření tepla z teplejšího místa ke chladnějšímu.

J. W. Valvano zkoumal tepelné vlastnosti jako funkci teploty, kdy k měření použil sebeoteplovací termistory [10]. Z výsledků jeho studie je vybrána část v tabulce 2.1. Konstanty  $k_0$ ,  $k_1$ ,  $\alpha_0$  a  $\alpha_1$  poté linearizují tepelné vlastnosti jako funkci teploty. Tepelná vodivost  $k$  a tepelná difuzivita  $\alpha$  jsou dány rovnicí [8]:

$$k = k_0 + k_1 T \quad (2.1)$$

$$\alpha = \alpha_0 + \alpha_1 T \quad (2.2)$$

kde  $k$  je tepelná vodivost tkáně [ $\text{W}/\text{m} \cdot ^\circ\text{C}$ ],  $\alpha$  je tepelná difuzivita tkáně [ $\text{cm}^2/\text{s}$ ] a  $T$  je teplota [ $^\circ\text{C}$ ].

| Typ tkáně       | $k_0$<br>[m · W/cm · °C] | $k_1$<br>[m · W/cm · °C <sup>2</sup> ] | $\alpha_0$<br>[cm <sup>2</sup> /s] | $\alpha_1$<br>[cm <sup>2</sup> /s · °C] |
|-----------------|--------------------------|--|------------------------------------|---|
| Mozková kůra    | 5,043                    | 0,00296                                | 0,001283                           | 0,000050                                |
| Tuk sleziny     | 3,431                    | -0,00254                               | 0,001321                           | -0,000002                               |
| Játra           | 4,692                    | 0,01161                                | 0,001321                           | 0,000036                                |
| Plíce           | 3,080                    | 0,02395                                | 0,001071                           | 0,000082                                |
| Plíce           | 4,071                    | 0,01176                                | 0,001192                           | 0,000031                                |
| Myokard         | 4,925                    | 0,01195                                | 0,001289                           | 0,000050                                |
| Slinivka břišní | 4,365                    | 0,02844                                | 0,001391                           | 0,000084                                |
| Renální kůra    | 4,989                    | 0,01288                                | 0,001266                           | 0,000055                                |
| Slezina         | 4,913                    | 0,01300                                | 0,001270                           | 0,000047                                |

Tab. 2.1: Ukázka výsledků studie měření tepelné vodivosti a tepelné difuzivity [10]

Jelikož většina tkání může být považována jako kombinace vody, proteinů a tuků, jejich velikosti mohou být odhadnuty podle nich. Tepelné vlastnosti tkání jsou tak funkcí koncentrací jejich součástí [8]:

$$k = 0.54 + 5.37m_{\text{voda}} \quad \text{pro } m_{\text{voda}} > 0.2 \quad (2.3)$$

$$k = \rho \sum_n \frac{k_n m_n}{\rho_n} = \rho(6.28m_{\text{voda}} + 1.17m_{\text{protein}} + 2.31m_{\text{tuk}}) \quad (2.4)$$

$$c = \sum_n c_n m_n = 4.2m_{\text{voda}} + 1.09m_{\text{protein}} + 2.3m_{\text{tuk}} \quad (2.5)$$

$$\rho = \frac{1}{\sum_n \frac{m_n}{\rho_n}} = k = \frac{1}{m_{\text{voda}} + 0.649m_{\text{protein}} + 1.227m_{\text{tuk}}} \quad (2.6)$$

kde  $m_{\text{voda}}$ ,  $m_{\text{protein}}$  a  $m_{\text{tuk}}$  jsou hmotnostní podíly vody, proteinu a tuku v tkáni,  $c$  je měrná tepelná kapacita [J/g · °C] a  $\rho$  je hustota tkáně [g/cm<sup>3</sup>]. Z rovnic (2.3) až (2.6) je vidět, že hmotnostní poměr vody bude mít velký vliv na tepelnou vodivost a difuzivitu. Dalo by se říci, že čím více vody bude obsaženo v tkáni, tím lepší tepelný vodič bude. To znamená, že při změně teploty bude tkáň s nejvíce vody reagovat nejrychleji. Vysoký obsah tuku a proteinu v tkáni vytváří tepelnou izolaci.

### 2.1.3 Měrná tepelná kapacita

Měrná tepelná kapacita tkáně  $c_p$  je kritickým parametrem v oblasti přenosu tepla, jelikož určuje množství tepelné energie, která bude uložena v tkáni při určité teplotě. Ve skutečnosti to znamená, že čím větší hodnota měrné tepelné kapacity tkáně bude,

tím více tepla se v ní bude udržovat. Čili bude potřebná delší doba pro ochlazení na původní teplotu. Tabulka 2.2 ukazuje příklady různých tkání a jejich tepelné vlastnosti.

| Typ tkáně | tepelná vodivost $k$<br>[W/m · K] | měrná tepelná kapacita $c$<br>[kJ/kg · K] | hustota tkáně $\rho$<br>[kg/m <sup>3</sup> ] |
|-----------|-----------------------------------|---|--|
| mozek     | 0.503-0.576                       | 3.6 (bílý), 3.68 (šedý)                   | 1030-1041                                    |
| prso      | 0.499-0.004                       | 3.55                                      | 990-1060                                     |
| ledviny   | 0.513-0.564                       | 3.6, 3.89                                 | 1050   |
| játra     | 0.467-0.527                       | 3.6                                       | 1050-1070                                    |
| plíce     | 0.302-0.55                        | -   | 1040-1092                                    |
| slezina   | 0.539                             | 3.72                                      | 1054   |
| kůže      | 0.293±0.016                       | -   | 1093-1190                                    |

Tab. 2.2: Ukázka tepelných vlastností různých druhů tkání [11]

### 2.1.4 Perfuze krve

Průtok krve je množství krve za jednotku času a je většinou měřen přes povrch zahrnující jak směr, tak i velikost. Například srdeční výkon 5 l/min znamená, že srdce bude pumpovat přibližně 83 ml krve za sekundu. Významný přenos tepla nastává v tepnách a tepénkách. Jelikož jich je ale v tkáni obrovské množství, musí se jejich tepelné účinky brát jako jeden parametr. Ten se nazývá perfuze. Perfuze krve je často vyjadřována jako objemový průtok krve na hmotu tkáně [ml/kg · min]. Nicméně, při analýze přenosu tepla, je potřeba definovat perfuzi jako hmotnostní průtok krve na objem tkáně [kg/m<sup>3</sup> · s] [12]:

$$w = \frac{m_{\text{krev}}}{V_{\text{tkáň}} \cdot t} \quad (2.7)$$

$$w = \frac{V_{\text{krev}}}{m_{\text{tkáň}} \cdot t} \quad (2.8)$$

kde  $m_{\text{krev}}$  a  $m_{\text{tkáň}}$  je hmotnost krve a tkáně [kg],  $V_{\text{krev}}$  a  $V_{\text{tkáň}}$  je objem krve a tkáně [m<sup>3</sup>] a  $t$  je doba průtoku krve [s].

Vaskulární síť a lokální rozložení tepla spolu úzce souvisí. Mnoho podnětů zvenčí totiž ovlivňuje rozdíl teplot mezi krví a tkání, kterou krev protéká (např. hypotermie, různé záněty, apod.). Rozdíl teplot způsobuje konvektivní přenos tepla, který mění jak teplotu krve, tak i tkáně. Tento přenos tepla je rozhodující pro řadu fyziologických procesů, jako jsou záněty či termoregulace [12]. Ukázka hodnot perfuze krve je v tabulce 2.3.

| Tkáň nebo orgán | perfuze krve $w_b$<br>[ml/kg · min] |
|-----------------|-------------------------------------|
| mozek           | 560                                 |
| tučná tkáň      | 28                                  |
| ledviny (muž)   | 4000                                |
| játra (muž)     | 1000                                |
| plíce           | 400                                 |
| slinivka břišní | 600                                 |
| kůže            | 120                                 |

Tab. 2.3: Ukázka hodnot perfuze krve  $w_b$  pro člověka v klidu [11]

Se zvyšující se perfuzí krve hodnota průtoku krve cévami roste, a tím pádem je tepelný dopad silnější. Podrobnější popis účinků perfuze krve i s grafickou simulací je ukázán v *Bioheat Transfer and Thermal Heating for Tumor Treatment* [13].

Úroveň perfuze krve pro různé typy tkání závisí na mnoha vlivech. Může se jednat o psychologické stimuly či vliv okolí. Dokonce i průběhy různých nemocí mohou mít za následek změnu perfuze krve nebo některé terapeutické intervence mohou vést ke zvýšení či poklesu toku krve v cílené tkáni [14].

## 2.2 Matematický popis přenosu tepla v tkáni

Lidské tělo nelze brát jako homogenní prostředí, jelikož jeho různé části mají odlišné fyziologické a fyzické vlastnosti, které se mění s teplotou. Pro matematický model je proto nutné použít heterogenní prostředí.

### 2.2.1 Tepelný tok

Tepelný tok  $\Phi$  vyjadřuje rychlost průchodu tepla danou plochou nebo také výkon přenášený při průchodu tepla danou plochou [W]:

$$\Phi = \frac{dQ}{dt} \quad (2.9)$$

kde  $dQ$  je teplo [J], které projde zvolenou plochou za čas  $t$  [s].

#### Hustota tepelného toku

Hustota tepelného toku  $\vec{q}$  v daném místě je vektor, jehož velikost  $q$  se rovná podílu tepelného toku  $d\Phi$  procházejícího v daném okamžiku zvolenou elementární plochou

kolmou ke směru průchodu tepla a plošného obsahu  $dS$  této plochy [ $\text{W}\cdot\text{m}^{-2}$ ]:

$$q = \frac{d\Phi}{dS} \quad (2.10)$$

Směr vektoru  $\vec{q}$  je určen směrem sdílení tepla, proto je kolmý k ploše  $dS$ .

### Sdílení tepla vedením

Sdílení tepla vedením (kondukcí) je způsob sdílení tepla z teplejších míst látky ke chladnějším místům předáváním energie z částice (molekuly iontu, atomu apod.) na jinou částici, aniž jsou v pohybu makroskopické části látky.

Pro sdílení tepla vedením v homogenním prostředí platí *Fourierův zákon*, podle něhož hustota tepelného toku  $\vec{q}$  je úměrná teplotnímu gradientu:

$$\vec{q} = -k\nabla T \quad (2.11)$$

kde  $k$  je tepelná vodivost a  $\nabla T$  je teplotní gradient. Záporné znaménko ve vztahu vyjadřuje, že tepelný tok má opačný směr než nárůst teploty.

Při jednorozměrném sdílení tepla vedením ve směru osy  $x$  je:

$$q = -k \frac{dT}{dx} \quad (2.12)$$

kde podíl  $dT/dx$  je teplotní gradient ve směru osy  $x$ .

Pokud se jedná o třírozměrné sdílení tepla je rovnice následující:

$$q = -k \left( \frac{dT}{dx} + \frac{dT}{dy} + \frac{dT}{dz} \right) \quad (2.13)$$

Výkon odcházející vedením z povrchu objemového elementu  $p_v$  [ $\text{W}\cdot\text{m}^{-3}$ ] je dán jako gradient hustoty tepelného toku  $\vec{q}$ :

$$\underbrace{p_v}_{\left[\frac{\text{W}}{\text{m}^3}\right]} = \underbrace{\nabla(k\nabla T)}_{\left[\frac{1}{\text{m}} \frac{\text{W}}{\text{m}\cdot^\circ\text{C}} \frac{1}{\text{m}}\right]} \quad (2.14)$$

### 2.2.2 Odvod tepla krví

Krev o nějaké teplotě  $T_b$  vstoupí do tkáně, s kterou se teplotně vyrovná. Krev o nové teplotě  $T$  odchází pryč z tkáně. Více je tento proces popsán v části 2.1.1. Výkon odváděný pryč pomocí krve  $p_b$  [ $\text{W}\cdot\text{m}^{-3}$ ] je dán součinem perfuze krve, měrné tepelné kapacity a rozdílem teplot krve a tkáně:

$$\underbrace{p_b}_{\left[\frac{\text{W}}{\text{m}^3}\right]} = \underbrace{w_b c_b (T_b - T)}_{\left[\frac{\text{kg}}{\text{m}^3} \frac{\text{W}\cdot\text{s}}{\text{kg}\cdot^\circ\text{C}}\right]} \quad (2.15)$$

kde  $w_b$  je perfuze krve [ $\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{s}^{-1}$ ],  $c_b$  je měrná tepelná kapacita krve [ $\text{J}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot^\circ\text{C}$ ] a  $T$  je rozdíl teplot krve a tkáně  $T_b - T$  [ $^\circ\text{C}$ ].

### 2.2.3 Metabolické teplo

Teplo, které je generováno metabolismem, resp. měrný výkon generovaný metabolismem  $p_m$  [ $\text{W} \cdot \text{m}^{-3}$ ], je ve většině případů velmi malý s porovnáním dalších přiváděných měrných výkonů.

### 2.2.4 Teplo způsobené jouleovými ztrátami

Měrný výkon přiváděný do tkáně při IRE je nejčastěji přiváděn pomocí obdélníkových elektrických pulzů. Díky tomu, že přiváděné elektrické pulzy jsou mnohem delší než elektrická časová konstanta tkáně (buňky), indukované transmembránové napětí dosáhne své maximální hodnoty mnohem dříve než nastane konec pulzu [15]. To znamená, že lze uvažovat o rozložení elektrického pole při ustáleném stavu, bez ohledu na přechodové stavy, jako je náběžný čas pulzu. Díky tomuto zjednodušení lze použít zjednodušenou Laplaceovu rovnici rozložení elektrického potenciálu pro ustálený stav:

$$\nabla^2 \varphi = 0 \quad (2.16)$$

kde  $\varphi$  je elektrický potenciál [V]. Intenzita elektrického pole  $E$  je poté gradient elektrického potenciálu [ $\text{V} \cdot \text{m}^{-1}$ ]:

$$E = \nabla \varphi \quad (2.17)$$

Měrný výkon je dán Ohmovým zákonem:

$$p = \rho \cdot J^2 \quad (2.18)$$

kde  $\rho$  je rezistivita [ $\Omega \cdot \text{m}^{-1}$ ] a  $J$  je hustota elektrického proudu [ $\text{A} \cdot \text{m}^{-2}$ ]. Jelikož se elektrický proud a intenzita elektrického pole liší v různých místech tkáně, je zapotřebí rezistivitu definovat v každém bodě jako poměr intenzity elektrického pole a hustoty proudu:

$$\rho = \frac{E}{J} \quad (2.19)$$

Pokud se z rovnice (2.19) vyjádří hustota elektrického pole  $J$  a dosadí rovnice (2.18) vznikne:

$$p = \rho \cdot \frac{E^2}{\rho^2} = \frac{E^2}{\rho} = \sigma \cdot E^2 \quad (2.20)$$

kde  $\sigma$  je měrná elektrická vodivost [ $\text{S} \cdot \text{m}^{-1}$ ]. Spojením rovnic (2.20) a (2.17) vznikne výsledný vztah pro měrný výkon přiváděný elektrickými pulzy do tkáně [ $\text{W} \cdot \text{m}^{-3}$ ], který představuje teplo způsobené jouleovými ztrátami:

$$\underbrace{p}_{\left[\frac{\text{W}}{\text{m}^3}\right]} = \underbrace{\sigma |\nabla \varphi|^2}_{\frac{\text{S}}{\text{m}} \frac{\text{V}^2}{\text{m}^2}} \quad (2.21)$$



## 2.2.5 Akumulované teplo

Akumulované teplo je možno popsat jako množství měrného výkonu v tkáni, které nestihlo opustit tkáň konvekcí, kondukcí nebo radiací. Jeho jednotka je  $[\text{W}\cdot\text{m}^{-3}]$  a je vyjádřena jako součin hustoty tkáně, měrné tepelné kapacity tkáně a celkové změny teploty v tkáni v čase:

$$\underbrace{p_{aku}}_{\left[\frac{\text{W}}{\text{m}^3}\right]} = \underbrace{\rho_t c_t \frac{\partial T}{\partial t}}_{\left[\frac{\text{kg}}{\text{m}^3} \frac{\text{W}\cdot\text{s}}{\text{kg}\cdot^\circ\text{C}} \frac{^\circ\text{C}}{\text{s}}\right]} \quad (2.22)$$

kde  $\rho_t$  je hustota tkáně a  $c_t$  je tepelná kapacita tkáně.

## 2.2.6 Pennesova rovnice

Nejpoužívanější rovnice pro výpočet přenosu tepla v lidském těle při IRE je *Modifikovaná Pennesova<sup>2</sup> rovnice přenosu tepla*, která v sobě zahrnuje jak funkci metabolismu, tak i průtok krve a tepla generovaného elektrickými pulzy. V obecném tvaru výkonů má tvar:

$$p_{aku} = p_v + p_b + p_m + p \quad (2.23)$$

kde  $p_{aku}$  je celkový výkon akumulovaný v tkáni,  $p_v$  je výkon odcházející vedením z povrchu objemového elementu,  $p_b$  je výkon odváděný pryč krví,  $p_m$  je výkon generovaný metabolismem a  $p$  je dodávaný výkon elektrickými pulzy. Po dosazení má *Pennesova rovnice přenosu tepla* tvar:

$$\rho_t c_t \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla(k\nabla T) + w_b c_b (T_b - T) + p_m + \sigma |\nabla\varphi|^2 \quad (2.24)$$

kde

- $\rho_t$  je hustota tkáně  $[\text{kg}/\text{m}^3]$ ;
- $c_t$  je měrná tepelná kapacita tkáně  $[\text{J}/\text{kg}\cdot^\circ\text{C}]$ ;
- $c_b$  je měrná tepelná kapacita krve  $[\text{J}/\text{kg}\cdot^\circ\text{C}]$ ;
- $k$  je tepelná vodivost tkáně  $[\text{W}/\text{m}\cdot^\circ\text{C}]$ ;
- $w_b$  je perfuze krve na jednotku objemu  $[\text{kg}/\text{m}^3\cdot\text{s}]$ ;
- $T$  je teplota tkáně  $[\text{C}]$ ;
- $T_b$  je teplota krve  $[\text{C}]$ ;
- $p_m$  je měrný výkon generovaný metabolismem  $[\text{W}/\text{m}^3]$ ;
- $\sigma$  je měrná elektrická vodivost  $[\text{S}\cdot\text{m}^{-1}]$ ;
- $\varphi$  je elektrický potenciál  $[\text{V}]$ .

---

<sup>2</sup>Henry H. Pennes (†14.11.1963) byl Americký lékař a klinický výzkumný pracovník, který studoval neurologické účinky léků a farmakologickou léčbu různých psychóz. Také představil matematický model produkce tepla s uvažováním toku krve. Pennesova rovnice (*The Pennes bioheat equation*) je základem pro stovky studií přenosu tepla.

I přesto, že se nejdená o dokonalou rovnici, je stále hodně užívaná pro řešení výpočtu šíření tepla v živých tkáních. Jednak z důvodu matematické jednoduchosti, ale také ze schopnosti docela dobře předpovědět šíření tepla. Na druhou stranu, tato rovnice má svá omezení. Největší problém spočívá v nezahrnutí faktu, jakým směrem proudí krev. Z tohoto důvodu není popsán jakýkoli konvektivní mechanismus přenosu tepla [13].

## 2.3 Tepelné poškození tkáně

Poškození tkáně teplem nastane, když je tkáň vystavena vyšším teplotám, než je její normální teplota, po delší dobu. Pokud vystavení vyšší teplotě trvá delší dobu, může se trvalé poškození objevit už od 42 °C [7]. Obecně se jako teplota trvalého poškození bere 50 °C [16, 7]. Do 50 až 60 °C je poškození poměrně malé, ale s vyšší teplotou se rapidně zvyšuje. Toto poškození může představovat celou řadu procesů, jako je např. buněčná smrt, stádia mikrovaskulárního krevního toku, nebo třeba koagulace proteinů<sup>3</sup> [16].

Tepelné poškození závisí na délce vystavení tepelnému výkonu a na teplotě. Kožní popáleniny nastanou, když je teplota zvýšena po určitou dobu. Např. 45 °C vyžaduje více jak 3 hodiny, 51 °C méně jak 4 minuty a 70 °C méně než 1 vteřinu. Úrovně teplot, které mohou způsobit poškození u jiných tkání, jsou podobné [17].

Jestli je poškození teplem v souladu s IRE, je zapotřebí pro určitou sadu parametrů pulzů a konfigurace elektrody spočítat tepelné účinky. Podle [16, 9] je poškození tkáně možné zjistit za použití analýzy typu Arrhenius, která předpokládá, že poškození je reakcí prvního řádu:

$$\Omega = \int_0^{\tau} \zeta \cdot e^{\frac{-\Delta E_a}{R \cdot T(t)}} dt \quad (2.25)$$

kde

- $\Omega$  je bezrozměrný parametr poškození ( $\Omega = 0.53$  je práh pro popáleniny prvního stupně v prokrvené kůži,  $\Omega = 1$  znamená popáleniny druhého stupně a  $\Omega = 10^4$  jsou popáleniny třetího stupně [18]);
- $\zeta$  je frekvenční faktor [ $s^{-1}$ ];
- $\Delta E_a$  je aktivační energie [ $J \cdot mol^{-1}$ ];
- $R$  je univerzální plynová konstanta [ $R = 8,314472 J \cdot K^{-1} \cdot mol^{-1}$ ];
- $T$  je teplota tkáně [ $K^{-1}$ ];
- $\tau$  je čas ohřevu [s].

---

<sup>3</sup>Koagulace proteinů = životu nebezpečný stav, pro který je charakteristický vznik mnohočetných krevních sraženin v cévách s vážnými následky pro celý organismus

Konstanty  $\zeta$  a  $\Delta E_a$  jsou parametry tkáně a  $T(t)$  je časový vývoj teploty tkáně [9]. Rovnice pro výpočet poškození teplem může být hypoteticky vyjádřena také pomocí počtu poškozených molekul tkáně a platí:

$$\Omega = \ln \frac{N(0)}{N(\tau)} \quad (2.26)$$

kde  $N(0)$  a  $N(\tau)$  jsou počty nedotčených molekul v tkáni před změnou tepla a po změně [2]. Tedy pravděpodobnost poškození  $P$ , která ukazuje více přímočarý pohled na efekty tepla, se dá vyjádřit [2]:

$$P = 1 - \frac{N(\tau)}{N(0)} = (1 - e^{-\Omega}) \quad (2.27)$$

## 3 METODY VÝPOČTU ŠÍŘENÍ TEPLA

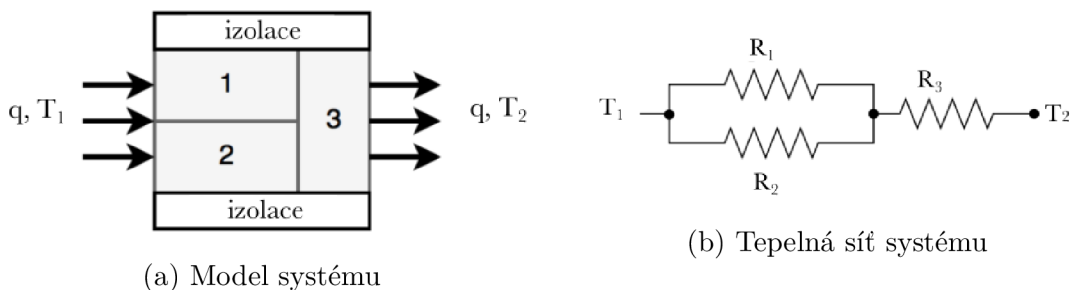
Pro tepelné výpočty je potřeba vytvořit matematický model. Ten se může skládat z algebraických, obyčejných nebo parciálních rovnic, jejich soustav, různých vztahů z teorie množin, teorie pravděpodobnosti, matematické logiky a mnoha dalších. Rovnice se stávají matematickým modelem teprve tehdy, když jsou jednoznačně přiřazeny k určitému procesu nebo jevu. Rovnice takových modelů mohou být řešeny dvěma způsoby, analyticky nebo numericky.

### 3.1 Analytické metody

Výsledkem je přesné uzavřené řešení parciální diferenciální rovnice spojité v prostoru a čase. Analytické modely poskytují přesné řešení, které je ale odvozené na základě mnoha zjednodušujících předpokladů.

#### 3.1.1 Metoda tepelných sítí

Metoda tepelných sítí, někdy označována jako metoda ekvivalentního tepelného obvodu, je metoda pro výpočet teplot jednotlivých částí modelu. Principem je sestavení náhradního tepelného obvodu s tepelnými odpory (vodivostmi), které se řeší pomocí tepelně-elektrických analogií [19].



Obr. 3.1: Ukázka tepelného systému. Upraveno z [20].

V modelovaném systému by při použití této metody vyšly teploty v každé části v ustáleném stavu. Tepelný obvod se skládá z uzlů, které představují části analyzovaného modelu. Každý uzel je reprezentován svojí teplotou a může i nemusí být zdrojem tepelného toku (výkonu). Velikosti tepelných výkonů odpovídají velikostem zjištěných elektrických ztrát. Mezi uzly existuje tepelná vazba, která je definována tepelnými odpory a představuje tak cestu tepelného toku. Tepelné odpory jsou určeny na základě geometrických rozměrů, součinitelů přestupů tepla a tepelných vodivostí [19, 21].

Takový příklad tepelného systému je ukázán v obrázku 3.1a, který je namodelován pomocí tepelných odporů v obrázku 3.1b. Kromě použití pouze tepelných odporů by mohl tepelný tok z tělesa 1 do tělesa 3 a z tělesa 2 do tělesa 3 být dále specifikován přidáním některých přídatných odporů představujících tepelnou vodivost mezi uvedenými tělesy [20].

Dále je důležité mít na paměti, že daná metoda nevystihuje lokální extrémny teplotního průběhu, jelikož každý uzel představuje střední hodnotu určitého úseku. To však lze kompenzovat dostatečně velkým počtem uzlů [21].

## 3.2 Numerické metody

Numerické metody poskytují přibližné řešení stejných rovnic, nicméně jsou mnohem méně zatížené zjednodušujícími předpoklady používanými v analytických modelech, a proto jsou vhodné pro řešení komplikovanějších problémů ve složitějších podmínkách.

Numerické metody jsou nutné, jelikož při vedení tepla je potřeba vyřešit mnoho problémů, např. komplexní 2D a 3D geometrie, komplexní okrajové podmínky, nelineární závislosti apod [22].

### 3.2.1 Metoda konečných prvků

Metoda konečných prvků (MKP) je nejpoužívanější metoda pro výpočty a následné simulace vytvořeného fyzikálního modelu. Jedná se o iterační metodu, která nemá přesný výsledek, ale konverguje k nějakému řešení po mnoha krocích.

Její princip spočívá v rozdělení CAD modelu na velmi malé konečné prvky jednoduchých tvarů, které jsou definované uzly v rozích. Soubor všech těchto jednoduchých tvarů představuje tzv. síť konečných prvků (mesh) [23].

Numerické řešení je psáno jako konečná řada součtů interpolačních funkcí, které mohou být lineární, kvadratické, kubické apod. Výsledkem jsou pak hledané neznámé hodnoty v uzlech (např. teplota). Mezi uzly se pro získání výsledku využívá aproximačních funkcí.

Hlavními kroky metody konečných prvků jsou podle [24]:

- Diskretizace úlohy - rozdělení řešené oblasti na konečný počet prvků;
- Výběr interpolačních funkcí;
- Sestavení matice neznámých parametrů pro každý prvek;
- Sestavení globální matice neznámých parametrů pro řešenou oblast;
- Zadání okrajových podmínek;
- Vyřešení úlohy;
- Dodatečné výpočty (pokud jsou požadovány).

### 3.2.2 Metoda konečných diferencí

Metoda konečných diferencí (MKD), také označována jako metoda sítí, je výpočetní metoda, jejíž podstatou je náhrada parciálních derivací podle jejich definice diferencemi (rozdíly). V této metodě se diskretizuje jak v prostoru, tak i v čase.

Jedná se o výpočetní metodu, která je nejpřímější pro přístup k diskretizaci parciálních diferenciálních rovnic. Principem je nahrazení určitého bodu v prostoru, který je popsán určitými rovnicemi, množinou diskrétních rovnic nazývaných rovnicemi konečných rozdílů. Tato metoda je typicky definována na pravidelné mřížce, což vede k efektivním metodám řešení. Proto je nevhodná k použití nepravidelných CAD geometrií, ale vhodná pro obdélníkové nebo blokové modely [23].

Tato metoda má určitou podobnost s MKP, jelikož určité formulace MKP definované v pravidelné mřížce jsou identické s MKD [23].

## 3.3 Software pro numerické metody

Jeden z možných způsobů jak zjistit šíření tepla v tkáni je pomocí výpočtových programů. Využívá se především metody konečných prvků. Nejpoužívanějšími programy pro výpočty a následné simulace jsou COMSOL Multiphysics a ANSYS.

COMSOL Multiphysics je multifyzikální program, který umožňuje řešit komplexní problémy tvořeny několika fyzikálními podmínkami. Původně byl součástí programu Matlab, ale jelikož začal být tvořen opravdu mnoha funkcemi, vznikl jako samostatný program. I přesto má výborné propojení s programem Matlab, který umožňuje naprogramování vlastních rovnic či jiných problémů, proto je první volbou pro vědce pracující s Matlabem. Výhodou jsou, mimo multifyzikálnost, obrovské možnosti nastavení výsledků a jejich exportu. Ať už se jedná o řezy skrz objekty či zobrazení animace.

ANSYS je program, který obsahuje několik částí. V aplikaci Workbench se modelují různé fyzikální problémy, které se pak musejí propojit. To je jedna z nevýhod ANSYSu, jelikož každý modul vytvoří jinou mesh (např. ANSYS Maxwell a ANSYS Mechanical). Jedná se o robustní volbu pro firmy, jelikož je schopen řešit vlastní komplexní problémy.

Použití těchto dvou programů je takové, že COMSOL využívají vědci s Matlabem, tedy zaměřeni na výzkum, a ANSYS je využíván pro průmysl.

## 4 SOUČASNÝ STAV POZNÁNÍ V OBLASTI TEPELNÝCH VÝPOČTŮ V TKÁNI POMOCÍ MKP

V posledních letech bylo provedeno několik studií v oblasti výpočtů tepla v živé tkáni pomocí MKP. Každá studie měla jiné parametry či jiné požadavky na tkáň, elektrody atd. V této kapitole jsou popsány tři studie, které využívají jiné předpoklady. První studie nebere v úvahu změnu elektrické vodivosti v závislosti na velikosti intenzity elektrického pole. Druhá tuto skutečnost započítává a dále přidává v blízkosti ablační zóny objekt, který představuje kritickou tkáň či místo, které nesmí být poškozeno. Poslední popsaná studie využívá vnitřní chlazení elektrod, které radikálně snižuje vzniklé teplo.

### 4.1 Rafael V. Davalos a kolektiv, 2005

Cílem studií [7], kterou v roce 2005 zveřejnili Davalos a kolektiv z Univerzity biomedicínského inženýrství a věd ve Virginii, je stanovit, zda lze pomocí matematického modelu určit, jestli může IRE ovlivnit značné množství tkání, aniž by došlo vzniklým teplem k jejich poškození.

#### 4.1.1 Model

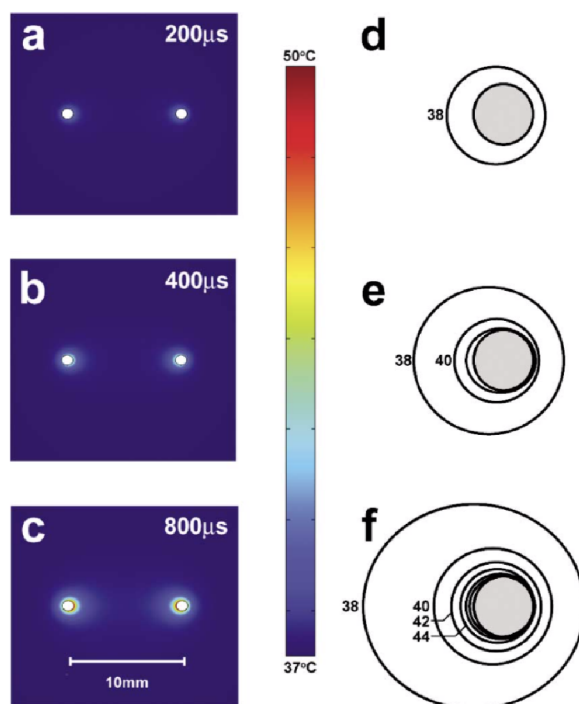
Pro simulaci byly zvoleny játra. Není zde započítána změna elektrické vodivosti při elektroporaci. Tkáň je brána jako izotropní a makroskopicky homogenní.

Byla použita konfigurace dvou jehlových elektrod, kde jedna elektroda je připojena k napětí a druhá k zemi. Jako rovnice přenosu tepla byla použita Pennesova rovnice (2.24). Pro výpočet bylo předpokládáno, že celá tkáň má počáteční teplotu  $T_0 = 37\text{ °C}$ . Vnější povrch analyzované oblasti a povrchy elektrod jsou považovány za adiabatické. Délka pulzu byla zvolena  $800\text{ }\mu\text{s}$  a byly použity pulzy o intenzitě elektrického pole  $360\text{ V}\cdot\text{m}^{-1}$ , jako hranice mezi žádnou a reverzibilní elektroporací, a  $680\text{ V}\cdot\text{m}^{-1}$  pro hranici mezi reverzibilní a ireverzibilní elektroporací.

Všechny výpočty a simulace byly provedeny v programu MATLAB pomocí solveru konečných prvků, Femlab v2.2. Výchozí mesh obsahující dvě 1 mm elektrody s roztečí 10 mm, byla tvořena 4035 uzly a 7856 trojúhelníky.

## 4.1.2 Výsledky

Obrázek 4.1 ukazuje vývoj rozložení teploty při 800  $\mu\text{s}$  pulzu pro dvě 1 mm elektrody s roztečí 10 mm a napětím 1331 V. Levá část obrázku (4.1a až 4.1c) ukazuje rozložení teploty v čase 200, 400 a 800  $\mu\text{s}$ . Pravá část, obrázky 4.1d až 4.1f, představují obrysy rozložení teploty v blízkosti pravé elektrody v čase 200, 400 a 800  $\mu\text{s}$ . Je zřejmé, že nárůst teploty je nejvýraznější v blízkosti rozhraní elektrod, konkrétně mezi elektrodami.



Obr. 4.1: Přejídné rozložení teploty při 800  $\mu\text{s}$  pulzu [7]

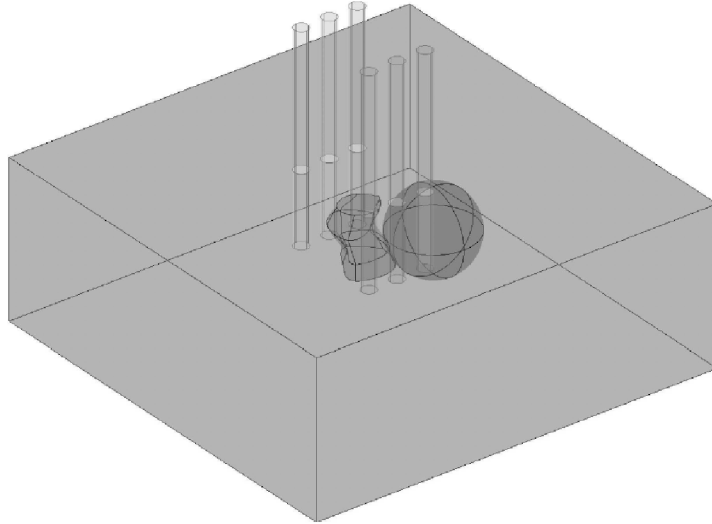
## 4.2 Anže Županič a Damijan Miklavčič, 2011

Studii [25] představili v roce 2011 Anže Županič a Damijan Miklavčič z Fakulty biomedicínského inženýrství vysoké školy v Lublani. Cílem této práce je ukázat, že je možné během optimalizace snížit oteplení tkáně penalizací vyšších teplot. Je zde ukázáno, že optimalizace parametrů elektroporace trvá příliš dlouho, jelikož se pro každý soubor parametrů provádí přesný výpočet rozložení teploty. Proto je navrženo, že je možné provádět pouze konzervativní odhad rozložení teploty, zatímco přesný výpočet se bude provádět pouze tehdy, když konzervativní odhad bude předpokládat možnost tepelného poškození.



### 4.2.1 Model

Výpočty byly provedeny na základě geometrie podkožního nádoru a jehlových elektrod vložených okolo, jak je ukázáno v obrázku 4.2. V blízkosti nádoru je vložen kulový objekt, jehož účelem je zde reprezentovat kritickou tkáň, která nesmí být poškozena během IRE, např. důležité cévy, nervy nebo srdce. To znamená, že nesmí být překročena prahová hodnota intenzity elektrického pole pro IRE a teplota musí zůstat pod prahovou hodnotou tepelného poškození.



Obr. 4.2: Geometrie tkáně použitá pro optimalizaci IRE: šest elektrod uspořádaných ve dvou řadách okolo centrálně umístěného nádoru [25]

Pro numerický model byl použit program COMSOL Multiphysics 3.5a (COMSOL AB, Švédsko). Pro výpočet rozložení elektrického potenciálu byla použita Laplaceova rovnice (2.16) a byly zahrnuty dvě mezní podmínky: konstantní elektrický potenciál na všech aktivních elektrodách a elektrická izolace na všech vnějších hranicích modelu. Aby byla brána v úvahu změna elektrické vodivosti při vystavení elektrickému poli, byl vybrán postupný matematický popis elektroporace. Elektrická vodivost je tedy funkcí elektrického pole:

$$\sigma(E) = \frac{\sigma_2 - \sigma_1}{E_{irr} - E_{rev}} \cdot E + \sigma_1 \quad (4.1)$$

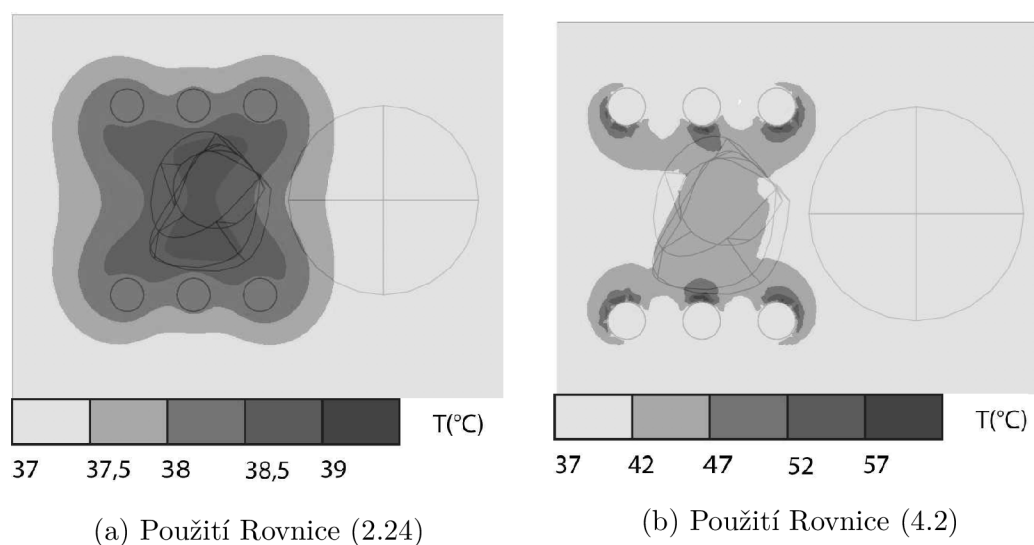
kde  $\sigma_1$  a  $\sigma_2$  jsou elektrické vodivosti před elektroporací a po ireverzibilní elektroporaci a  $E_{rev}$  a  $E_{irr}$  představují velikost intenzity elektrického pole pro reverzibilní a ireverzibilní elektroporaci. Vystavení biologické tkáně elektrickým pulzům vede k vytváření tepla, které je zde řešeno Pennesovou rovnicí (2.24).

## 4.2.2 Výsledky

Aby se ušetřil čas výpočtu, byla použita rovnice (4.2), která ignoruje vedení tepla, rozptyl tepla kvůli průtoku krve a teplo generované metabolismem:

$$\Delta T = \frac{\sigma E^2 N t}{\rho c} \quad (4.2)$$

kde  $N$  je počet elektrických pulzů a  $t$  je doba trvání pulzu. Z rovnice (4.2) vychází vyšší teploty než z rovnice (2.24), a tak lze použít rovnici (4.2) jako konzervativní odhad oteplení během IRE.



Obr. 4.3: Rozložení teploty po padesáti 100  $\mu$ s elektrických pulzech o velikosti 500 V [25].

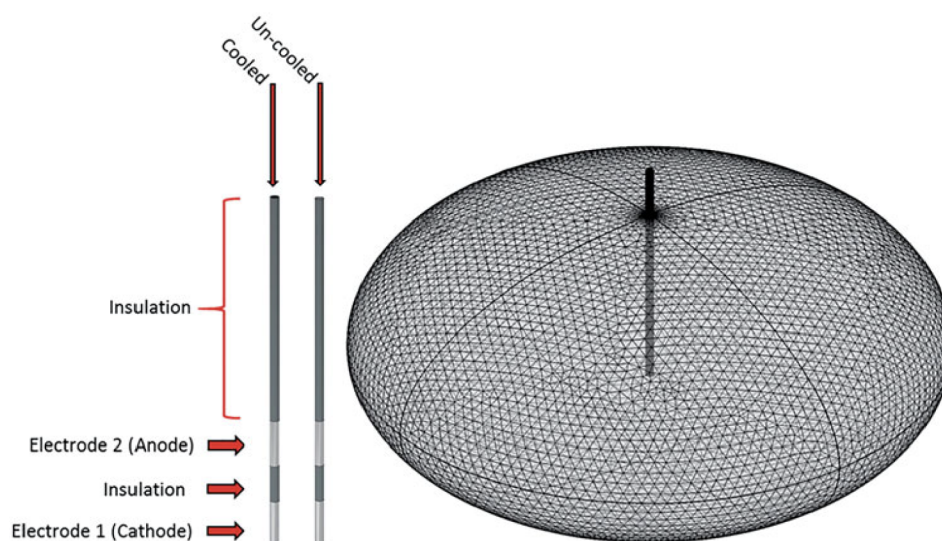
Obrázek 4.3a ukazuje rozložení teploty po aplikování padesáti 100  $\mu$ s elektrických pulzů o velikosti 500 V při použití rovnice (2.24). Maximální vypočtená teplota v okolí elektrod dosáhla 38.1  $^{\circ}$ C. Uprostřed nádoru teplota dosáhla 39.3  $^{\circ}$ C. Při použití rovnice (4.2), je výsledné rozložení teploty po aplikování stejné sady pulzů ukázáno v obrázku 4.3b. Maximální vypočtená teplota v okolí elektrod dosáhla teploty 67.3  $^{\circ}$ C. Uprostřed nádoru teplota dosáhla 43.2  $^{\circ}$ C.

## 4.3 Timothy J. O'Brien a kolektiv, 2018

Studie [26] popisuje a hodnotí účinky aktivního chlazení elektrod prostřednictvím cirkulace tekutiny uvnitř elektrody při IRE pomocí změn elektrického pole a teploty s použitím modelu prasečích jater. Model konečných prvků byl vytvořen a použit k předpovězení rozložení intenzity elektrického pole v tkáni v průběhu aplikace jedním bipolárním aplikátorem s vnitřním chlazením a bez něj.

### 4.3.1 Model

Byl použit model prasečích jater, který byl namodelován jako elipsoid. Model chlazeného aplikátoru se skládal ze dvou dutých válcových nerezových elektrod oddělených od sebe válcovým izolačním tělesem vloženým mezi ně. Nechlazený model aplikátoru byl designovaný podobně, jen s pevnými válcovými elektrodami a izolačním materiálem mezi nimi. Obrázek 4.4 ukazuje tyto detaily. Numerický model byl řešen pomocí solveru konečných prvků programem COMSOL Multiphysics 5.2 (COMSOL AB; Švédsko).



Obr. 4.4: Ukázka chlazeného a nechlazeného modelu aplikátoru a pohled na mesh modelu pomocí čtyřstěnů [26].

Mezní podmínky byly zvoleny jako  $\Phi = U$  na rozhraní tkáně a jedné z elektrod a  $\Phi = 0$  na rozhraní tkáně a druhé z elektrod. Místa, která nebyla v dotyku ani s jednou z elektrod, byla brána jako elektricky izolovaná.

Vývoj velikosti intenzity elektrického pole na konci pulzu může být přesně předpovězen, pokud elektrická vodivost je brána jako dynamicky se měnící s intenzitou

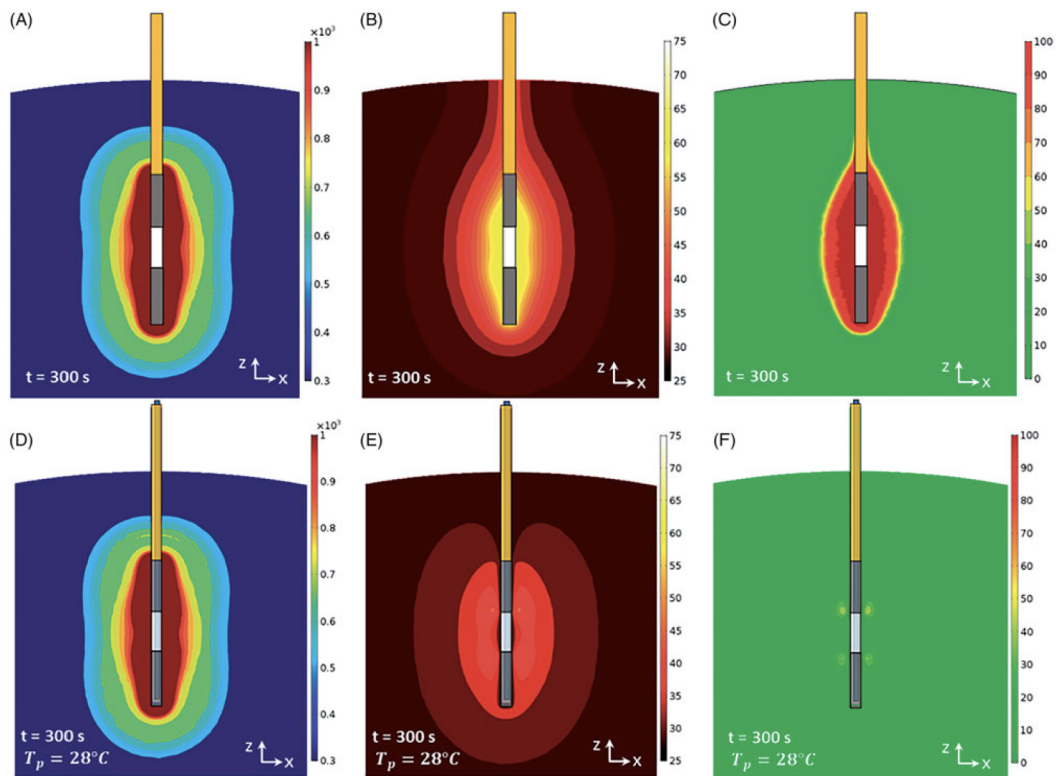
elektrického pole. Proto sigmoidální<sup>1</sup> závislost vodivosti k velikosti intenzity elektrického pole je zde popsána rovnicí:

$$\sigma(|\vec{E}|) = \sigma_0 + \frac{\sigma_{max} - \sigma_0}{1 + D \cdot e^{\frac{-|\vec{E}| - A}{B}}} \quad (4.3)$$

kde  $\sigma_0$  je výchozí vodivost,  $\sigma_{max}$  je maximální permeabilizovaná elektrická vodivost,  $C=8$  a  $D=10$  jsou empiricky určené sigmoidální parametry funkce,  $|\vec{E}|$  je velikost vektoru intenzity elektrického pole,  $A$  a  $B$  jsou parametry křivky, které záleží na prahové velikosti elektrického pole pro RE,  $E_0$ , a pro IRE,  $E_1$  (pro osm pulzů), a jsou dány:

$$A = \frac{E_0 + E_1}{2} \quad (4.4)$$

$$B = \frac{E_1 - E_0}{C} \quad (4.5)$$



Obr. 4.5: Výsledky po 300 pulzech o napětí 2700 V a délce pulzu 100  $\mu$ s.

Pro po sobě jdoucí pulzy diferenciální zvýšení vodivosti tkáně na konci každého po sobě jdoucího pulzu je dominantním nárůstem teploty. Pro modelování efektu

<sup>1</sup>Sigmoidální = charakterizovaný křivkou ve tvaru S

několika pulzů bylo vypočteno statické elektrické pole na konci každého po sobě jdoucího pulzu s vodivostí vypočtenou pomocí:

$$\sigma(|\bar{E}|, T) = \sigma(|\bar{E}|)[1 + \alpha(T - T_0)] \quad (4.6)$$

kde  $\alpha$  je tepelný koeficient vodivosti,  $T$  je okamžitá teplota vypočtená z (2.24) a  $T_0$  je počáteční teplota tkáně.

Zahřívání tkáně bylo modelováno pomocí Pennesovi rovnice (2.24). Počáteční teplota elektrod a tkáně byla zvolena 26 °C pro oba, chlazené i nechlazené, modely.

Pro urychlení výpočtů bylo Joulovo teplo měněno podle časového impulzu poděleného periodou mezi pulzy, což vedlo k průměrnému zahřívání po celou dobu trvání impulzu. Pro okraj modelu tkáně byly definovány hranice jako adiabatické, pro ukázkou maximálnímu zvýšení teploty uvnitř modelu tkáně. Pro zjištění poškození teplem byla použita rovnice (2.25).

### 4.3.2 Výsledky

Obrázek 4.5 ukazuje numerické výsledky pro porovnání chlazeného a nechlazeného modelu aplikátoru na konci IRE. Vnitřně chlazené a nechlazené modely mají podobné rozložení intenzity elektrického pole, které je v obrázku 4.5(A) pro nechlazený model a 4.5(D) pro vnitřně chlazený model. Naopak rozložení tepla a tepelného poškození je lepší pro chlazený model. V obrázku 4.5(B) je rozložení tepla pro nechlazený model a na obrázku 4.5(E) pro chlazený model. Podobně pro tepelné poškození, které je pro nechlazený model v obrázku 4.5(C) a pro chlazený model v obrázku 4.5(F).

## 4.4 Přínos popsaných studií pro vlastní řešení

Pro výpočet přenosu tepla v tkáni je nejpoužívanější rovnicí Pennesova rovnice, i přesto že není dokonalá. Z tohoto důvodu bude ve vlastním řešení použita právě tato rovnice. Změna elektrické vodivosti tkáně s velikostí intenzity elektrického pole má také určitý vliv, proto ji je potřeba definovat sigmoidální aproximací. Podmínky pro řešení musí být zvoleny tak, aby vnější hrany modelu byly elektricky a tepelně izolované. V modelu musí být přiváděny pulzy na elektrodu a vnější hrany tkáně a krve budou brány jako zem (0 V).

Nejpoužívanější software pro řešení tepla pomocí MKP je COMSOL Multiphysics. Jelikož je možnost tento program využít, jedná se o nejlepší volbu.

## 5 ZJEDNODUŠENÝ VÝPOČET A SIMULACE TEPLA POMOCÍ MKP

Pro řešení je zvolen jednoduchý model, který je inspirovaný v minulosti fyzicky realizovaným experimentem, při kterém byl použit ablační katetr THERMOCOOL SMARTTOUCH® D133602. Tento typ je vybaven šesti elektrodami a několika senzory. Důležité je brát v úvahu pouze konec katetru, jelikož další části elektrický proud nevedou. V experimentu byl katetr přiložen v krvi k srdeční tkáni. Vlastní řešení poté reprezentuje zjednodušený model použitého katetru, který je tvořen pouze jednou válcovou elektrodou.

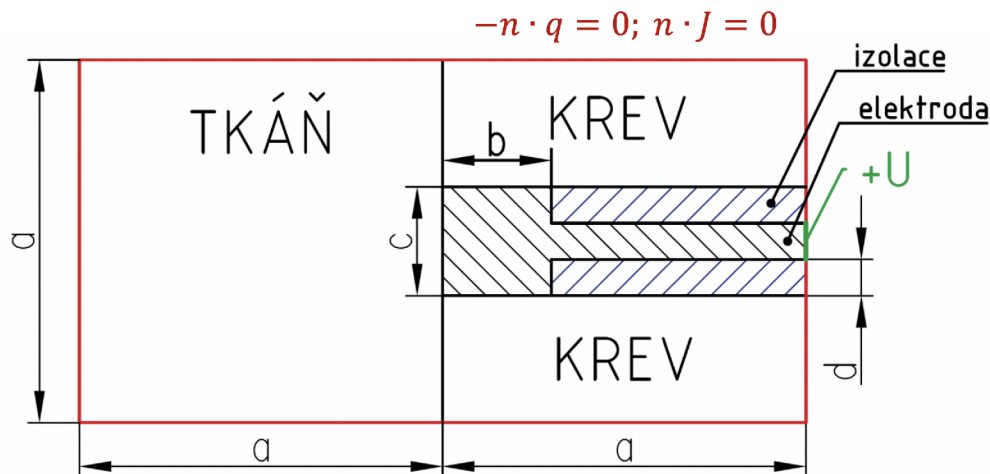
Z důvodu větší elektrické vodivosti krve než tkáně, se předpokládá, že teplo bude převážně vznikat v krvi okolo elektrody. Proto nejdůležitějším výsledkem bude záznam průběhu šíření tepla v modelu během pulzů a mezi nimi a na základě nich zhodnotit vhodnost zvoleného katetru pro reálné použití.



Obr. 5.1: Katetr THERMOCOOL SMARTTOUCH® D133602 použitý při experimentu [27]

### 5.1 Model pro MKP

Model katetru je obklopen krví a umístěn k srdeční tkáni kolmo, tak jak je ukázáno v obrázku 5.2. Součástí katetru je elektroda, na kterou jsou přiváděny stejnosměrné elektrické pulzy, a izolace, která začíná ve vzdálenosti  $b$  od tkáně. Vnější hrany modelu jsou brány jako tepelně a elektricky izolované a počáteční teplota modelu je zvolena  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Rozměry jsou uvedeny v tabulce 5.1.



Obr. 5.2: Rozměry modelu a aplikované podmínky

| Parametr                    | Symbol | Jednotka | Hodnota |
|-----------------------------|--------|----------|---------|
| Velikost strany modelu      | a      | mm       | 20      |
| Vzdálenost izolace od tkáně | b      | mm       | 3.5     |
| Průměr elektrody            | c      | mm       | 2.667   |
| Tloušťka izolace            | d      | mm       | 0.8335  |

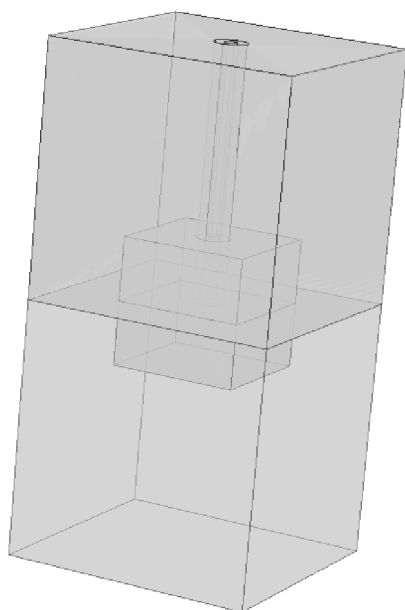
Tab. 5.1: Geometrie modelu

Pohled na celkový model se všemi částmi je v obrázku 5.3a. Pomocí čtyřstěňů byla vytvořena mesh (obrázek 5.3b), která je tvořena 1 086 052 elementy. Uprostřed modelu je část s jemnější sítí, jelikož se zde předpokládají největší ztráty, a tím pádem i největší teplota.

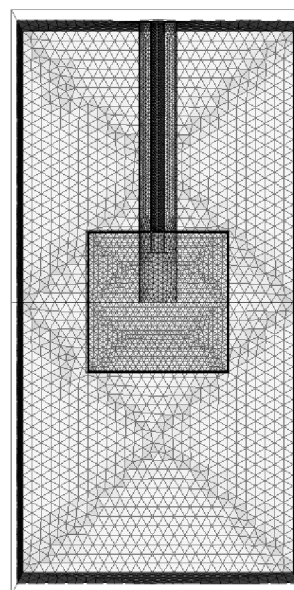
K řešení tepla byla použita Pennesova rovnice, ve které nebyl započítán odvod tepla pomocí krve a generování tepla metabolismem:

$$\rho_t c_t \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla(k \nabla T) + \underline{w_b c_b (T_b - T)} + p_m + \sigma |\nabla \varphi|^2 \quad (5.1)$$

Důvodem nezapočítání odvodu tepla pomocí krve je minimální zásah jejího vlivu v modelu, jelikož se jedná pouze o aplikaci elektrody na povrch tkáně. Pokud by se jednalo o např. jehlové elektrody, které by sahaly do určité hloubky tkáně, bylo by zapotřebí tento vliv uvažovat. Generování tepla metabolismem je zanedbatelné vůči dodávanému výkonu, proto také není uvažováno.



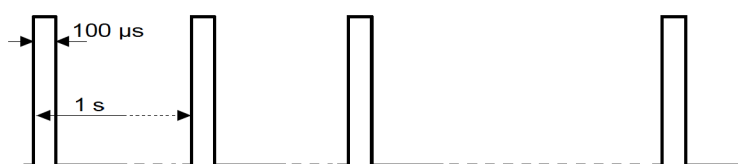
(a) Namodelovaná geometrie



(b) Výsledná mesh

Obr. 5.3: Model katetru, který je obklopen krví a umístěn k srdeční tkáni

Stejnoseměrné pulzy mají obdélníkový charakter podle obrázku 5.4. Tedy trvají  $100 \mu\text{s}$  a opakují se s frekvencí  $1 \text{ Hz}$ . Typicky se pro IRE používá 70 až 90 pulzů, ale pro dlouhou dobu výpočtu se bude výsledek skládat pouze z osmi pulzů, které se podle [17] používají při elektrochemoterapii.



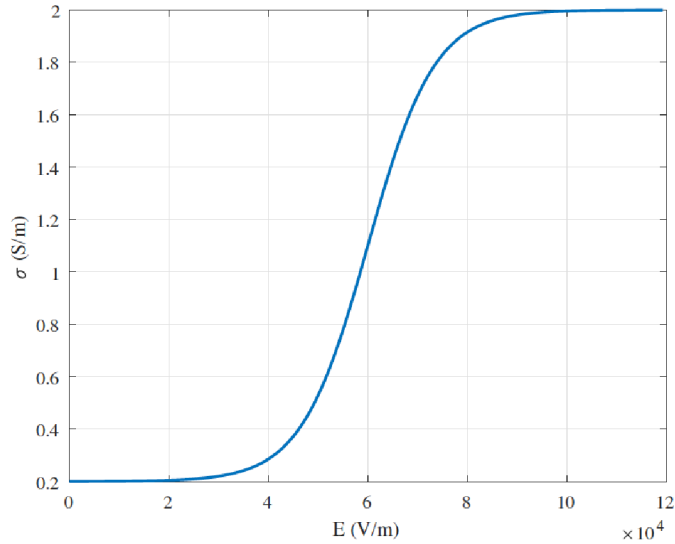
Obr. 5.4: Charakteristický průběh napěťových stejnosměrných pulzů pro IRE [17]

Z důvodu nehomogenního prostředí je zapotřebí definovat změnu elektrické vodivosti tkáně podle velikosti intenzity elektrického pole. Tato závislost má sigmoidální průběh, který lze dle [28] aproximovat funkcí:

$$f(x) = \frac{1}{1 + e^{-x}} \quad (5.2)$$

Výsledek aproximace, který bude použit pro model tkáně, je zobrazen v obrázku 5.5.





Obr. 5.5: Závislost elektrické vodivosti na velikosti intenzity elektrického pole [28]

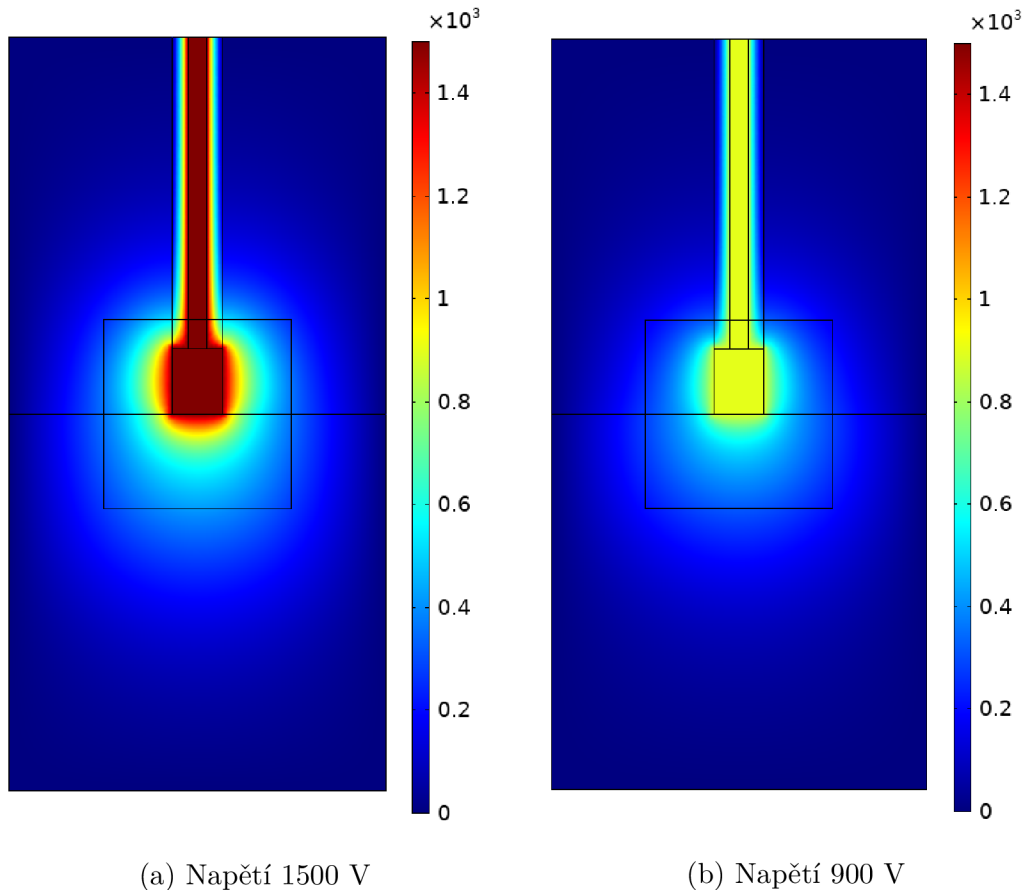
Pro výpočet modelu byl použit program COMSOL Multiphysics 5.4. Po nastavení fyzikálních podmínek bylo nutné přiřadit k jednotlivým částím modelu materiály jejichž parametry jsou uvedeny v tabulce 5.2. Parametry tkáně, krve jsou převzaty z [29] a elektrody a izolace z knihovny programu COMSOL Multiphysics.

| Objekt    | Parametr               | Symbol     | Jednotka  | Hodnota           |
|-----------|------------------------|------------|---|-------------------|
| Tkáň      | Hustota                | $\rho_t$   | $\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$                     | 1081              |
|           | Měrná tepelná kapacita | $c_t$      | $\text{J} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ | 3686              |
|           | Tepelná vodivost       | $k_t$      | $\text{W} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$  | 0.56              |
|           | Elektrická vodivost    | $\sigma_t$ | $\text{S} \cdot \text{m}^{-1}$                      | Obrázek 5.5       |
| Krev      | Hustota                | $\rho_b$   | $\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$                     | 1050              |
|           | Měrná tepelná kapacita | $c_b$      | $\text{J} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ | 3617              |
|           | Tepelná vodivost       | $k_b$      | $\text{W} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$  | 0.52              |
|           | Elektrická vodivost    | $\sigma_b$ | $\text{S} \cdot \text{m}^{-1}$                      | 0.66              |
| Elektroda | Hustota                | $\rho_e$   | $\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$                     | $19.3 \cdot 10^3$ |
|           | Měrná tepelná kapacita | $c_e$      | $\text{J} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ | 130               |
|           | Tepelná vodivost       | $k_e$      | $\text{W} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$  | 310               |
|           | Elektrická vodivost    | $\sigma_e$ | $\text{S} \cdot \text{m}^{-1}$                      | $45 \cdot 10^7$   |
| Izolace   | Hustota                | $\rho_i$   | $\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$                     | 1420              |
|           | Měrná tepelná kapacita | $c_i$      | $\text{J} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ | 1090              |
|           | Tepelná vodivost       | $k_i$      | $\text{W} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$  | 0.1               |
|           | Elektrická vodivost    | $\sigma_i$ | $\text{S} \cdot \text{m}^{-1}$                      | $1 \cdot 10^{-3}$ |

Tab. 5.2: Použité parametry materiálů pro vlastní simulaci

## 5.2 Výsledky

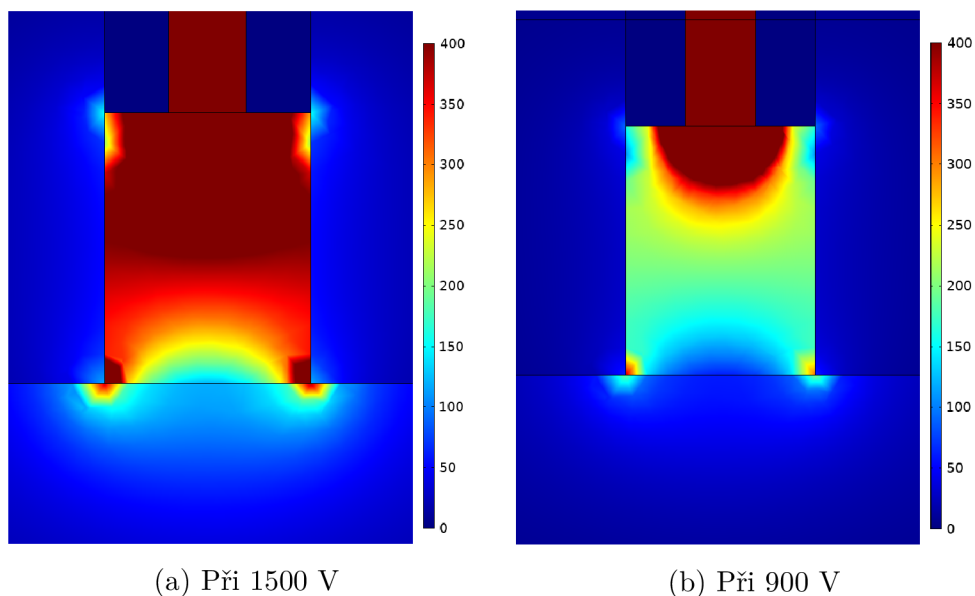
Pro zkrácení výpočetního času byly nejprve spočítány stacionární studie pro elektrický model. Nejprve proběhl výpočet pro model s napětím na elektrodě 1500 V, a poté s napětím 900 V. První z výsledků, který je zobrazen v obrázku 5.6, je rozložení elektrického potenciálu v modelu.



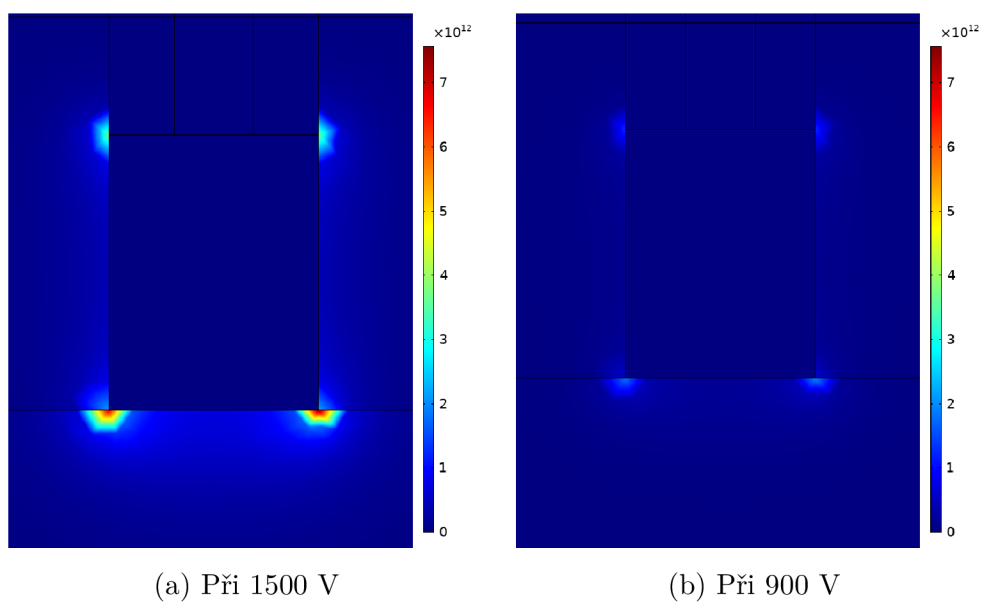
Obr. 5.6: Rozložení elektrického potenciálu v tkáni [V]

V obrázku 5.7 je ukázáno kde v krvi a tkáni jsou místa s největší proudovou hustotou. V tkáni poblíž elektrody je elektrické pole s nejvyšší elektrickou intenzitou, proto zde bude mít tkáň nejvyšší elektrickou vodivost. Z důvodu několikanásobně větší proudové hustoty v elektrodě byl změněn rozsah barev tak, aby byla dobře vidět místa s maximální proudovou hustotou v tkáni.

V obrázku 5.8 jsou zobrazeny vypočtené elektrické ztráty modelu. Tyto ztráty označovány jako Jouleovy ztráty představují tepelný výkon, který vzniká průchodem elektrického proudu. Nejvíce tepla bude vznikat v tkáni u vnějšího okraje elektrody a v krvi u rozhraní elektrody a izolace, tedy tam kde jsou největší elektrické ztráty, resp. nejvyšší proudová hustota.

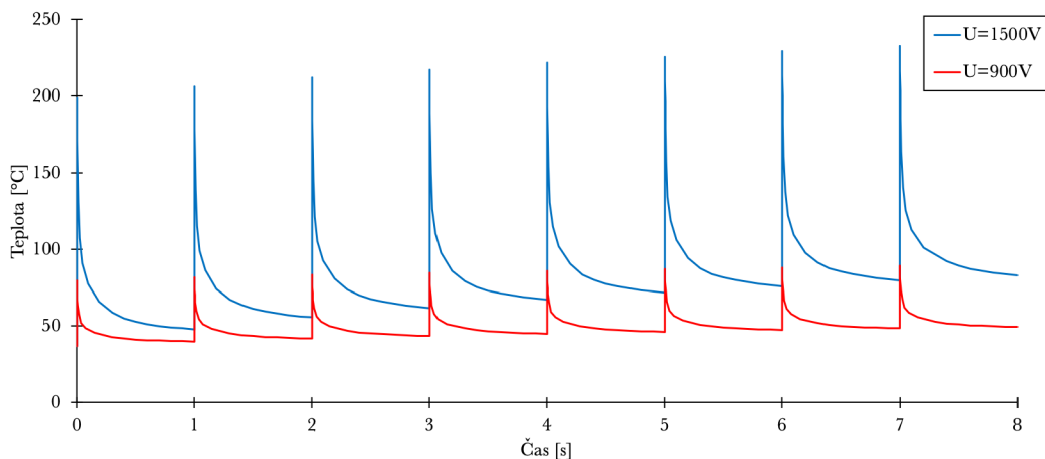


Obr. 5.7: Rozložení proudové hustoty v tkáni [A/cm<sup>2</sup>]



Obr. 5.8: Rozložení elektrických ztrát v tkáni [W/m<sup>3</sup>]

Jouleovy ztráty, které byly zjištěny v elektrickém modelu, byly spojeny s matematickým modulem *Events*, kterým byly nastaveny 100  $\mu$ s pulzy s frekvencí 1 Hz. Transientní analýza byla řešena po 8 sekund s krokem 100 ms. Jelikož byl ale krok nastaven jako *Intermediate*, sám solver zvolil menší krok, pokud nastala velká změna aktuálně počítané teploty. Samotný výpočet ukázal vývoj teploty tkáně v čase pro hodnotu napětí 900 a 1500 V, který je na obrázku 5.9.

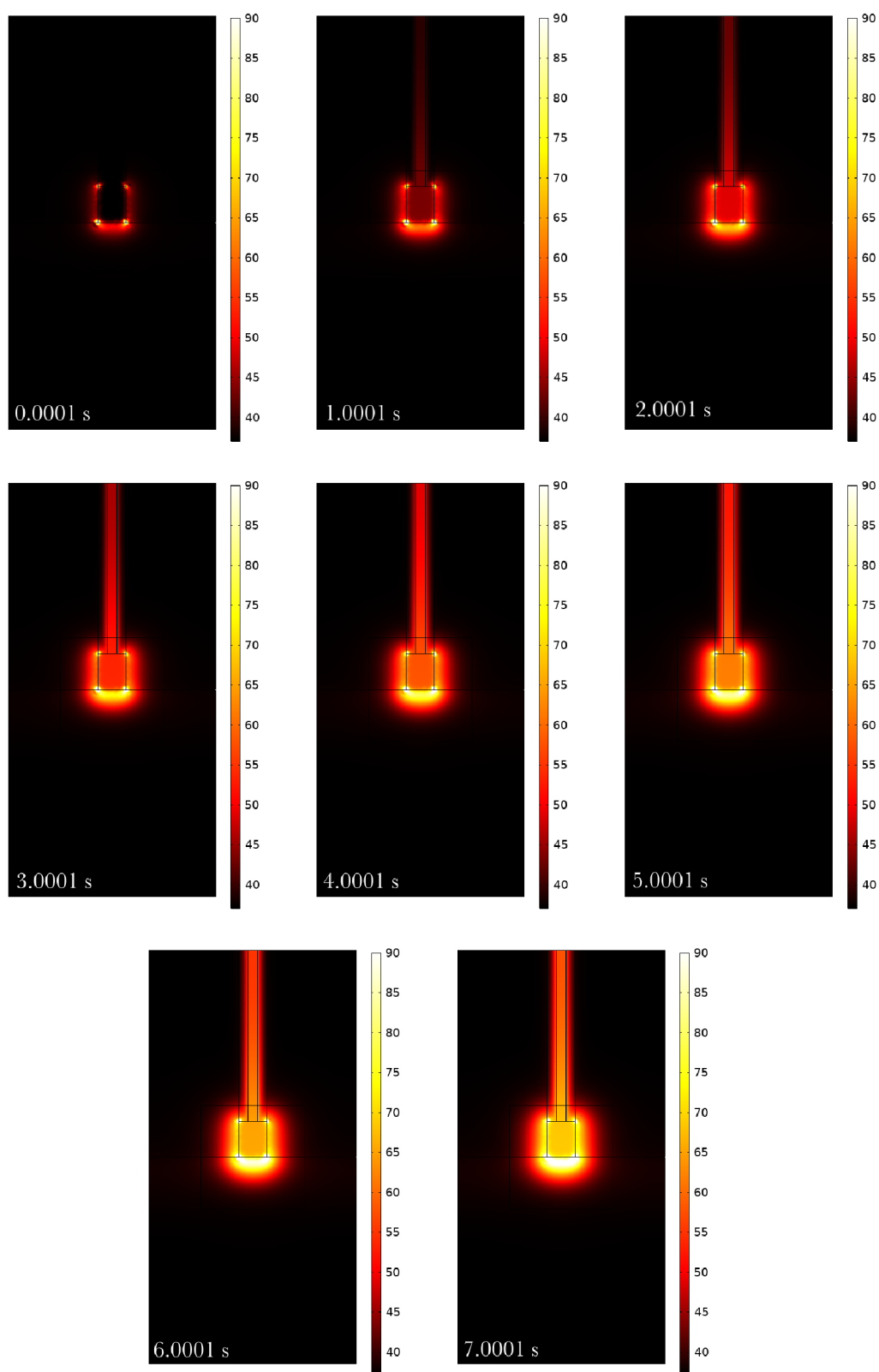


Obr. 5.9: Vývoj teploty tkáně v čase

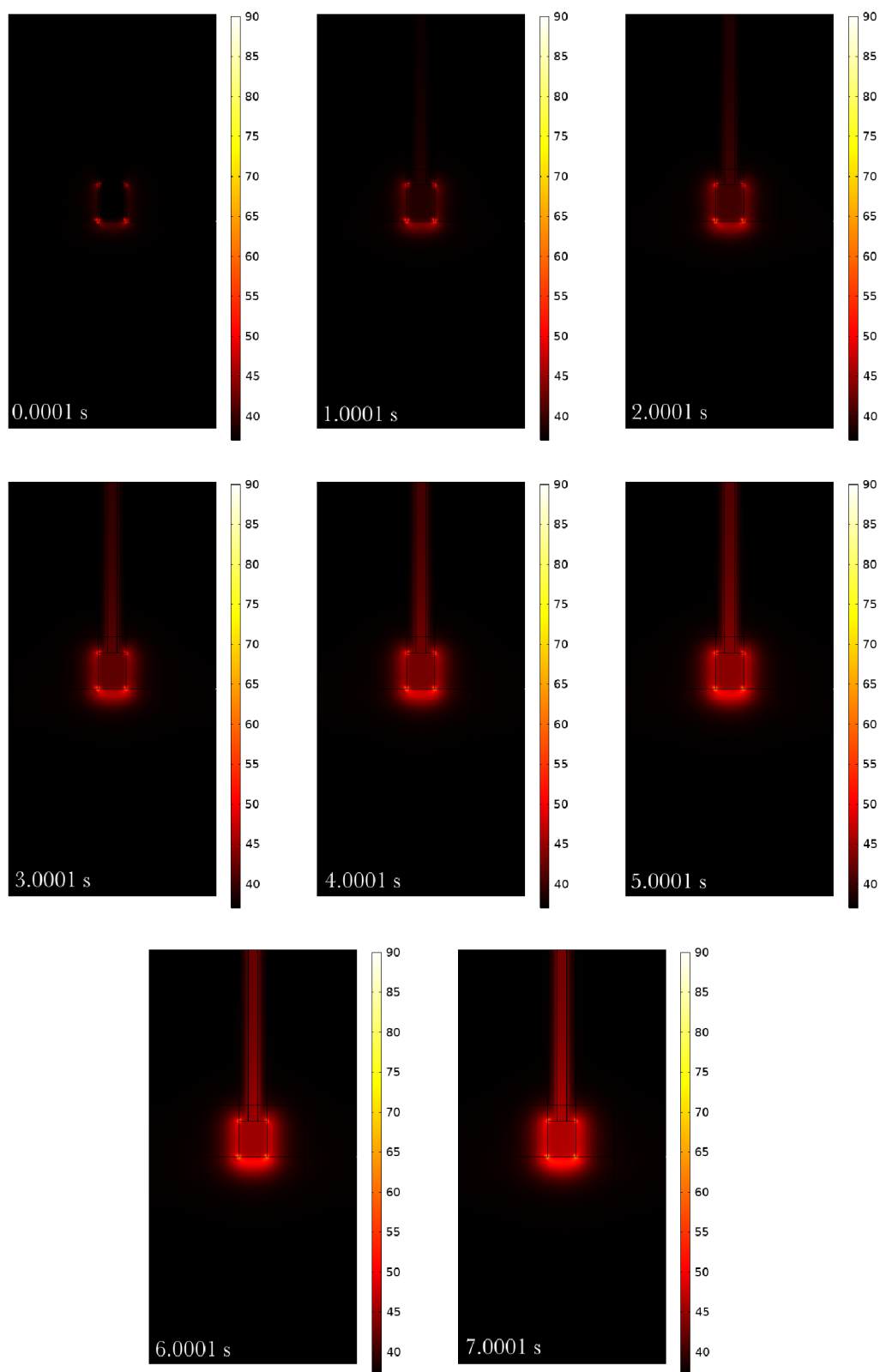
V obrázku 5.10 je znázorněn vývoj teploty modelu na konci každého z osmi pulzů při napětí 1500 V, resp. v obrázku 5.11 při napětí 900 V. Teplota narůstá okolo elektrody v krvi a tkáni a to převážně tam, kde byly zjištěny největší elektrické ztráty. Vodiče katetru mají v praxi určitou délku, proto se bude díky nim teplo odvádět pryč z elektrody. I přes odvod tepla vodiči teplota elektrody bude postupně narůstat. Proto lze předpokládat, že při sérii více pulzů dojde k ohřevu tkáně a krve i mimo přítomný napěťový pulz. V obrázku 5.10 jsou vyšší teploty než 90 °C, ale kvůli názornosti oteplené části a srovnání s výsledky v obrázku 5.11 byl změněn teplotní rozsah. Vypočtená teplota je hodně ovlivněna závislostí elektrické vodivosti tkáně na velikosti intenzity elektrického pole. Jelikož je tato závislost (obrázek 5.5) převzatá z [28], nebude přesně pasovat na parametry srdeční tkáně. Samozřejmě se mění i elektrická vodivost krve s velikostí intenzity elektrického pole. Ta ale nebyla při výpočtu uvažována.

Konkrétní použitý katetr nemá příliš dobrý tvar. Důvodem je skutečnost, že proud odtéká do krve, což vede ke snížení účinku elektrických pulzů. Do budoucna je potřeba vymyslet nový typ katetru nebo stávající typ vhodně upravit.

Podle teploty, která vyšla z výpočtů, je důležité si uvědomit, že při aplikaci pulzů s napětím 1500 V, dojde v místě aplikace k trvalému poškození tkáně, jelikož maximální teplota dosahuje přes 200 °C. Jak bylo popsáno v části 2.3, trvalé poškození teplem nastává od 50 °C po určitou dobu vystavení. S rostoucí teplotou se rapidně snižuje potřebný čas pro poškození tkáně. Z tohoto důvodu lze konstatovat, že při aplikaci takového napětí se okolní tkáně mohou nevratně poškodit. Poněvadž pulz trvá pouhých 100  $\mu$ s, je těžké určit poškození vytvořeným teplem pro napětí 900 V, jelikož se teplota rychle vrátí na hodnotu okolo 42 °C.



Obr. 5.10: Vývoj teploty [°C] na konci každého pulzu při napětí 1500 V



Obr. 5.11: Vývoj teploty [°C] na konci každého pulzu při napětí 900 V

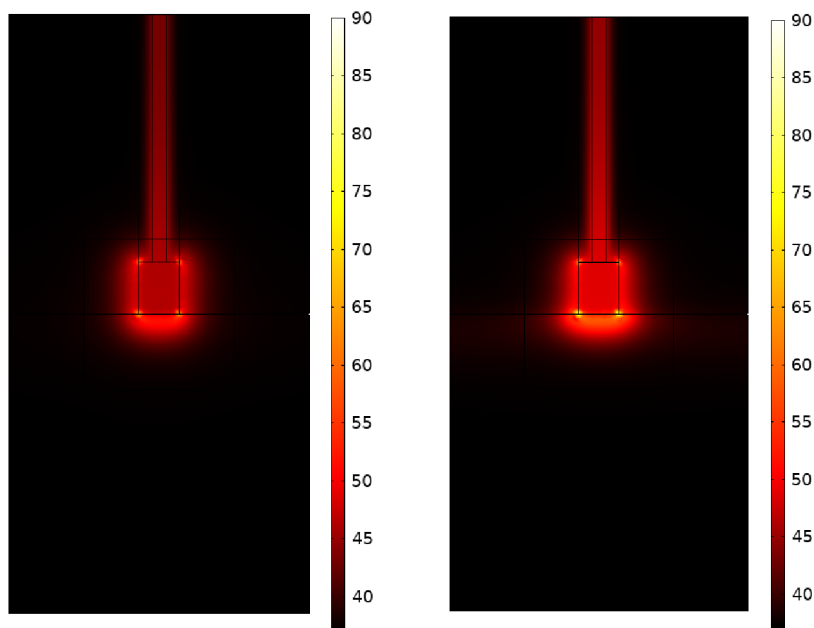
Srdeční tkáň je specifická, jelikož její elektrická vodivost má anizotropní vlastnosti. Ve směru svalových vláken je větší hodnota elektrické vodivosti než v ostatních směrech. Z tohoto důvodu je zapotřebí definovat její matici. Elektrická vodivost je typicky symetrická, proto lze podle [3] psát:

$$\sigma = \begin{bmatrix} \sigma_{xx} & \sigma_{xy} & \sigma_{xz} \\ \sigma_{yx} & \sigma_{yy} & \sigma_{yz} \\ \sigma_{zx} & \sigma_{zy} & \sigma_{zz} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \sigma_{xx} & 0 & 0 \\ 0 & \sigma_{yy} & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_{zz} \end{bmatrix} \quad (5.3)$$

V dalším řešení bude velikost elektrické vodivosti volena podle aproximační křivky v obrázku 5.5 v poměru 1:3 k rovnoběžnému směru. Pro tento model lze tedy psát:

$$\sigma(E) = \begin{bmatrix} \sigma_{xx}(E) & 0 & 0 \\ 0 & 3 \cdot \sigma_{yy}(E) & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_{zz}(E) \end{bmatrix} \quad (5.4)$$

Srovnání teplot na konci osmého pulzu při pulzech o velikosti 900 V je zobrazeno v obrázku 5.12. Z důvodu zvýšené proudové hustoty došlo ke zvýšení Jouleových ztrát, které vedou k vyšší teplotě.

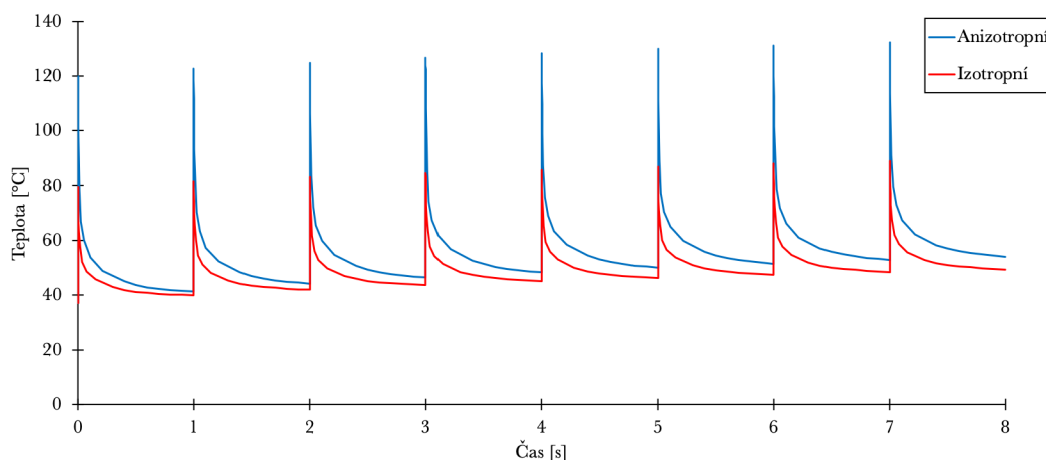


(a) Izotropní

(b) Anizotropní

Obr. 5.12: Srovnání teploty [°C] na konci osmého pulzu modelu při izotropní a anizotropní elektrické vodivosti při napětí 900 V

Srovnání vývoje teploty v čase při použití izotropní a anizotropní elektrické vodivosti při 900 V je zobrazeno v obrázku 5.13. Při použití anizotropické elektrické vodivosti se teplota zvýšila po prvním pulzu z 80 °C na 120 °C.



Obr. 5.13: Srovnání vývoje teploty v čase při izotropní a anizotropní elektrické vodivosti pro sérii pulzů o napětí 900 V

### 5.3 Aspekty ovlivňující přesnost výpočtu

Jelikož se jedná o numerickou metodu řešení, metodu konečných prvků, úplně přesné hodnoty nelze získat, lze se k nim pouze přiblížit. Pro přesnější výsledky by bylo potřeba zvolit vhodnější mesh, která obsahuje mnohonásobně více uzlů. Jelikož se hodnoty mezi uzly aproximují, přidáním uzlů lze zvýšit přesnost řešení.

S tímto souvisí velikost časového kroku solveru (tzv. *time step*). S menším časovým krokem lze dosáhnout výsledku teplot v jakémkoli časovém okamžiku. Čím více těchto kroků je požadováno, tím více rovnic a obecně výpočtů se bude provádět, což zvyšuje celkový čas výpočtu.

Na výpočet má vliv také zaokrouhlování. Každý výpočetní program počítá s určitým počtem desetinných míst. Pokud se tento počet zvýší, lze dojít k přesnějším výsledkům.

Samozřejmě s přesnějším výsledkem, převážně pokud se zvýší počet uzlů modelu a zmenší se časový krok solveru, čas pro výpočet rapidně narůstá. To ale není jediný problém, který je potřeba brát v úvahu. Nároky na výpočetní paměť RAM, procesor a úložné místo pro výsledky také budou narůstat.



## 5.4 Možnosti ověření správnosti výpočtu

Tento model, jak bylo dříve napsáno, je založen na reálné situaci, kdy byl ablační katetr přiložen k srdeční tkáni. Z experimentu vyplynulo, že aplikací pulzů o velikosti 900 V nenastane žádné poškození tkáně. Samozřejmě při vlastní simulaci došlo k mnoha zjednodušením, a proto tepelné poškození tkáně nebudou sedět s realitou. Mezi zjednodušení a nepřesnosti patří zanedbání tepla odváděného krví v tkáni, tepla generovaného metabolismem, nepřesná počáteční teplota tkáně, rozdílné parametry všech použitých materiálů a mnoho dalších.

Pro zjištění skutečné teploty existuje mnoho možností jakými lze teplotu měřit. Asi nejnázornější je použití termokamery. Pro tento případ je tato metoda ale nepoužitelná, jelikož se jedná o katetr, který je umístěn v srdci. Jiným řešením je kontaktní metoda používající čidla pro měření teploty (termočlánek, termistor apod.). Opět ale nastává problém, jelikož vznikající teplo je převážně v krvi, která ho odvádí pryč, což opět komplikuje použití čidla teploty. Pro srdce lze použít speciální ablační katetr, který obsahuje čidlo teploty. Tento typ katetru ale nebyl při experimentu k dispozici.

Pokud by se prováděly experimenty při otevřené operaci a tkáň by nebyla obklopena krví, jsou možnosti měření teploty termokamerou nebo čidlem možné.

# ZÁVĚR

Cílem práce bylo pospat současný stav poznání v oblasti šíření tepla v živé tkáni a realizovat výpočet teploty pomocí MKP pro zjednodušený model. Šíření tepla v tkáni je ovlivněno mnoha jejími vlastnostmi, které mohou nějakým způsobem ovlivnit přenos, resp. šíření tepla v tkáni. Jedná se o strukturu tkáně, tepelnou vodivost a difuzivitu, měrnou tepelnou kapacitu a perfuzi krve.

Jako základní rovnice pro výpočet přenosu tepla byla použita Pennesova rovnice přenosu tepla, která sice není dokonalá, ale docela dobře popisuje šíření tepla v tkáni. Aby bylo možné popsat tuto rovnici, bylo nejprve nutné popsat základní principy šíření tepla. Je zde také ukázána možnost výpočtu tepelného poškození tkáně, které nastává od 50 °C.

Po nastudování současného stavu poznání v oblasti tepelných výpočtů v tkáni pomocí MKP byly vybrány a popsány tři studie tak, aby každá přinesla něco nového v postupu řešení. Popsané studie slouží jako inspirace pro následující výpočet.

Pro výpočet byl zvolen zjednodušený model ablačního katetru inspirovaný reálnou situací, kdy byl katetr přiložen k srdeční tkáni. Pro výpočet byla použita Pennesova rovnice, která neuvažovala odvod tepla krví a teplo generované metabolismem. Z důvodu nehomogenního prostředí bylo zapotřebí definovat změnu elektrické vodivosti tkáně podle velikosti intenzity elektrického pole sigmoidální aproximací.

Jouleovy ztráty jsou největší v tkáni u vnější hrany elektrody, ale vznikají i okolo elektrody v krvi. V těchto místech také vzniká největší teplo. Výpočet byl řešen pro stejnosměrné pulzy o napětí 900 V a 1500 V. Katetr použitý při reálném experimentu nemá příliš dobrý tvar. Důvodem je skutečnost, že proud odtéká do krve, což vede ke snížení účinku elektrických pulzů. Je zde také srovnání izotropní a anizotropní elektrické vodivosti tkáně. Pro anizotropní tkáň byla volena trojnásobná elektrická vodivost v jednom ze směrů kolmém na katetr. Teplota se tak zvýšila v tkáni u vnějších hran elektrody, jelikož s elektrickou vodivostí vzrostly v těchto místech Jouleovy ztráty.

V klinické praxi se pro IRE používají stejnosměrné napěťové pulzy. Kromě nich se ale používají i střídavé pulzy, které jsou zatím pouze předmětem bádání. Proto další navazující diplomovou práci by bylo zaměřeno na střídavé napěťové pulzy pro IRE a možnost vylepšení konstrukce katetru, aby nedocházelo ke snižování účinků elektrických pulzů.

## LITERATURA

1. LEE, Edward W. et al. Introduction to Electroporation. In: *Clinical Aspects of Electroporation*. New York, NY: Springer New York, 2011, s. 3–7. ISBN 978-1-4419-8363-3. Dostupné z DOI: 10.1007/978-1-4419-8363-3\_1.
2. KURATA, Kosaku et al. Three-dimensional analysis of irreversible electroporation: Estimation of thermal and non-thermal damage: Estimation of thermal and non-thermal damage. *International Journal of Heat and Mass Transfer*. 2014, roč. 72, s. 66–74. ISSN 0017-9310. Dostupné z DOI: 10.1016/j.ijheatmasstransfer.2013.12.065.
3. SCHEFFER, Hester J. History of Image-Guided Tumor Ablation. In: *Irreversible electroporation in clinical practice*. Cham: Springer International Publishing, 2018, s. 3–11. ISBN 978-3-319-55113-5. Dostupné z DOI: 10.1007/978-3-319-55113-5\_1.
4. WAGSTAFF, P. et al. Irreversible electroporation: state of the art. In: *Oncotargets and Therapy*. Volume 9. Amsterdam-Zuidoost, the Netherlands: Dove Press, 2016, s. 2437–2446. ISSN 1178-6930. Dostupné z DOI: 10.2147/OTT.S88086.
5. DAVALOS, Rafael V. et al. Theoretical analysis of the thermal effects during in vivo tissue electroporation. *Bioelectrochemistry*. 2003, roč. 61, č. 1, s. 99–107. ISSN 1567-5394. Dostupné z DOI: 10.1016/j.bioelechem.2003.07.001.
6. II, R. E. . Neal et al. Experimental Characterization and Numerical Modeling of Tissue Electrical Conductivity during Pulsed Electric Fields for Irreversible Electroporation Treatment Planning. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2012, roč. 59, č. 4, s. 1076–1085. ISSN 0018-9294. Dostupné z DOI: 10.1109/TBME.2012.2182994.
7. DAVALOS, R. V. et al. Tissue Ablation with Irreversible Electroporation. *Annals of Biomedical Engineering*. 2005, roč. 33, č. 2, s. 223. ISSN 1573-9686. Dostupné z DOI: 10.1007/s10439-005-8981-8.
8. GHASSEMI, Majid; SHAHIDIAN, Azadeh. Chapter 3 - Biosystems Heat and Mass Transfer. In: *Nano and Bio Heat Transfer and Fluid Flow*. Oxford: Academic Press, 2017, s. 31–56. ISBN 978-0-12-803779-9. Dostupné z DOI: 10.1016/B978-0-12-803779-9.00003-0.
9. ZOLFAGHARI, Alireza; MAEREFAT, Mehdi. Bioheat Transfer. In: *Developments in Heat Transfer*. Rijeka: IntechOpen, 2011, Ch. 9. Dostupné z DOI: 10.5772/22616.

10. VALVANO, J. W. et al. Thermal conductivity and diffusivity of biomaterials measured with self-heated thermistors. *International Journal of Thermophysics*. 1985, roč. 6, č. 3, s. 301–311. ISSN 1572-9567. Dostupné z DOI: 10.1007/BF00522151.
11. DAVALOS, Rafael V. et al. Thermal Aspects of Irreversible Electroporation. In: Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2010, s. 123–154. ISBN 978-3-642-05420-4. Dostupné z DOI: 10.1007/978-3-642-05420-4\_5.
12. WELCH, Ashley J.; GEMERT, Martin J. C. van. *Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue: Tissue Thermal Properties and Perfusion* [online]. 2. ed. Dordrecht: Springer Netherlands, 2011 [cit. 2019-05-12]. ISBN 978-90-481-8831-4. Dostupné z DOI: 10.1007/978-90-481-8831-4.
13. HUANG, Huang-Wen; HORNG, Tzyy-Leng. Chapter 1 - Bioheat Transfer and Thermal Heating for Tumor Treatment. In: *Heat Transfer and Fluid Flow in Biological Processes*. Boston: Academic Press, 2015, s. 1–42. ISBN 978-0-12-408077-5. Dostupné z DOI: 10.1016/B978-0-12-408077-5.00001-8.
14. VALVANO, Jonathan W. Bioheat Transfer. In: *Encyclopedia of Medical Devices and Instrumentation*. American Cancer Society, 2006. ISBN 9780471732877. Dostupné z DOI: 10.1002/0471732877.emd015.
15. RUBINSKY, Boris. Irreversible Electroporation in Medicine. In: *Advanced Electroporation Techniques in Biology and Medicine*. 1st Edition. Boca Raton: Taylor a Fancis Group, 2010, s. 453–462. ISBN 9780429103681. Dostupné z DOI: 10.1201/EBK1439819067.
16. GARCIA, Paulo A. et al. A Parametric Study Delineating Irreversible Electroporation from Thermal Damage Based on a Minimally Invasive Intracranial Procedure. *BioMedical Engineering OnLine*. 2011, roč. 10, č. 1, s. 34. ISSN 1475-925X. Dostupné z DOI: 10.1186/1475-925X-10-34.
17. LACKOVIC, Igor et al. Three-dimensional finite-element analysis of joule heating in electrochemotherapy and in vivo gene electrotransfer. *IEEE Transactions on Dielectrics and Electrical Insulation* [online]. 2009, roč. 16, č. 5, s. 1338–1347 [cit. 2019-05-12]. ISSN 1070-9878. Dostupné z DOI: 10.1109/TDEI.2009.5293947.
18. WRIGHT, Neil T. Chapter 3 - Quantitative Models of Thermal Damage to Cells and Tissues. In: Boston: Academic Press, 2015, s. 59–76. ISBN 978-0-12-408077-5. Dostupné z DOI: 10.1016/B978-0-12-408077-5.00003-1.

19. CHVATÍK, Štěpán. *Asynchronní motor s vnějším rotorem* [online]. Brno, 2018 [cit. 2019-04-24]. Dostupné z: [https://www.vutbr.cz/studenti/zav-prace?zp\\_id=109637](https://www.vutbr.cz/studenti/zav-prace?zp_id=109637). Diplomová práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií.
20. TRÁVNÍČEK, Tomáš. *Vázané modelování asynchronního motoru metodou fyzikálního modelování a metody konečných prvků* [online]. Brno, 2017 [cit. 2019-04-24]. Dostupné z: [https://www.vutbr.cz/studenti/zav-prace?zp\\_id=101123](https://www.vutbr.cz/studenti/zav-prace?zp_id=101123). Diplomová práce. Vysoké učení technické v Brně. Fakulta strojního inženýrství.
21. TOMAN, Marek. *Vázané modelování asynchronního motoru metodou fyzikálního modelování* [online]. Brno, 2015 [cit. 2019-04-24]. Dostupné z: [https://www.vutbr.cz/studenti/zav-prace?zp\\_id=83651](https://www.vutbr.cz/studenti/zav-prace?zp_id=83651). Diplomová práce. Vysoké učení technické v Brně. Fakulta strojního inženýrství.
22. SARASAN, Arun. *Numerical methods for 2 d heat transfer* [online]. 2014 [cit. 2019-04-24]. Dostupné z: <https://www.slideshare.net/arunstkmc/numerical-methods-for-2-d-heat-transfer-32095150>.
23. SJODIN, Bjorn. *What's The Difference Between FEM, FDM, and FVM?* [online]. USA: Machine Design, 2016 [cit. 2019-05-09]. Dostupné z: <https://bit.ly/2L6hGpi>.
24. ČUPR, Pavel. *Metoda konečných prvků pro úlohy přenosu tepla* [online]. Brno, 2013 [cit. 2019-04-24]. Dostupné z: [https://www.vutbr.cz/studenti/zav-prace?zp\\_id=64061](https://www.vutbr.cz/studenti/zav-prace?zp_id=64061). Bakalářská práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta strojního inženýrství.
25. ZUPANIC, Anze; MIKLAVCIC, Damijan. *ENGLISH EDITION Tissue heating during tumor ablation with irreversible electroporation*. 2012/05/22. Dostupné také z: [https://www.researchgate.net/publication/266422672\\_ENGLISH\\_EDITION\\_Tissue\\_heating\\_during\\_tumor\\_ablation\\_with\\_irreversible\\_electroporation](https://www.researchgate.net/publication/266422672_ENGLISH_EDITION_Tissue_heating_during_tumor_ablation_with_irreversible_electroporation).
26. O'BRIEN, Timothy J. et al. Effects of internal electrode cooling on irreversible electroporation using a perfused organ model. *International Journal of Hyperthermia*. 2018/12/31, roč. 35, č. 1, s. 44–55. ISSN 0265-6736. Dostupné z DOI: 10.1080/02656736.2018.1473893.
27. *CARTO® THERMOCOOL SMARTTOUCH® Catheter* [online]. Johnson & Johnson, s.r.o., 2018 [cit. 2019-05-19]. Dostupné z: <https://www.biosensewebster.com/products/carto-3/smarttouch-catheter.aspx>.

28. NOVOTNA, V.; CERVINKA, D. Current Distribution in The Tissue During Electroporation Process. In: *2018 18th International Conference on Mechatronics - Mechatronika (ME)*. Brno, Czech Republic: IEEE, 2018, s. 1–5. ISBN 978-80-214-5542-9. Dostupné také z: <https://ieeexplore.ieee.org/document/8624669>.
29. *Database at a Glance* [online]. Zurich Switzerland: IT'IS Foundation [cit. 2019-05-16]. Dostupné z: <https://itis.swiss/virtual-population/tissue-properties/database/>.

# SEZNAM SYMBOLŮ, VELIČIN A ZKRATEK

|                                |  |
|--------------------------------|--|
| <b>CAD</b>                     | Počítačem podporované projektování – Computer Aided Design                               |
| <b>CRLM</b>                    | Metastáza kolorektálních jater – Colorectal Liver Metastases                             |
| <b>DNA</b>                     | Deoxyribonukleová kyselina – Deoxyribonucleic Acid                                       |
| <b>ECT</b>                     | Léčba rakoviny – Electrochemotherapy   |
| <b>EGT</b>                     | Genová terapie – Electrogenetherapy  |
| <b>HCC</b>                     | Hepatoocelulární karcinom – Hepatocellular Carcinoma                                     |
| <b>HIFU</b>                    | Ultrazvuk s vysokou intenzitou – High-Intensity Focused Ultrasound                       |
| <b>IRE</b>                     | Ireverzibilní (nevratná) elektroporace – Irreversible Electroporation                    |
| <b>MKD</b>                     | Metoda Konečných Diferencí   |
| <b>MKP</b>                     | Metoda Konečných Prvků   |
| <b>MR</b>                      | Magnetická rezonance – Magnetic Resonance  |
| <b>MWA</b>                     | Mikrovlnná ablace – Microwave Ablation   |
| <b>PEI</b>                     | Perkutánní injekce ethanolem - Percutaneous Ethanol Injection                            |
| <b>RE</b>                      | Reverzibilní (vratná) elektroporace – Reversible Electroporation                         |
| <b>RFA</b>                     | Radiofrekvenční ablace - Radiofrequency Ablation   |
| <i>c</i>                       | Měrná tepelná kapacita [ $\text{J/g}\cdot\text{°C}$ ]                                    |
| <i>c<sub>b</sub></i>           | Měrná tepelná kapacita krve [ $\text{J/g}\cdot\text{°C}$ ]                               |
| <i>c<sub>t</sub></i>           | Měrná tepelná kapacita tkáně [ $\text{J/g}\cdot\text{°C}$ ]                              |
| <i>E</i>                       | Intenzita elektrického pole [ $\text{V}\cdot\text{m}^{-1}$ ]                             |
| <i>J</i>                       | Hustota elektrického proudu [ $\text{A}\cdot\text{m}^{-1}$ ]                             |
| <i>k</i>                       | Tepelná vodivost tkáně [ $\text{W}\cdot\text{cm}^{-1}\cdot\text{°C}^{-1}$ ]              |
| <i>m<sub>voda</sub></i>        | Hmotnostní podíl vody v tkáni [kg]   |
| <i>m<sub>protein</sub></i>     | Hmotnostní podíl proteinu v tkáni [kg]   |
| <i>m<sub>tuk</sub></i>         | Hmotnostní podíl tuku v tkáni [kg]   |
| <i>p</i>                       | Výkon dodávaný elektrickými pulzy při IRE [ $\text{W}\cdot\text{m}^{-3}$ ]               |
| <i>p<sub>aku</sub></i>         | Akumulovaný měrný výkon v tkáni [ $\text{W}\cdot\text{m}^{-3}$ ]                         |
| <i>p<sub>b</sub></i>           | Vvýkon odváděný pryč pomocí krve [ $\text{W}\cdot\text{m}^{-3}$ ]                        |
| <i>p<sub>m</sub></i>           | Měrný výkon generovaný metabolismem [ $\text{W}\cdot\text{m}^{-3}$ ]                     |
| <i>p<sub>v</sub></i>           | Výkon odcházející vedením z povrchu objemového elementu [ $\text{W}\cdot\text{m}^{-3}$ ] |
| <i><math>\vec{q}</math></i>    | Hustota tepelného toku [ $\text{W}\cdot\text{m}^{-2}$ ]                                  |
| <i>Q</i>                       | Teplo [J]  |
| <i>R</i>                       | Univerzální plynová konstanta [ $\text{J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$ ]       |
| <i>S</i>                       | Plocha [ $\text{m}^{-2}$ ]   |
| <i>t</i>                       | Čas [s]  |
| <i>T</i>                       | Teplota [ $\text{°C}$ ]  |
| <i><math>\alpha</math></i>     | Tepelná difuzivita tkáně [ $\text{cm}^2\cdot\text{s}^{-1}$ ]                             |
| <i><math>\Delta E_a</math></i> | Aktivační energie [ $\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}$ ]                                     |

|           |  |
|-----------|--|
| $\zeta$   | Frekvenční faktor [ $s^{-1}$ ]                 |
| $\rho_t$  | Hustota tkáně [ $g/cm^3$ ]                     |
| $\rho$    | Rezistivita [ $\Omega \cdot m^{-1}$ ]          |
| $\sigma$  | Měrná elektrická vodivost [ $S \cdot m^{-1}$ ] |
| $\tau$    | Čas ohřevu [s]                                 |
| $\Phi$    | Tepelný tok [W]                                |
| $\varphi$ | Elektrický potenciál [V]                       |
| $\Omega$  | Parametr poškození [-]                         |
| $w_b$     | Perfuze krve [ $kg/m^3 \cdot min$ ]            |