

VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

Fakulta elektrotechniky  
a komunikačních technologií

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Brno, 2022

Bc. 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

## SIMULACE EFEKTU ELEKTROPORACE V SRDCI ZA POUŽITÍ RŮZNÝCH KONSTRUKCÍ APLIKAČNÍHO KATETRU

SIMULATION OF ELECTROPORATION EFFECT IN THE HEART FOR VARIOUS APPLICATION CATHETER DESIGNS

### DIPLOMOVÁ PRÁCE

MASTER'S THESIS

### AUTOR PRÁCE

AUTHOR

**Bc. Roman Kafka**

### VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

**Ing. Veronika Novotná, Ph.D.**

**BRNO 2022**

# Diplomová práce

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

Ústav výkonové elektrotechniky a elektroniky

**Student:** Bc. Roman Kafka

**ID:** 195349

**Ročník:** 2

**Akademický rok:** 2021/22

**NÁZEV TÉMATU:**

## **Simulace efektu elektroporace v srdci za použití různých konstrukcí aplikačního katetru**

### **POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:**

1. Seznamte se s problematikou elektroporace. Provedte literární rešerši v oblasti simulace elektroporačního děje se zaměřením na nejaktuálnější trendy a inspirujte se tak pro svou simulaci.
2. Prozkoumejte konstrukce ablačních katetrů na trhu a ve výzkumu.
3. Provedte simulace elektroporace pro různé varianty a konstrukce katetrů v součinnosti s vývojovým týmem. Zkoumejte rozložení intenzity elektrického pole, Jouleových ztrát a teploty tkáně, rozsahu ablační zóny.
4. Diskutujte výsledky simulací a na základě toho navrhnete optimální konstrukci katetru. Pokud budou k dispozici experimentální data, srovnajte s nimi výsledky simulací.

### **DOPORUČENÁ LITERATURA:**

- [1] RUBINSKY, Boris. Irreversible Electroporation. 1. Berlin: Springer-Verlag, 2010. ISBN 978-3-642-05419-8.
- [2] M. Hwang, S. -S. Kwon, J. Wi, M. Park, H. -S. Lee, J. -S. Park, Y. -S. Lee, E. B. Shim, and H. -N. Pak, "Virtual ablation for atrial fibrillation in personalized in-silico three-dimensional left atrial modeling: Comparison with clinical catheter ablation", Progress in Biophysics and Molecular Biology, vol. 116, no. 1, pp. 40-47, 2014.
- [3] JANKOWIAK Gaspard, Cécile Taing, Clair Poignard, Annabelle Collin. "Comparison and calibration of different electroporation models - Application to rabbit livers experiments". 2019. fhal-02076894v2

**Termín zadání:** 7.2.2022

**Termín odevzdání:** 22.5.2022

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

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

### **UPOZORNĚNÍ:**

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

## **ABSTRAKT**

Tato diplomová práce se zabývá modelováním elektrického a teplotního pole v tkáni při srdeční ablací technikou ireverzibilní elektroporace. Popisuje základní principy a zákony, které vyjadřují danou problematiku. Dále srovnává pulzy stejnosměrné a střídavé elektroporace ve smyslu vznikajícího tepla a rozsahu ablace a následně se zabývá vývojem nového typu kardiálního katetru pro ablací srdce.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

Reverzibilní elektroporace, ireverzibilní elektroporace, modelování, simulace, přenos tepla, Pennesova rovnice, Maxwellovy rovnice, katetr, ablace srdce

## **ABSTRACT**

This master thesis describes modeling of electric and thermal fields in tissue during cardiac ablation based on irreversible electroporation. It is about basic principles and laws that applies to this problematics. Further, it describes the electric and thermal difference between DC and AC electroporation pulses. The follow-up work presents many simulation models of new cardiac catheters developed with research team.

## **KEYWORDS**

Reversible electroporation, Irreversible electroporation, modeling, simulation, heat transfer, Pennes bioheat equation, Maxwell's equations, catheter, cardiac ablation

KAFKA, Roman. *Simulace efektu elektroporace v srdci za použití různých konstrukcí aplikačního katetru*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav výkonové elektrotechniky a elektroniky, 2022, 107 s. Diplomová práce. Vedoucí práce: Ing. Veronika Novotná, PhD.

## Prohlášení autora o původnosti díla

<b>Jméno a příjmení autora:</b>	Bc. Roman Kafka
<b>VUT ID autora:</b>	195349
<b>Typ práce:</b>	Diplomová práce
<b>Akademický rok:</b>	2021/22
<b>Téma závěrečné práce:</b>	Simulace efektu elektroporace v srdci za použití různých konstrukcí aplikačního katetru

Prohlašuji, že svou závěrečnou práci jsem vypracoval samostatně pod vedením vedoucí/ho závěrečné práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autor uvedené závěrečné práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této závěrečné práce jsem neporušil autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhl nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a/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\*

---

\*Autor podepisuje pouze v tištěné verzi.

## PODĚKOVÁNÍ

Rád bych poděkoval vedoucí diplomové práce paní Ing. Veronice Novotné, Ph.D. především za trpělivost, přátelské vedení, konzultace a podnětné návrhy k práci. Dále bych rád poděkoval panu Ing. Doliboru Červinkovi, Ph.D. za pomoc svými připomínkami, radami i náměty při obtížích nebo otázkách, na které jsem při práci narazil. Velké díky patří také celému výzkumnému týmu pana doc. MUDr. Zdeňka Stárka, Ph.D. z Mezinárodního centra klinického výzkumu Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně (FNUSA-ICRC) a panu M.Sc. Oliverovi Huhnovi z firmy OSYPKA AG za ochotu, věnovaný čas a cenné rady. Děkuji také panu Ing. Matoušovi Lorencovi z firmy HUMUSOFT s.r.o. za pomoc při tvorbě modelů v programu COMSOL Multiphysics a paní MVDr. Evě Dražanové, Ph.D. a Mgr. Ivetě Pavlové z Ústavu přístrojové techniky Akademie věd České republiky za skenování prasečích srdcí pro následné hodnocení lézí. V neposlední řadě děkuji i své rodině a blízkým, kteří mě podporovali během celé doby studia.

# Obsah

Úvod	15
<b>1 Elektroporace</b>	<b>16</b>
1.1 Princip elektroporace . . . . .	16
1.2 Parametry elektroporace . . . . .	17
1.3 Aplikace elektroporace . . . . .	19
1.4 Srdeční ablace . . . . .	22
1.4.1 Elektrický srdeční systém . . . . .	23
1.4.2 Poruchy srdečního rytmu . . . . .	24
1.5 Generátory napěťových pulzů . . . . .	24
1.6 Další zajímavá rozšíření EP . . . . .	27
1.7 Konstrukce ablačních katetrů . . . . .	28
1.7.1 Velikosti katetrů . . . . .	28
1.7.2 Dostupné katetry . . . . .	28
<b>2 Elektrické pole</b>	<b>31</b>
2.1 Maxwellovy rovnice . . . . .	31
2.1.1 Maxwellovy rovnice ve tvaru potenciálů . . . . .	32
2.1.2 Materiálové vztahy . . . . .	33
2.2 Výpočet elektrického pole při elektroporaci . . . . .	38
2.2.1 Okrajové podmínky . . . . .	39
2.2.2 Jouleovy ztráty . . . . .	39
<b>3 Teplotní pole</b>	<b>41</b>
3.1 Výpočet přenosu tepla v tkáni . . . . .	41
3.2 Poškození tkáně a rozsah ablace . . . . .	43
3.3 Výpočet teplotního pole při elektroporaci . . . . .	44
3.3.1 Okrajové podmínky . . . . .	45
<b>4 Porovnání pulzů DC a AC IRE</b>	<b>46</b>
4.1 Efektivní hodnota . . . . .	46
4.2 Elektroporační pulzy . . . . .	48
4.2.1 Unipolární pulz . . . . .	49
4.2.2 Bipolární pulz . . . . .	49
4.2.3 Skutečný průběh . . . . .	50
4.3 Elektrické vlastnosti tkání . . . . .	52



<b>5 Modelování elektroporace tkáně <i>in vivo</i></b>	<b>54</b>
5.1 Modelování . . . . .	54
5.1.1 Dostupný software . . . . .	54
5.1.2 Obecný model . . . . .	55
5.2 Katetr pro RFA . . . . .	56
5.2.1 Rozměry a síť . . . . .	56
5.2.2 Okrajové podmínky . . . . .	57
5.2.3 Materiálové vlastnosti, rychlost proudění krve . . . . .	59
5.2.4 Zatlačení elektrody do tkáně . . . . .	63
5.2.5 Natočení katetru . . . . .	66
5.2.6 Změna parametrů pulzu . . . . .	68
5.2.7 Porovnání s experimenty . . . . .	73
5.3 Nové typy katetru . . . . .	76
5.3.1 První typ . . . . .	77
5.3.2 Druhý typ . . . . .	84
<b>Závěr</b>	<b>92</b>
<b>Literatura</b>	<b>96</b>
<b>Seznam symbolů a zkratk</b>	<b>103</b>

# Seznam obrázků

1.1	Molekulární simulace tvoření pórů na membráně buňky v důsledku aplikovaného PEF v čase. Upraveno z [3]. . . . .	17
1.2	Mapa přibližných míst účinků a aplikací v důsledku buněčné elektroporace jako závislost velikosti intenzity elektrického pole a době trvání pulzu. Přeloženo z [10]. . . . .	19
1.3	Ilustrace cesty procházejícího proudu tkání při vysoké frekvenci (vlevo) a při nízké frekvenci (vpravo). Přeloženo z [12]. . . . .	21
1.4	Ukázka ablačního katetru uvnitř srdce. Přeloženo z [23]. . . . .	23
1.5	Schéma srdce. Upraveno z [24]. . . . .	24
1.6	Současný systém IRE: (A) Generátor IRE od společnosti AngioDynamics, (B) 16G bipolární sonda, (C) 19G monopolární sondy, (D) distanční vložka monopolární sondy, (E) generátorový pedál. Převzato z [15]. . . . .	25
1.7	Zkonstruovaný generátor vysokonapěťových pulzů na Ústavu výkonové elektrotechniky a elektroniky FEKT VUT pro a) DC IRE a b) H-FIRE. . . . .	26
1.8	Katetr FARAWAVE™ od společnosti Boston Scientific. Převzato z [29]. . . . .	29
1.9	Ilustrace katetru VARIPULSE s deseti prstencovými elektrodami. Upraveno z [31]. . . . .	30
1.10	PFA katetr od společnosti Medtronic. Převzato z [32]. . . . .	30
2.1	Závislost elektrické vodivosti jaterní tkáně na velikosti intenzity elektrického pole. Převzato z [1]. . . . .	35
2.2	Závislost průměrné elektrické vodivosti na délce pulzu pro určité velikosti intenzit elektrického pole. Převzato z [38]. . . . .	36
2.3	Závislost průměrné elektrické vodivosti na délce pulzu pro určité velikosti intenzit elektrického pole. Převzato z [38]. . . . .	36
2.4	Závislost a) elektrické, b) tepelné vodivosti a c) perfuze krve tkáně na teplotě. . . . .	38
4.1	Průběh proměnného signálu. . . . .	47
4.2	Ideální tvar výstupního signálu pro DC IRE, převzato z [1]. . . . .	48
4.3	Ideální tvar výstupního signálu pro AC IRE, převzato z [1]. . . . .	48
4.4	Unipolární pulz. . . . .	49
4.5	Bipolární pulz. . . . .	50
4.6	Ukázka skutečného průběhu výstupního signálu pro střídavou elektroporaci – jedna doba pulzu při frekvenci 100 kHz. . . . .	51
4.7	Ukázka skutečného průběhu výstupního signálu pro střídavou elektroporaci – přiblížení na průběh bipolárního pulzu. . . . .	51
4.8	Polarizace materiálu. Přeloženo z [35]. . . . .	52

5.1	Pohled na řez obecným principiálním modelem. . . . .	55
5.2	Pohled na a) foto konce RFA katetru a b) model vytvořený v programu COMSOL. . . . .	56
5.3	Vytvořená síť při zobrazení místa a) kolem elektrody b) v blízkosti elektrody. . . . .	57
5.4	Nastavené okrajové podmínky pro elektrické i teplotní pole. . . . .	58
5.5	Pohled na rozložení a) elektrického potenciálu a b) intenzity elektrického pole v řezu YZ. . . . .	59
5.6	Pohled na rozložení a) proudové hustoty a b) Jouleových ztrát v řezu YZ. . . . .	60
5.7	Vývoj maximální teploty tkáně v čase pro rychlost proudění krve 3 a $8,5 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$ . . . . .	60
5.8	Vývoj a) maximální teploty tkáně a b) proudu procházejícího tkání pro rychlost proudění krve 3 a $8,5 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$ na konci každé periody pulzu. . . . .	61
5.9	Rozložení teploty 100 ms po odebrání napětí po posledním šedesátém pulzu pro a) malý průtok a b) velký průtok v řezu YZ. . . . .	61
5.10	Vývoj a) maximální teploty tkáně a b) proudu procházejícího tkání pro rychlost proudění krve $3 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$ na konci každé periody pulzu při teplotně závislých a nezávislých parametrech tkáně. . . . .	62
5.11	Závislost velikosti procházejícího proudu na hloubce zatlačení. . . . .	63
5.12	Vývoj teploty na konci každé periody pulzu pro různé hodnoty zatlačení elektrody do tkáně při rychlosti krve $3 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$ . . . . .	64
5.13	Rozložení teploty při hloubce zatlačení elektrody do tkáně a) 1,0 mm a c) 2,0 mm na konci poslední šedesáté periody pulzů a při b) 1,0 mm a d) 2,0 mm v čase 100 ms po odebrání napětí v řezu YZ. . . . .	65
5.14	Rozložení intenzity elektrického pole v řezu YZ při hloubce zatlačení elektrody do tkáně a) $z_e = 1,0 \text{ mm}$ a b) $z_e = 2,0 \text{ mm}$ . . . . .	66
5.15	Úhel natočení katetru vůči tkáni. . . . .	66
5.16	Závislost maximální teploty tkáně na úhlu natočení katetru vůči tkáni a počtu pulzů. . . . .	67
5.17	Rozložení maximální teploty v řezu YZ na konci poslední šedesáté periody pulzů při úhlu natočení $\gamma$ a) $+90^\circ$ , b) $+45^\circ$ , c) $-45^\circ$ a d) $-90^\circ$ . . . . .	68
5.18	a) Celkový a b) přibližný pohled na rozsah ablace tkáně při posledním šedesátém pulzu pro napětí 1300 V při využití teplotně závislých parametrů. . . . .	69
5.19	Přibližný pohled na rozsah ablace v řezu YZ při a) prvním a b) posledním šedesátém pulzu při využití teplotně závislých parametrů. . . . .	69
5.20	Závislost intenzity elektrického pole na vzdálenosti od elektrody. . . . .	70

5.21	Přehled vzdálenosti hladin intenzity elektrického pole od elektrody pro různé velikosti napětí. . . . .	70
5.22	Závislost a) hloubky a b) objemu léze na velikosti napětí. . . . .	71
5.23	Vývoj maximální teploty tkán na konci každé periody pulzu pro různé hodnoty amplitudy napětí při rychlosti krve $3 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$ . . . . .	72
5.24	Vývoj maximální teploty tkáně na konci každé periody pulzu pro různé hodnoty doby pulzu $t_1$ při rychlosti krve $3 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$ a amplitudě napětí 1300 V. . . . .	72
5.25	Vývoj maximální teploty tkáně na konci každé periody pulzu pro různé hodnoty doby pulzu $t_2$ při rychlosti krve $3 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$ a amplitudě napětí 1300 V. . . . .	73
5.26	Vytvořené léze při experimentu. . . . .	75
5.27	Vývoj teploty v bodě na špičce elektrody na konci každé periody pulzu pro různé hodnoty natočení katetru vůči tkáni v ose Y. . . . .	76
5.28	První typ katetru s kruhovými elektrodami po jedné třetině. . . . .	77
5.29	Zkoumané situace prvního typu nového katetru. . . . .	78
5.30	Rozložení intenzity elektrického pole a) v řezu YZ a b) ve 3D pohledu pro první situaci. . . . .	78
5.31	Rozložení intenzity elektrického pole a) v řezu YZ a b) v řezu XZ uprostřed boční elektrody pro druhou situaci. . . . .	79
5.32	Rozložení intenzity elektrického pole a) v řezu YZ a b) v řezu XZ uprostřed boční elektrody pro druhou situaci. . . . .	80
5.33	Závislost celkové hodnoty proudu na vzdálenosti mezi koncovou a boční elektrodou $y_e$ . . . . .	81
5.34	Rozložení intenzity elektrického pole a) v řezu YZ a b) v řezu XZ uprostřed boční elektrody při $y_e = 0 \text{ mm}$ a c) v řezu YZ a d) v řezu XZ při $y_e = 5 \text{ mm}$ . . . . .	82
5.35	Závislost maximální teploty tkáně na vzdálenosti mezi koncovou a boční elektrodou $y_e$ . . . . .	83
5.36	Rozložení maximální teploty a) v řezu YZ a b) v řezu XZ uprostřed boční elektrody při $y_e = 1 \text{ mm}$ po posledním šedesátém pulzu. . . . .	83
5.37	Rozložení maximální teploty a) v řezu YZ a b) v řezu XZ uprostřed boční elektrody při $y_e = 5 \text{ mm}$ po posledním šedesátém pulzu. . . . .	84
5.38	Druhý typ katetru s prstencovými elektrodami a) dokola a b) z jedné třetiny. . . . .	84
5.39	Rozložení intenzity elektrického pole v řezu YZ pro a) prstencové elektrody a b) elektrody z jedné třetiny. . . . .	85

5.40	Rozložení intenzity elektrického pole v řezu XZ ve středu prostřední zemnicí elektrody pro a) prstencové elektrody a b) elektrody z jedné třetiny. . . . .	86
5.41	Závislost maximální teploty tkáně na konci každé periody pulzu pro obě řešení elektrod. . . . .	86
5.42	Rozložení maximální teploty v řezu a) YZ a b) XZ ve středu prostřední zemnicí elektrody pro prstencové elektrody a v řezu c) YZ a d) XZ pro elektrody z jedné třetiny na konci poslední šedesáté periody pulzů. . . . .	87
5.43	Závislost celkové hodnoty proudu na vzdálenosti mezi elektrodami $y_e$ . . . . .	88
5.44	Rozložení intenzity elektrického pole v řezu YZ při a) $y_e = 1$ mm a b) $y_e = 5$ mm pro prstencové elektrody. . . . .	88
5.45	Závislost hloubky léze $E > 0,75$ kV·cm <sup>-1</sup> pod prostřední elektrodou na vzdálenosti mezi elektrodami. . . . .	89
5.46	Závislost objemu léze $E > 0,75$ kV·cm <sup>-1</sup> na vzdálenosti mezi elektrodami. . . . .	89
5.47	Závislost maximální teploty tkáně na vzdálenosti mezi bočními a prostřední elektrodou $y_e$ pro prstencovou elektrodu. . . . .	90
5.48	Závislost maximální teploty tkáně na vzdálenosti mezi bočními a prostřední elektrodou $y_e$ pro elektrodu z jedné třetiny. . . . .	90
5.49	Rozložení maximální teploty pro prstencovou elektrodu v řezu YZ při a) $y_e = 1$ mm a c) $y_e = 5$ mm a pro elektrodu z jedné třetiny v řezu YZ při b) $y_e = 1$ mm a d) $y_e = 5$ mm na konci poslední šedesáté periody pulzů. . . . .	91

# Seznam tabulek

5.1	Parametry všech částí modelu. . . . .	59
5.2	Naměřené hodnoty při ablací levé srdeční komory. . . . .	74
5.3	Výsledky ablace levé srdeční komory. . . . .	74
5.4	Materiálové vlastnosti nových katetrů. . . . .	77
5.5	Porovnání tří situací prvního typu katetru. . . . .	80
5.6	Porovnání katetru s prstencovými elektrodami a elektrodami z jedné třetiny. . . . .	85

# Úvod

S vývojem moderních technologií se stále více využívá výpočetních metod a simulací pro řešení komplexních problémů. V medicíně jsou operační zákroky finančně, časově i technicky náročné. Z tohoto důvodu je nutné použít výpočetní metody pro návrh a optimalizaci nejvhodnějšího postupu a aplikace. Při simulaci účinku (efektu) ablačních metod na tkáň, jako je elektroporace, je výsledkem např. rozsah ablace, rozložení intenzity elektrického pole, proud procházející tkání, vzniklé teplo a tepelné poškození tkáně.

Tato práce se zabývá popisem nejnovějších trendů ohledně elektroporace obecně a se zaměřením na srdeční ablací. Dále se zabývá matematickým aparátem elektroporačního procesu. Jsou zde uvedeny všechny důležité rovnice, které popisují elektrické a teplotní pole. Také je zde popsáno srovnání stejnosměrných elektroporačních pulzů s pulzy střídavými, na které se v dnešní době soustředí výzkum. Hlavním cílem této práce je ale vytvoření matematických modelů nových typů katetrů určených pro ablací srdce s navazujícími výpočty a simulacemi. Výsledky provedených analýz budou sloužit k navržení optimálního typu katetru.

# 1 Elektroporace

Desítky let výzkumu ablačních technik vedlo k dramatickému zlepšení celého průběhu zákroku a minimalizaci vedlejších účinků u pacientů. Mezi nejznámější ablační techniky patří radiofrekvenční ablace (RFA), která je také nejpoužívanější technikou, mikrovlnná ablace (MWA), ablace fokusovaným ultrazvukem (HIFU) a laserová intersticiální ablace (LITT) [1]. Tyto zmíněné ablační techniky patří do skupiny termálních ablačních technik. Jejich principem je ničení živé tkáně vytvářeným teplem. Vytvořené teplo ale může ohrozit okolní tkáně či jiné struktury v blízkosti aplikace. Proto byla vyvinuta elektroporační technika, která nevyužívá vytvořené teplo k destrukci tkání. Vzniklé teplo je nechtěné a výsledek ablace je jím ovlivněn pouze minimálně. Tato kapitola popisuje úvod do procesu elektroporace.

## 1.1 Princip elektroporace

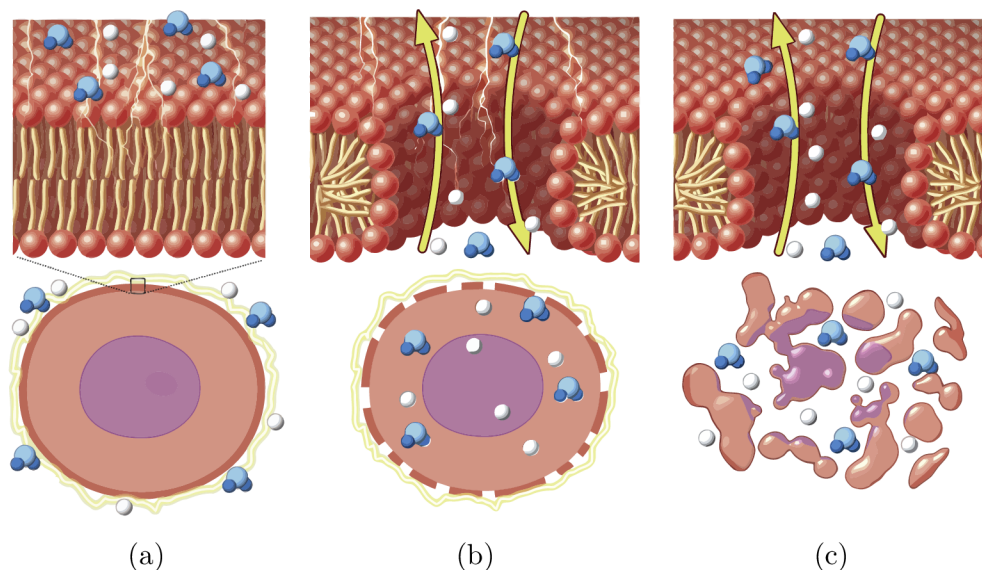
Pulzní elektrické pole (PEF) odkazuje na aplikaci přerušovaného vysokonapěťového elektrického pole pro krátké časové úseky (mikrosekundy, nanosekundy), které způsobí buněčnou elektroporaci tkáně. Elektroporace (EP) je inovativní technika, při které je PEF aplikováno na živé buňky, což následně vede k vytvoření defektů či pórů na membráně buňky. Tyto změny na membráně vedou ke zvýšení její propustnosti pro makromolekuly a ionty a případně k následné smrti. Zvýšení propustnosti umožňuje pohyb molekul směrem do buňky nebo z buňky ven. Tento proces tvoření pórů je zobrazen v Obr. 1.1.

Elektrické pulzy vytvoří elektrické pole mezi elektrodami, které způsobí velké zvýšení náboje na lipidové dvojvrstvě<sup>1</sup>. Toto zvýšení náboje způsobí vytvoření elektrického potenciálu nazývaného transmembránový potenciál (TMP). Jakmile TMP dosáhne letální (kritické) hodnoty, dojde k vytvoření elektricky vodivých pórů. Tyto póry se snaží zabránit trvalému poškození od elektrického proudu a omezují další nárůst TMP. Pokud jsou parametry PEF nastaveny tak, aby umožňovaly opětovné uzavření pórů, tedy aby po vystavení elektrickému poli byla buňka zachována, je tento proces charakterizován jako reverzibilní neboli vratná elektroporace (RE). Pokud intenzita elektrického pole přesáhne letální hodnotu, rozsah formování pórů je tak velký, že už se buňka nevrátí do původního stavu. Proto se tento proces označuje jako ireverzibilní neboli nevratná elektroporace (IRE). Parametry určující dopad na buňku jsou délka pulzu, velikost, frekvence a polarita napětí. Z makroskopického pohledu se jedná o vytvoření léze bez závislosti na tepelných procesech nebo vyžadování pomocných léků [1–3].

---

<sup>1</sup>Lipidová dvojvrstva je struktura o tloušťce řádově v nm, která je součástí buněčných membrán.





Obr. 1.1: Molekulární simulace tvoření pórů na membráně buňky v důsledku aplikovaného PEF v čase. Upraveno z [3].

Pro dosažení IRE je nutné použít napěťové pulzy, které vytvoří intenzitu elektrického pole o hodnotě nejméně několik stovek  $\text{V}\cdot\text{cm}^{-1}$  dle typu buňky [1]. Jedná se o minimálně invazivní ablační techniku, která má rozsah tepelného poškození zanedbatelný díky krátké době pulzů. Související Jouleovo teplo je tak minimalizováno pro většinu objemu tkáně, mimo oblastí v blízkosti elektrod, kde je zvýšené elektrické pole. Díky malé tepelné vodivosti tkání nejsou vzniklým teplem ovlivněny další citlivé struktury, jako jsou např. cévy [4] nebo nervy [5]. Jelikož způsob smrti buněk není způsoben teplem a záleží pouze na velikosti TMP, výsledky léčby nejsou ovlivněny odvodem tepla z blízkých krevních cév. Indukovaný TMP je, kromě funkcí specifických pro buňky (tvar, orientace), převážně funkcí rozložení elektrického pole v tkáni. Proto znalost lokálního rozložení elektrického pole může být použita pro přesné předpovězení rozsahu léze [2]. Ireverzibilní elektroporace byla původně vyvolávána pouze stejnosměrnými pulzy, ale v posledních letech se používají i střídavé pulzy [6].

## 1.2 Parametry elektroporace

Při stejnosměrné elektroporaci (DC IRE) se využívají obdélníkové pulzy o délce trvání  $100\ \mu\text{s}$  a opakující se s frekvencí 1 až 10 Hz a intenzitou elektrického pole mezi  $500$  a  $3000\ \text{V}\cdot\text{cm}^{-1}$  [3, 7]. Zákrok trvá jen pár minut a je většinou tvořen sérií 10 až 100 pulzů. Nevýhoda DC IRE je nutnost použití svalových relaxantů a celkové anestezie pacienta pro zamezení jakéhokoli pohybu těla [1].

Pro eliminaci nebo alespoň minimalizaci těchto nežádoucích účinků se využívají střídavé pulzy (AC IRE). Tato metoda se v literatuře označuje jako H-FIRE. Současné protokoly H-FIRE napodobují klinický postup aplikace DC IRE tím, že se každý napěťový pulz aktivuje na 50 až 100  $\mu\text{s}$  s opakovací frekvencí 1 Hz, v rámci kterého se aplikuje série 80 až 100 krátkých bipolárních pulzů. TMP ale nevzroste okamžitě při vystavení externímu pulznímu elektrickému poli. Protože nabíjecí časová konstanta pro membránu buňky u savců je přibližně 1  $\mu\text{s}$  (viz [8]), při dodání pulzů H-FIRE vzniká řada biologických reakcí. Dle [9] se zdá, že se procesy vzniku a šíření nanopórů u krátkých pulzů (0,25 až 5  $\mu\text{s}$ ) snižují ve srovnání s delšími pulzy v rozsahu 100  $\mu\text{s}$  až 10 ms a permeabilizace buněčné membrány nemusí být tak robustní, resp. dlouhotrvající, pro krátké pulzy.

Jedna z nevýhod bipolárních pulzů je ta, že pro indukování stejné hodnoty TMP je potřeba vyšší intenzity elektrického pole oproti unipolárním pulzům při stejné době trvání. V [10] je ukázáno, že práh letálního elektrického pole se významně zvyšuje se zkrácením doby trvání pulzu. Protokol H-FIRE sestávající z 80 pulzů o délce trvání 1 až 5  $\mu\text{s}$  snižuje životaschopnost rakovinných buněk slinivky břišní v suspenzi na méně než 20 % pro velikost intenzity elektrického pole 3000  $\text{V}\cdot\text{cm}^{-1}$  nebo více. Naproti tomu bylo ukázáno, že pro ekvivalentní energii 100  $\mu\text{s}$  u DC IRE protokolů je pro snížení životaschopnosti těchto buněk ve stejném rozsahu potřeba velikost intenzity elektrického pole 1250  $\text{V}\cdot\text{cm}^{-1}$ . Pro buňky v suspenzi se zdají být protokoly H-FIRE využívající pulzy 250 až 500 ns relativně neúčinné i při intenzitě pole do 4000  $\text{V}\cdot\text{cm}^{-1}$ . Když však byly buňky vypěstávány v kolagenových napodobeninách nádorů, byly nalezeny letální prahy 2000, 1700, 1100 a 760  $\text{V}\cdot\text{cm}^{-1}$  pro protokoly H-FIRE s pulzy 0,25, 0,5, 1,0 a 2,0  $\mu\text{s}$  resp., viz [11]. Tato nutnost zvýšení intenzity elektrického pole je způsobená zvýšenou frekvencí pulzů, která snižuje časový okamžik, kdy je hodnota TMP nad jeho letální hodnotou [12]. Intenzita elektrického pole musí být typicky při použití vysokofrekvenčních bipolárních pulzů 1,5 až 3 krát vyšší než při použití stejnosměrných pulzů. Tato hodnota ale záleží na frekvenci, resp. délce pulzů, a proto se může lišit. Z těchto důvodů musí být při zákroku aplikovány pulzy o vyšší velikosti napětí pro dosažení stejného rozsahu ablace. Vyšší napětí ale způsobí zvýšení vznikajícího tepla [13].

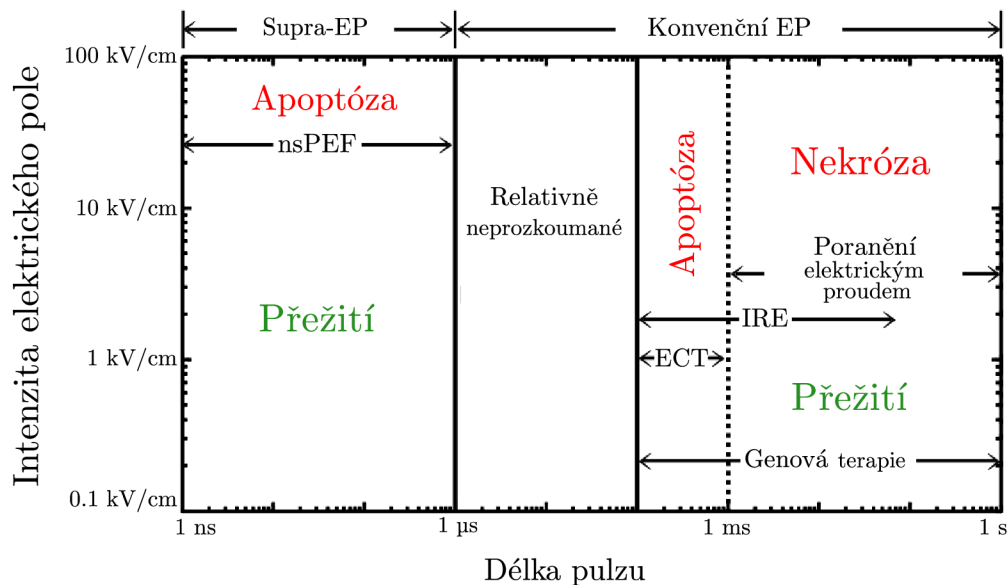
Dle [9] jsou teoretické modely H-FIRE schopny předpovědět, že tento typ terapie je schopný penetrace heterogenních tkání a tím vytvoření více předpověditelného rozsahu ablace než typické IRE pulzy. Například se jedná o tepny a cévy v oblasti aplikace, které mohou ovlivnit rozložení elektrického pole standardních DC IRE pulzů, pokud s nimi není počítáno. To je způsobeno faktem, že IRE pulzy jsou relativně dlouhé (100  $\mu\text{s}$ ), a proto mají nižší frekvenční složky (<20 kHz), které jsou citlivé na účinky heterogenity. Při těchto frekvencích se může impedance zdravých tkání lišit od například nádorových tkání. Při vyšších frekvencích je tento rozdíl

impedance zanedbatelný a tkáň se jeví jako elektricky homogenní. Proto je také výsledné rozložení elektrického pole více podobné analytickému řešení [9].

I přes všechny výhody IRE oproti jiným ablačním technikám, je aplikace IRE technicky náročnější. Krátké 100  $\mu\text{s}$  pulzy lehce stimulují svalové buňky a receptory bolesti, což má za následek svalové kontrakce a pokud se provádí zákrok v blízkosti srdce, tak i potenciální vznik arytmií. Kvůli těmto nebezpečím je nutné elektroporační pulzy synchronizovat se srdečním rytmem [1, 13].

### 1.3 Aplikace elektroporace

Elektroporace je široce používaná technika v mnoha odvětvích nejen v lékařství. RE se používá pro genovou transfekci buněk *in vitro*<sup>2</sup>, zatímco IRE se používá pro pasteurizaci tekutých médií za studena a má mnoho dalších aplikací v potravinářském průmyslu. V *in vivo*<sup>3</sup> je elektroporace tkáně základem řady klinických léčebných modalit. RE je základem elektrochemoterapie a je také základem genového elektrotransferu, který se používá pro mnohočetné terapie v rámci klinických studií, včetně léčby rakoviny [14, 15] a očkování [16].



Obr. 1.2: Mapa přibližných míst účinků a aplikací v důsledku buněčné elektroporace jako závislost velikosti intenzity elektrického pole a době trvání pulzu. Přeloženo z [10].

<sup>2</sup>*in vitro* znamená organismus mimo živé tělo. V tomto případě někde ve zkumavce, Erlenmeyerově baňce, Petriho miskách a dalším laboratorním skle.

<sup>3</sup>*in vivo* znamená živý organismus v přirozených podmínkách.

Jak již bylo zmíněno, ireverzibilní elektroporace je dobře zavedenou metodou pro léčbu nádorů [17]. To ale není jediná možnost využití. IRE je zvláště lákavá jako metoda pro srdeční ablací [18, 19], jelikož ve srovnání s RFA může vytvářet léze bez následků tepelného ohřevu a zachování okolních struktur (nervy, cévy). Aplikace IRE na srdeční tkáň je oblastí exponenciálně rostoucího zájmu a dosud byla úspěšně aplikována na řadu srdečních tkání ve studiích na zvířatech [20, 21].

Přibližný pohled na podmínky účinků elektrického pole (doba trvání pulzu a velikost intenzity elektrického pole) buněk a tkání vystavených elektroporaci je zobrazen v Obr. 1.2. Dlouhé pulzy indikují, že na některých nebo všech místech buněčné membrány vznikne suprafyziologický transmembránový potenciál. Pro typickou plazmatickou membránu savčích buněk to znamená, že TMP stoupá minimálně alespoň na 200 mV (ve většině případů je výrazně větší, často dosahuje 1 až 1,5 V). Obrázek 1.2 zahrnuje devět řádů délky trvání pulzu, ale pouze tři řády intenzity elektrického pole. To je proto, že reakce buněk jsou silně závislé na velikosti pulzu a relativně slabě na čase. Doba trvání pulzů se pohybuje přibližně od 1 ns do téměř 1 s (uvažovány jsou jednotlivé šířky pulzů). Síla nebo velikost aplikovaných pulzů elektrického pole se pohybuje od  $0,1 \text{ kV}\cdot\text{cm}^{-1}$  až do přibližně  $100 \text{ kV}\cdot\text{cm}^{-1}$ .

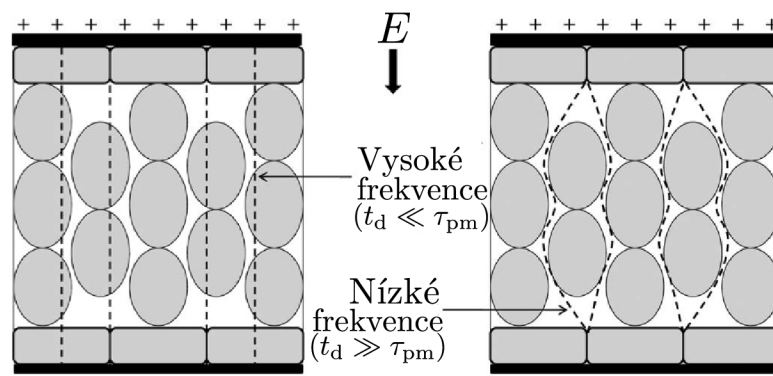
Vystavení elektrickým polím o velmi vysoké intenzitě s trváním doby pulzu  $t_d$  kratším než doba nabíjení plazmatické membrány buňky  $\tau_{pm}$ , má za následek mnohem početnější, ale menší póry než konvenční elektroporace. U pulzů s nejvyšší intenzitou elektrického pole jsou póry vytvořeny téměř ve všech oblastech buněčných membrán, včetně malých organel<sup>4</sup>, jako jsou mitochondrie. Jedním z výsledků je, že vzniklý elektrický proud prochází buňkami, což je opačné chování oproti konvenční EP, které se věnuje převážná většina vědeckých článků. Ty zahrnují velké pulzy v tom smyslu, že TMP stoupá, jak bylo dříve zmíněno, na suprafyziologické hodnoty pouze pro některá místa na membráně buňky. Konvenční EP se týká doby trvání pulzů delší než doba nabíjení plazmatické membrány buňky a její součástí je jak DC IRE, tak H-FIRE. Protože buněčná odezva zahrnuje významné zvýšení elektrické vodivosti membrány pouze na některých místech, vzniklý proud z velké části prochází kolem buňky [10]. Tyto cesty procházejícího proudu při vysoké a nízké frekvenci jsou zobrazeny v Obr. 1.3.

Přestože poranění elektrickým proudem má často hlavní tepelnou složku, která popálí tkáň, může dojít také k významnému a zákeřnému netepelnému poškození. Obecně přijímanou hypotézou buněčné smrti IRE je apoptóza<sup>5</sup>. V případě nízkých

<sup>4</sup>Organely jsou drobné mikroskopické útvary uvnitř buněk.

<sup>5</sup>Apoptóza je jeden z hlavních typů programované buněčné smrti probíhající především u živočichů. Zahrnuje 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 základu liší od nekrózy.

frekvencí (hojně používané 50 až 60 Hz) jsou vůči relativně dlouhotrvajícím silným polím, která jsou v konvenční kategorii EP, nejzranitelnější větší buňky (např. kosterní svaly, nervové buňky). V případě dlouhých a velmi silných polí dochází ke smrti buněk nekrózou<sup>6</sup>. Významná rozdílná zranitelnost vyplývá z rozdílů ve velikosti buněk v důsledku zesílení pole membránami. V případě konvenční EP jsou větší buňky snadněji elektroporovány než menší buňky pro pole o stejné intenzitě. Poškození elektrickým proudem tedy může zahrnovat lýzu zprostředkovanou EP s nebo bez zvýšené teploty Jouleovými ztrátami [10].



Obr. 1.3: Ilustrace cesty procházejícího proudu tkání při vysoké frekvenci (vlevo) a při nízké frekvenci (vpravo). Přeloženo z [12].

Elektrochemoterapie (ECT) je zavedený přístup k léčbě nádorů založený na EP. Zahrnuje kratší, menší pulzy, které typicky způsobují RE, přičemž léčba nádoru je založena na dodávání účinných protirakovinných léků do buněk (většinou bleomycinu). Typicky se používá osm čtvercových (lichoběžníkových) pulzů o trvání 100  $\mu$ s v 1s intervalech. K účinné ablaci nádoru dochází, pokud jsou poskytnuty malé extracelulární koncentrace bleomycinu, bez kterého buňky přežívají. ECT se stává široce používanou technikou a její klinický význam stále roste [10].

*In vivo* dodávání velkých molekul DNA do buněk životaschopné tkáně zahrnuje RE tvořenou ještě menšími a delšími pulzy. Často se hledá modifikace buněk kosterního svalstva nebo dendritických<sup>7</sup> buněk, což vede k významnému zlepšení léčby nádoru a, což je možná nejdůležitější, k celkovému posílení vakcinace. Této lékařské a biotechnologické aplikaci, která spoléhá spíše na přežití buněk než na smrt,

<sup>6</sup>Nekróza je typem smrti buněk a tkání, při které je souhrn biologických změn pozorovatelný histologicky až po určitém časovém odstupu po biologické smrti buněk. Nekróza postihuje skupiny na sebe navzájem naléhajících buněk a vzniká jako následek nevratného poškození buněk.

<sup>7</sup>Dendritická buňka je typ specializovaného buněčného těla nacházejícího se v tkáních, jako je kůže, který stimuluje imunitní odpovědi prezentací antigenu na jeho povrchu jiným specializovaným buňkám.

je věnována značná pozornost a má vyhlídky na velký dopad v lékařství. Doručování oligonukleotidů<sup>8</sup> pomocí EP je také předmětem rostoucího zájmu. V tomto případě mohou mít vysoce nabitě molekuly větší pravděpodobnost, že budou dopraveny přes plazmatickou membránu, s menším zachycením a vazbou na membránu před postupným vstupem do buňky [10].

Oblast, označená v Obr. 1.2 jako 'Relativně neprozkoumané', je poněkud libovolně definována trváním pulzu od 1 do 100  $\mu$ s (dva z devíti řádů trvání pulzu). Nachází se mezi deklarovanou horní hranicí 1000 ns pro nanosekundové pulzní elektrické pole (nsPEF) a spodní hranicí 100  $\mu$ s většiny pulzních protokolů ECT a IRE. Cílem relativně neprozkoumané oblasti je poukázat na potenciálně užitečný rozsah intenzity elektrického pole a doby trvání pulzu, který je ještě nutné probádat, protože tyto pulzy zahrnují relativně málo publikací [10].

## 1.4 Srdeční ablace

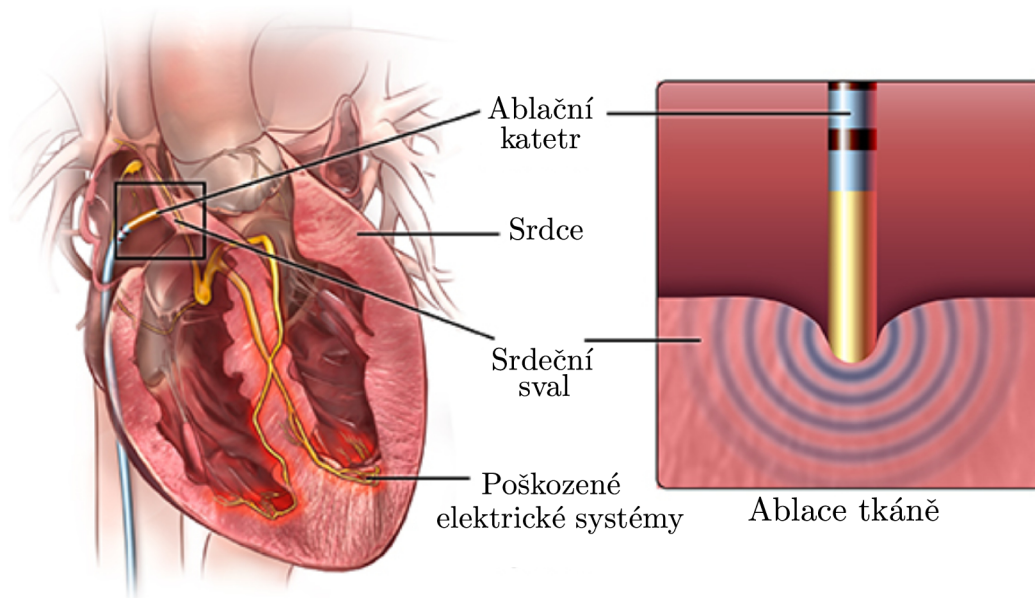
Jelikož se tato práce věnuje simulacím v srdci, je nutné nejprve stručně zmínit, co srdeční ablace je a k čemu se používá. Jedná se o zákrok, který vytvoří mikrojizvy na srdeční tkáni a zablokuje tak abnormální elektrické signály. Tato procedura se využívá k obnovení normálního srdečního rytmu, tedy k léčbě arytmií. Jedná se o nechirurgickou cestu (tj. bez nutnosti operace srdce), a to pomocí speciálních tenkých a ohebných elektrod (katetrů). Tyto dlouhé katetry jsou zavedeny přes třísko krevními cévami (tepny či žilami) do srdce. Dle situace se může jednat jak o srdeční komory, tak síně. Ablací katetr je v srdci přiložen k srdeční tkáni do místa co nejbližší k vzniku poruchy srdečního rytmu, kde je obklopen krví. Elektrody na špičkách katetrů využívají tepelnou energii (při tepelné ablaci), při které dojde průchodem vysokofrekvenčního elektrického proudu k zahřátí místa na 60 až 70 °C a dojde tak k jeho spálení, či elektrickou energii (při PEF) ke zničení, ablaci, tkáně. Tato technika je přiblížena v Obr. 1.4.

Tepelné ablační techniky jsou invazivní techniky, které vyžadují vstup do tělní dutiny tak, aby bylo možné se dostat do cílových oblastí srdeční tkáně. Tyto techniky zahrnují použití tepelné energie, která způsobí hypertermální (vysoké teploty) nebo hypotermální (nízké teploty) poškození cílového místa tkáně. Hypertermické přístupy jsou nejčastěji založeny na aplikaci RFA nebo LITT. Mezi hypotermické přístupy patří kryoablace, která využívá proudění velmi chladné tepelně vodivé tekutiny skrz sondy na cílové místo tkáně [22]. Všechny tyto techniky ale způsobují závažné komplikace, jako je např. stenóza plicní žíly nebo obrna bráničního nervu a atrioezofageálních píštěl, které často končí smrtí. Tyto techniky jsou časově závislé

---

<sup>8</sup>Oligonukleotidy jsou krátké DNA nebo RNA molekuly.

na vedení tepla v okolí aplikace a ablace nastává pro všechny typy tkání [19]. Při použití PEF tento problém ale nenastane. Jak již bylo řečeno, při PEF dochází k vytvoření mikroskopických pórů na buněčných membránách. Lze tedy říci, že PEF je tkáňově selektivní, protože každý typ tkáně má specifické prahové hodnoty intenzity elektrického pole.



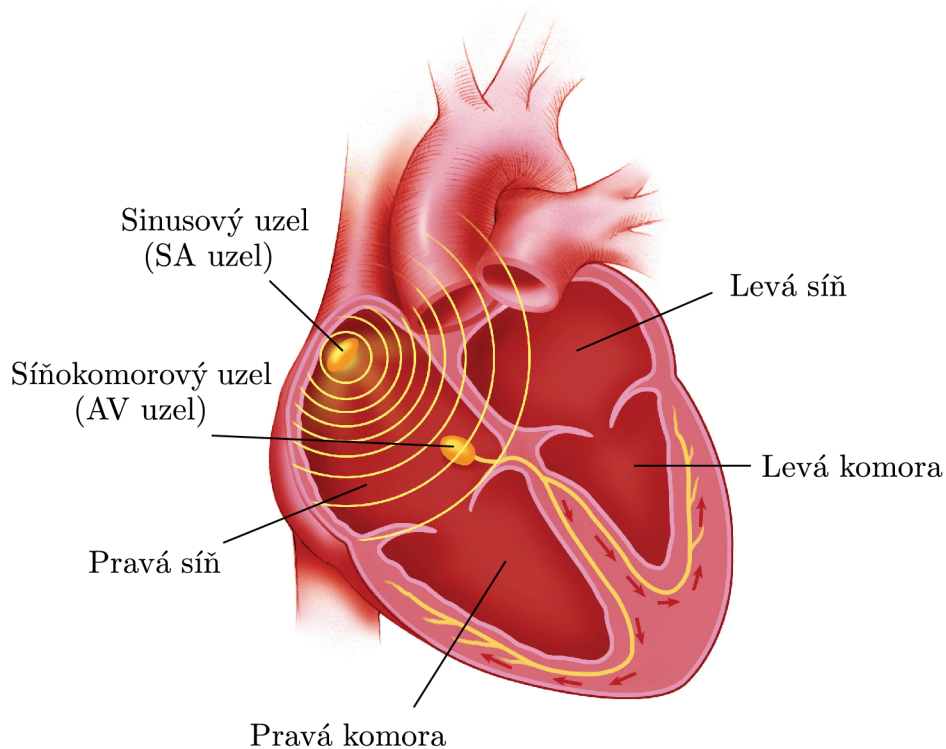
Obr. 1.4: Ukázka ablačního katetru uvnitř srdce. Přeloženo z [23].

### 1.4.1 Elektrický srdeční systém

Srdce je pumpa, která je zodpovědná za udržení krevního oběhu v těle. Je to v podstatě dutý sval, který rozvádí krev ke všem orgánům těla. Srdce je rozděleno do čtyř částí (dutin), levé a pravé síně a levé a pravé komory, které fungují jako dvě čerpadla vedle sebe, viz Obr. 1.5. Stěna zvaná septum odděluje levou stranu srdce od pravé. Dvě horní komory jsou odděleny tenkou interatriální přepážkou. Silnější svalová stěna, která odděluje dvě dolní srdeční komory, se nazývá interventrikulární přepážka [24, 25].

Sinusový uzel (SA uzel) je zvláštní uzlík buněk nacházející se v horní části pravé srdeční síně. Při zdravé srdeční činnosti v něm vznikají elektrické impulzy, které nutí srdce k pravidelným stahům. Elektrické impulzy se ze sinusového uzlu šíří svalovinou obou síní, což vede k jejich stažení a tedy napumpování krve do komor. Elektrický vzruch dále pokračuje do komor přes tzv. síňokomorový (atriovertrikulární) uzel (AV uzel). Jeho úkolem je zpomalit rychlost převodu elektrických vzruchů na komory kvůli dostatečné době pro naplnění komor krví ze síní. Převod elektrického vzruchu na komory nastává přes jediné elektrické spojení mezi síněmi a komorami,

tzv. Hisovým můstkem. Elektrický impulz se dále šíří svalovinou komor a způsobuje jejich koordinovaný stah [25].



Obr. 1.5: Schéma srdce. Upraveno z [24].

### 1.4.2 Poruchy srdečního rytmu

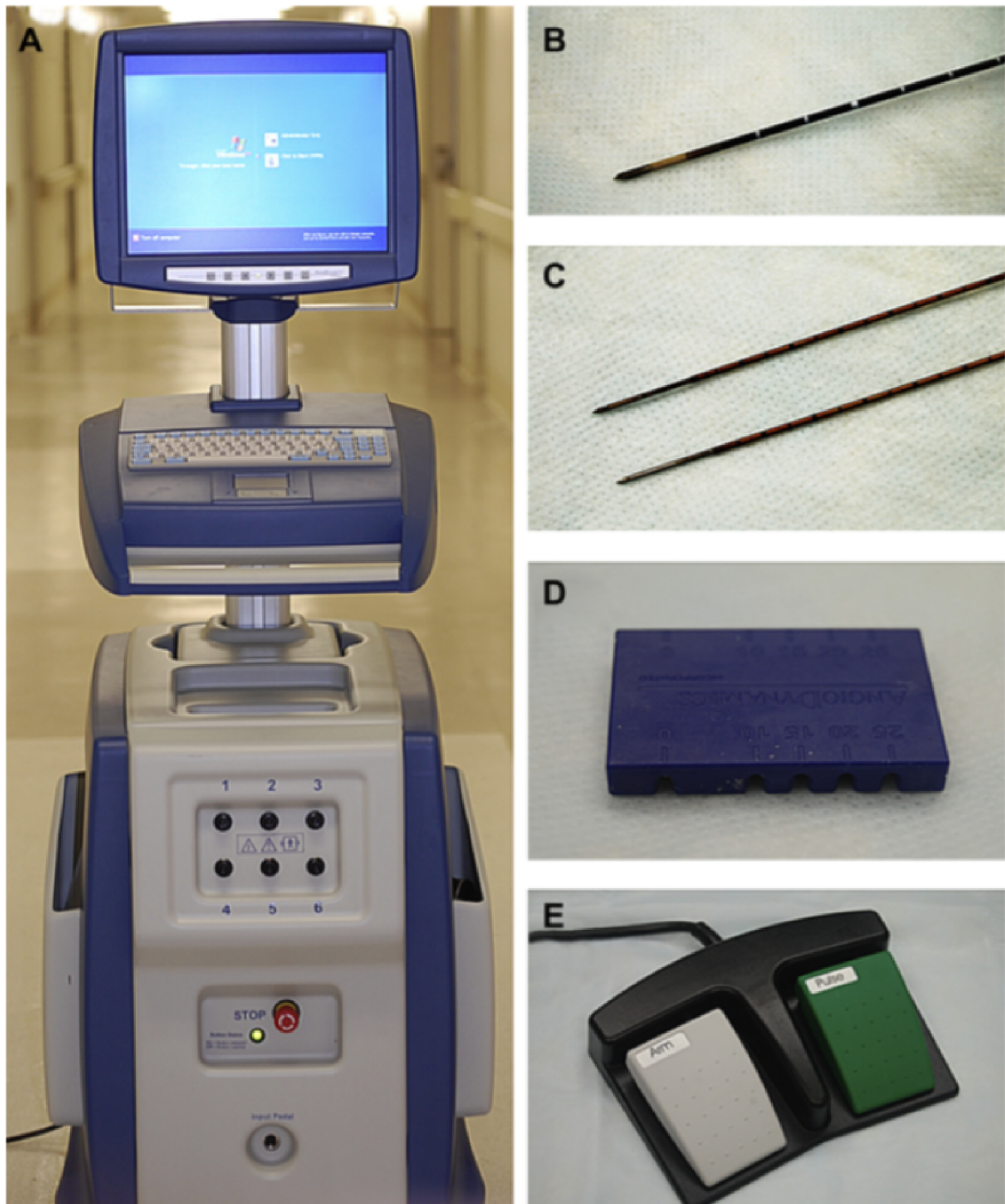
Při zdravé srdeční činnosti srdce pumpuje o frekvenci 60 až 100 stahů za minutu. Takovýto normální rytmus je nazýván jako sinusový. Samozřejmě tento rytmus může být pomalejší (např. při spánku) nebo rychlejší (např. při sportu). Problémy se srdečním rytmem (srdeční arytmie) se objevují, když elektrické signály, které koordinují srdeční rytmus, nefungují správně. Chybné elektrické vzruchy způsobují, že srdce bije příliš rychle (tachykardie), příliš pomalu (bradykardie) nebo nepravidelně [25].

## 1.5 Generátory napěťových pulzů

Na zdroje vysokonapěťových pulzů pro elektroterapii jsou kladeny vysoké požadavky. Musí být schopny generovat pulzy v jednotkách kV s proudem v desítkách ampérů. Dále je dobré (při DC IRE nutné), aby byly pulzy synchronizovány s refrakterní fází srdečního rytmu pro minimalizaci vzniku arytmií (např. fibrilace komor) [1].



Prvním a jediným komerčně dostupným zařízením pro ablací pomocí DC IRE je od roku 2009 zařízení NanoKnife od americké firmy AngioDynamics [15]. Toto zařízení je ukázáno v Obr. 1.6 a skládá se ze dvou hlavních částí: IRE generátoru a až šesti elektrod. Na generátoru lze měnit napětí v rozsahu od 100 V do 3000 V v 90 až 100 pulzech a šířce pulzů maximálně 100 ms.

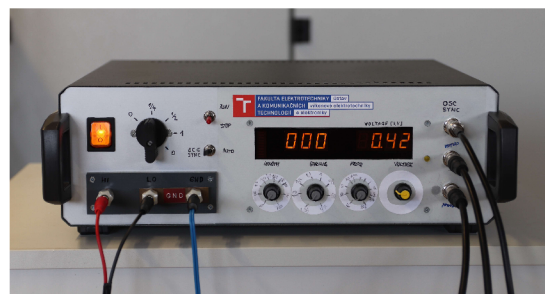


Obr. 1.6: Současný systém IRE: (A) Generátor IRE od společnosti AngioDynamics, (B) 16G bipolární sonda, (C) 19G monopolární sondy, (D) distanční vložka monopolární sondy, (E) generátorový pedál. Převzato z [15].

Mimo nejznámějšího zařízení NanoKnife existují také další zdroje pulzů pro EP. Na Ústavu výkonové elektrotechniky a elektroniky byly zkonstruovány dva generátory vysokonapěťových pulzů. Nejdříve byl vyroben elektroporační generátor pro DC IRE (Obr. 1.7a), který generuje stejnosměrné, monopolární, vysokonapěťové pulzy. Generátor se využívá pro experimentální účely a dosahuje maximálního výstupního napětí 5 kV, maximálního výstupního proudu 100 A, maximální délky pulzu 150  $\mu$ s a dobou mezi pulzy 200 ms [6]. Tento přístroj je ale potenciálně rizikovější pro použití v kardiologii, protože v těle pacienta dochází k větším svalovým kontrakcím. Protože jsou při bipolárních pulzech svalové kontrakce menší, byl vyvinut druhý přístroj (Obr. 1.7b). Jedná se o H-FIRE generátor, který generuje střídavé vysokonapěťové pulzy. Jeho parametry dosahují napětí až jednotek kilovoltů, frekvence desítky až stovky kolihertz, délky pulzů desítky až stovky pikosekund, délky mezer mezi pulzy stovky milisekund až jednotek sekund nebo na základě EKG signálu a výstupní proud desítky ampér [7].



(a)



(b)

Obr. 1.7: Zkonstruovaný generátor vysokonapěťových pulzů na Ústavu výkonové elektrotechniky a elektroniky FEKT VUT pro a) DC IRE a b) H-FIRE.

Za zmínku také stojí prototyp vysokofrekvenčního generátoru střídavých pulzů, který je popsán v [26]. Tento přístroj s širokou škálou specifikací, jako je velikost napětí, tvar vlny, opakovací frekvence a šířka pulzu, má velký význam pro podporu klinické aplikace ireverzibilní elektroporace. Frekvenci pulzu, dobu trvání pulzu a tvar vlny lze flexibilně upravit pomocí softwarového algoritmu ovladače podle parametrů zátěže. Klíčové parametry vyvinutého přístroje jsou následující: amplituda napětí do  $\pm 10$  kV se šířkami pulzu 500 ns až 5  $\mu$ s, frekvencí 500 kHz v dávce pulzu a 10 kHz v rámci pokračování omezené vstupním vysokonapětovým stejnosměrným zdrojem. Všechny parametry pulzu lze libovolně naprogramovat.

## 1.6 Další zajímavá rozšíření EP

Další zajímavá technika je popsána v [27]. Jedná se o elektroporaci řízenou algoritmem. Tato technika spočívá v neustálém měření teploty léčené oblasti. Na začátku uživatel nastaví maximální teplotu, která může nastat, ale nesmí být překročena. Algoritmus pak na základě změřené teploty řídí pulzní generátor. To znamená, že dle aktuální teploty se může měnit amplituda napětí pulzů, doba trvání a doba mezi pulzy a frekvence pulzů.

V [28] je popsáno zpřesňování protokolů pro H-FIRE pomocí strojového učení. Vytvořený model, označený jako ANN, je inspirovaný sítěmi biologických neuronů, ve kterých neurony počítají hodnoty z dodaných vstupů. ANN napodobuje strukturu a fungování lidského mozku, který se skládá z propojených neuronů, jejichž úkolem je ukládat, získávat, zpracovávat a interpretovat smysluplné informace na základě učení a tréninku v závislosti na rozpoznatelných vzorcích. ANN je zde využit k odhadu výskytu ablace, oblasti ablace a letálního prahu intenzity elektrického pole. ANN byla modelována a trénována zkoumáním velkého souboru vědeckých publikací popisujících experimenty H-FIRE a jejich výsledky. Na základě těchto údajů byla ANN schopna poskytnout uspokojivou přesnost odhadu výše uvedených parametrů. Dosažené výsledky, i když jsou velmi slibné, by mohly být dále zlepšeny rozšířením počátečního souboru dat (tj. shromážděním podrobností o větším počtu experimentů H-FIRE), a také vyhodnocením složitějších modelů ANN. Prezentovaný nástroj má silný potenciál k dosažení rychlých, personalizovaných protokolů v terapii H-FIRE, zefektivňuje dlouhý a komplexní proces plánování léčby založený na standardních elektromagnetických a multifyzikálních simulačních metodách pro novou éru aplikací H-FIRE.

## 1.7 Konstrukce ablačních katetrů

První komerčně dostupné elektrody pro PEF jsou jehlové elektrody, které jsou součástí dříve zmíněného generátoru NanoKnife. Pro aplikaci PEF i DC IRE lze ale využít nejen jehlové, ale také elektrody s různými konfiguracemi a typy geometrií. Většina studií využívá právě jehlové elektrody. Ovšem ty nejsou vhodné, jelikož místo aplikace v srdci má malou plochu a srdeční tkáň nesmí být mechanicky poškozena. Proto je nutné najít optimální řešení katetru pro využití PEF v srdeční ablacii. Existuje možnost využití komerčně dostupných katetrů pro RFA, ale ty také nejsou ideální. Nabídka komerčních řešení je v současné době velmi omezena. Z tohoto důvodu jsou katetry využívající PEF pro ablacii srdeční tkáně stále předmětem výzkumu a vývoje [3]. Ukázkou je např. PEF systém od společnosti Boston Scientific s označením FARAPULSE™, viz [29], který je komerčně dostupný, nebo katetr ALPHA1 od společnosti Japan Lifeline, viz [30], VARIPULSE™ od společnosti Biosense Webster, viz [31] nebo systém PulseSelect od společnosti Medtronic, viz [32], které jsou stále ve fázi zkoumání a testování.

### 1.7.1 Velikosti katetrů

Nejčastější stupnicí pro měření velikosti katetrů je francouzská stupnice. Její jednotkou je French (F nebo Fr). Jedná se o velikost vztaženou k vnějšímu průměru katetru a odpovídá přibližně trojnásobku průměru v milimetrech. Jinak napsáno, platí, že 1 F odpovídá 1/3 mm. Tato velikost ale platí pouze pro vnější průměr. Proto různé katetry se stejným označením (např. 5 F), budou mít stejný vnější průměr, ale nemusí mít stejný vnitřní průměr nebo vnitřní drenážní kanál.

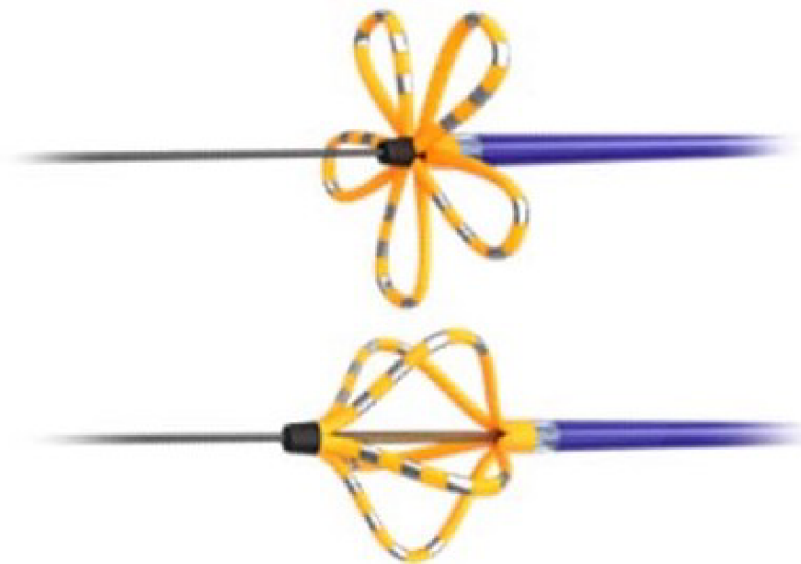
### 1.7.2 Dostupné katetry

K dispozici jsou různé katetry. Nejčastější jsou válečkové s alespoň dvěma prstenovými elektrodami, které lze použít pro aplikaci PEF. Katetr může být vyroben z tkaného Dacronu (polyesterového vlákna) nebo novějších syntetických materiálů, jako je polyuretan. Tkané katetry Dacron jsou preferovány kvůli jejich větší odolnosti a fyzikálním vlastnostem. Tyto katetry mají odlišný počet elektrod, vzdálenost mezi elektrodami a křivky, aby poskytovaly řadu možností pro různé účely. I když mají vynikající torzní charakteristiky, jejich největší výhodou je, že jsou dostatečně tuhé, aby udržely tvar, a přesto měknou při tělesné teplotě, takže nejsou příliš tuhé pro vytváření smyček a ohybů v cévním systému [33].

Se syntetickými katetry nelze manipulovat nebo měnit tvary v těle, tudíž jsou méně žádoucí. Syntetické katetry jsou levnější a nabízejí menší velikosti (2 až 3 F). V současné době je většina elektrodových katetrů velikosti 3 až 8 F. Menší velikosti

se používají u dětí. U dospělých pacientů se běžně používají katetry velikosti 5 až 7 F. Některé ablační katetry mají chlazenou špičku, kterou se infuzí přivádí fyziologický roztok či jiné médium, aby se umožnilo zesílené zahřívání tkáně bez povrchového zuhelnatění při RFA (pro větší hloubku léze) nebo chlazení a odvodu nežádoucího vzniklého tepla při PEF [33].

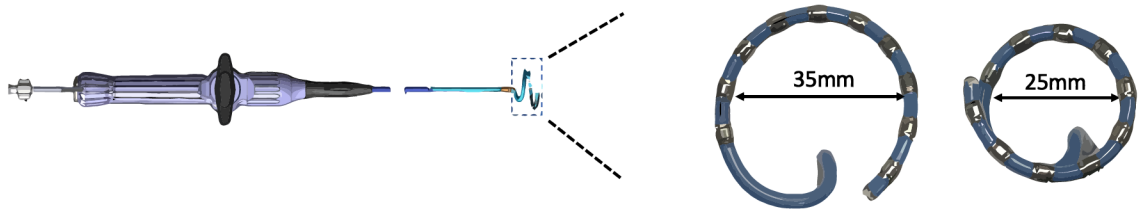
Asi nejdostupnějším řešením je dříve zmíněný systém FARAPULSE™ od společnosti Boston Scientific. Tento systém byl vytvořen tak, aby poskytoval bezpečně velké, ale účinné elektrické pole pro ablací srdce pomocí PFA a zároveň byl uživatelsky jednoduchý. Jedná se o kompletní sestavu generátoru bipolárních a bifázických pulzů FARASTAR™ disponující rozsahem napětí 1,8 až 2 kV, katetru FARAWAVE™ a řídicí části katetru pro manipulaci FARADRIVE™. Pro ablací se využívá speciální tvar katetru, který je zobrazen v Obr. 1.8. Jeho velikost je 12,8 F a disponuje dvaceti elektrodami. Tento katetr ale není vhodný pro bodové aplikace přesně v jednom místě.



Obr. 1.8: Katetr FARAWAVE™ od společnosti Boston Scientific. Převzato z [29].

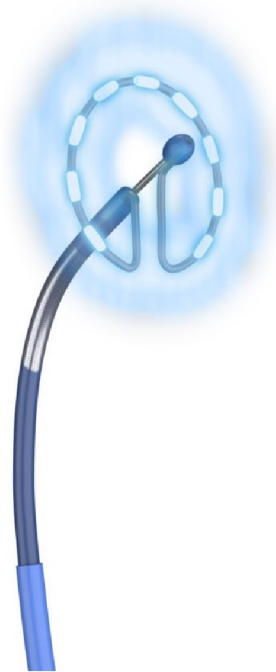
Jedním z katetrů, který není momentálně určen pro komerční využití, je například dříve zmíněný cirkulární katetr VARIPULSE™ od společnosti Biosense Webster, který byl použit v [31] a je zobrazen v Obr. 1.9. Tento katetr má velikost 7,5 F a je na něm 10 prstencových elektrod. Kruhový lasový katetr pro ablací pulzním elektrickým polem (PFA) má nastavitelný průměr mezi 25 a 35 mm, což umožňuje jeho umístění v široké škále aplikací. Katetr je obousměrný se 180° vychýlením na jednu stranu a 90° na druhou. Tento katetr také dovolu je zavést tok média skrz něj.

Další řešení, které je ve výzkumu, je zmíněný systém PulseSelect od společnosti



Obr. 1.9: Ilustrace katetru VARIPULSE s deseti prstencovými elektrodami. Upraveno z [31].

Medtronic. V Obr. 1.10 je zobrazen použitý katetr. Tento systém je zaměřený především na léčbu fibrilace síní. Bližší informace ale nejsou známy.



Obr. 1.10: PFA katetr od společnosti Medtronic. Převzato z [32].

## 2 Elektrické pole

Intenzita elektrického pole v tkáni velice úzce souvisí s rozsahem ablace<sup>1</sup>. Proto se pomocí výpočetních metod vytváří matematické modely a simulace. Pokud je takový model tkáně správně namodelován, může přinést hodnotné informace. Jedná se například o vizualizaci předpokládaného objemu léze a její změně při úpravě parametrů (amplituda napětí, délka pulzu, délka mezi pulzy, počet pulzů, frekvence, geometrie, apod.). Teorie modelování elektrického pole vychází především z Maxwellových rovnic. Tato kapitola se zabývá popisem elektrického pole, které je zde popsáno jak obecně, tak i pro proces elektroporace.

### 2.1 Maxwellovy rovnice

Rovnice popisující vlastnosti makroskopického elektrického a magnetického pole ve vztahu k jejich zdrojům jsou, pojmenovány po Jamesovi Clerk Maxwellovi<sup>2</sup>. Maxwellovy rovnice popisují jak jsou elektrická a magnetická pole vytvářena nabitými částicemi, elektrickými proudy a změnami těchto polí. Pro popis elektrického a magnetického pole jsou využity následující rovnice:

- Rozšířená první Maxwellova rovnice: Ampér-Maxwellův zákon – zákon celkového proudu

$$\nabla \times \mathbf{B} = \mu_0 \mathbf{J} + \mu_0 \varepsilon_0 \frac{\partial \mathbf{E}}{\partial t}, \quad (2.1)$$

který říká, že magnetické pole rotuje kolem budících proudů.

- Druhá Maxwellova rovnice: Faradayův indukční zákon – zákon elektromagnetické indukce

$$\nabla \times \mathbf{E} = -\frac{\partial \mathbf{B}}{\partial t}, \quad (2.2)$$

který říká, že časové změny magnetického pole indukují elektrické pole, které působí proti těmto změnám.

- Třetí Maxwellova rovnice: Gaussův zákon elektrostatiky

$$\nabla \cdot \mathbf{E} = \frac{\rho}{\varepsilon_0}, \quad (2.3)$$

který říká, že tok elektrického pole z povrchu objemového elementu je určen náboji v tomto objemu.

- Čtvrtá Maxwellova rovnice: Gaussův zákon magnetismu – zákon spojitosti indukčního toku

$$\nabla \cdot \mathbf{B} = 0, \quad (2.4)$$

---

<sup>1</sup>Ablace je proces poškození tkáně.

<sup>2</sup>James Clerk Maxwell byl skotský vědec zabývající se matematickou fyzikou. Jeho nejvýznamnější přínosem je obecný popis elektromagnetického pole.

který říká, že magnetický indukční tok libovolnou uzavřenou orientovanou plochou je roven nule.

- Zákon zachování náboje – rovnice kontinuity

$$\nabla \cdot \mathbf{J} = -\frac{\partial \rho}{\partial t}, \quad (2.5)$$

který říká, že úbytek náboje v objemovém elementu odpovídá toku náboje z povrchu elementu.

kde

$\mathbf{B}$  je vektor magnetické indukce [T];

$\mathbf{J}$  je vektor proudové hustoty [ $\text{A}\cdot\text{m}^{-2}$ ];

$\mathbf{E}$  je vektor intenzity elektrického pole [ $\text{V}\cdot\text{m}^{-1}$ ];

$\rho$  je hustota elektrického náboje [ $\text{C}\cdot\text{m}^{-3}$ ];

$\mu_0$  je permeabilita vakua [ $\text{H}\cdot\text{m}^{-1}$ ],  $\mu_0 = 4\pi \cdot 10^{-7} \text{ H}\cdot\text{m}^{-1}$ ;

$\varepsilon_0$  je permitivita vakua [ $\text{F}\cdot\text{m}^{-1}$ ],  $\varepsilon_0 = 8,854 \cdot 10^{-12} \text{ F}\cdot\text{m}^{-1}$ .

### 2.1.1 Maxwellovy rovnice ve tvaru potenciálů

Dnešní numerické výpočty rozložení elektrického pole makroskopických elektrických a magnetických polí jsou ale obvykle počítány s odlišnými rovnicemi. Pro tvar Maxwellových rovnic ve formě potenciálů je nutné definovat skalární a vektorové elektrodynamické potenciály  $\varphi$  a  $\mathbf{A}$ . Z Gaussova zákona magnetismu je zřejmé, že divergence magnetického pole je rovna nule. Divergence rotace je vždy nulová, a tak lze vztah (2.4) upravit na tvar

$$\mathbf{B} = \nabla \times \mathbf{A}. \quad (2.6)$$

Z Coulombova zákona elektrostatiky vyplývá, že elektrostatické pole je nevírové ( $\nabla \times \mathbf{E} = 0$ ) a lze pro něj psát  $\mathbf{E} = -\nabla\varphi$ . Při proměnném elektrickém poli je už ale elektrické pole vírové, protože dochází ke změně magnetické indukce  $\mathbf{B}$  vzniklé pohybem nabitých částic. Dosazením (2.6) do Faradayova indukčního zákona (2.2) lze psát tvar

$$\mathbf{E} = -\nabla\varphi - \frac{\partial \mathbf{A}}{\partial t}. \quad (2.7)$$

Těmito rovnicemi nejsou ale potenciály definovány jednoznačně, protože se  $\mathbf{E}$  a  $\mathbf{B}$  nezmění, i když se k potenciálu  $\varphi$  přičte libovolná konstanta, nebo k potenciálu  $\mathbf{A}$  libovolné skalární pole. Proto je potřeba zavést kalibraci dynamických potenciálů doplňující podmínkou. Nejčastěji se jedná o Lorentzovu kalibrační podmínku

$$\nabla \cdot \mathbf{A} + \frac{1}{c^2} \frac{\partial \varphi}{\partial t} = 0. \quad (2.8)$$

Dosazením zmíněných vztahů vztahů (2.6), (2.7) a (2.8) do Gaussova zákona elektrostatiky (2.3) a Ampér-Maxwellova zákona (2.1) vzniknou další dvě Maxwellovy



rovnice ve tvaru elektrodynamických potenciálů

$$\nabla^2 \varphi + \frac{\partial}{\partial t} (\nabla \cdot \mathbf{A}) = -\frac{\rho}{\varepsilon_0},$$

$$\left( \nabla^2 \mathbf{A} - \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 \mathbf{A}}{\partial t^2} \right) - \nabla \left( \nabla \cdot \mathbf{A} + \frac{1}{c^2} \frac{\partial \varphi}{\partial t} \right) = -\mu_0 \mathbf{J},$$

kde

$\varphi$  je skalární potenciál elektrického pole;

$\mathbf{A}$  je vektorový potenciál magnetického pole;

$c$  je rychlost elektromagnetických vln ve vakuu odpovídající rychlosti světla [ $\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ ]

a lze spočítat jako

$$c = \frac{1}{\sqrt{\varepsilon_0 \mu_0}} = 299,8 \cdot 10^6 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}.$$

## 2.1.2 Materiálové vztahy

Pokud je elektromagnetické pole v blízkosti materiálu, dochází k polarizaci a magnetizaci vázaných nábojů a proudů a je nutné uvažovat jeho vlastnosti, které se dají popsat pomocí permitivity

$$\mathbf{D} = \varepsilon \mathbf{E}, \quad (2.9)$$

a permeability

$$\mathbf{B} = \mu \mathbf{H}, \quad (2.10)$$

kde

$\mathbf{D}$  je elektrická indukce popisující elektrické pole bez započtení vlivu elektrických nábojů vázaných v prostředí, dielektrika [ $\text{C}\cdot\text{m}^{-2}$ ]. Popisuje tedy pouze vliv volných elektrických nábojů z vnějších zdrojů elektrického pole;

$\mathbf{H}$  je intenzita magnetického pole popisující sílu magnetického pole, která také nezapočítává vliv elektrických nábojů vázaných v prostředí [ $\text{A}\cdot\text{m}^{-1}$ ];

$\varepsilon$  je permitivita tvořená součinem permitivity vakua a relativní permitivity materiálu  $\varepsilon = \varepsilon_0 \varepsilon_r$ ;

$\mu$  je permeabilita tvořená součinem permeability vakua a relativní permeability materiálu  $\mu = \mu_0 \mu_r$ .

Na základě materiálových vztahů (2.9) a (2.10) je možné napsat nový upravený seznam Maxwellových rovnic

$$\nabla \times \left( \frac{\mathbf{B}}{\mu} \right) = \mathbf{J}_{\text{vol}} + \varepsilon \frac{\partial \mathbf{E}}{\partial t},$$

$$\nabla \times \mathbf{E} = -\frac{\partial \mathbf{B}}{\partial t},$$

$$\nabla \cdot (\varepsilon \mathbf{E}) = \rho_{\text{vol}},$$

$$\nabla \cdot \mathbf{B} = 0,$$

kde

$\mathbf{J}_{\text{vol}}$  je proudová hustota volných nosičů náboje [ $\text{A}\cdot\text{m}^{-2}$ ];

$\rho_{\text{vol}}$  je hustota volných nosičů náboje [ $\text{C}\cdot\text{m}^{-2}$ ].

Permitivita a permeabilita nemusí být nutně konstantní hodnoty. Mohou být funkcí, která závisí například na velikosti pole, jeho směru nebo frekvenci. To stejné platí pro elektrickou vodivost  $\sigma$ , která popisuje vztah mezi elektrickým polem a elektrickými proudy v materiálu, tzv. Ohmovým zákonem v diferenciálním tvaru [34]

$$\mathbf{J} = \sigma \mathbf{E}. \quad (2.11)$$

Rovnice (2.11) lze rozepsat do jednotlivých složek v každém směru os

$$\begin{bmatrix} J_x \\ J_y \\ J_z \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \sigma_{xx} & \sigma_{xy} & \sigma_{xz} \\ \sigma_{yx} & \sigma_{yy} & \sigma_{yz} \\ \sigma_{zx} & \sigma_{zy} & \sigma_{zz} \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} E_x \\ E_y \\ E_z \end{bmatrix}. \quad (2.12)$$

Dolní indexy u  $\mathbf{E}$  a  $\mathbf{J}$  představují směr dané složky (např.  $J_x$  je proudová hustota ve směru osy  $x$ ) a dolní indexy u  $\sigma$  představují poměr mezi každou složkou elektrického pole a složkou proudové hustoty (např.  $\sigma_{xy}$  je poměr elektrického pole  $E_x$  a proudové hustoty  $J_y$ ) [34, 35]. Rozdíl elektrických potenciálů může nastat v každém směru, proto je elektrická vodivost vyjádřena maticí 3x3. Pro většinu materiálů je vodivostní tenzor symetrický a lze jej upravit na

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

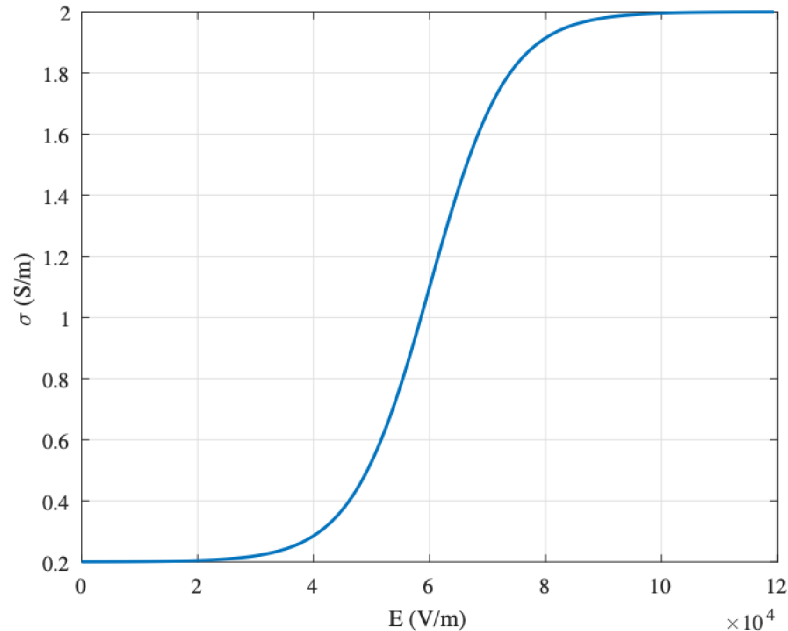
Některé typy tkání mají specifické vlastnosti způsobené jejich vnitřní strukturou. Často se jedná o anizotropní elektrickou vodivost. Nejlépe lze tuto vlastnost ukázat na srdeční tkáni. V případě elektroporačních pulzů na srdeční tkáň, např. při léčbě arytmií, je katetr zaveden přes hlavní tepnu do srdce, kde poté přiléhá k srdečnímu svalu, endokardu<sup>3</sup>. Za tenkou vrstvou endokardu je srdeční svalovina, myokard<sup>4</sup>. Tato svalovina je tvořena svalovými vlákny, které jsou přibližně kolmé na přiložený katetr. Ve směru svalových vláken je poté větší hodnota elektrické vodivosti než v jiném směru.

Anizotropie se ale netýká pouze elektrické vodivosti. Při odkazování na hodnoty elektrické vodivosti různých typů tkání z vědeckých studií, je potřeba také pro

<sup>3</sup>Endokard je vnitřní srdeční vrstva, která vystylá srdeční dutiny.

<sup>4</sup>Myokard je typ svaloviny, jež umožňuje pravidelné stahy srdce. Jedná se o nejmohutnější část srdeční stěny.

permitivitu zkontrolovat orientaci elektrod(y) vůči hlavní ose tkáně. Tato orientace může být např. podélná, příčná či kombinace obou. Pokud je ale frekvence elektrického proudu dostatečně vysoká, anizotropické vlastnosti zmizí. Především pro svalové tkáně, kde se tak stane při frekvenci kolem 300 MHz, viz [36].



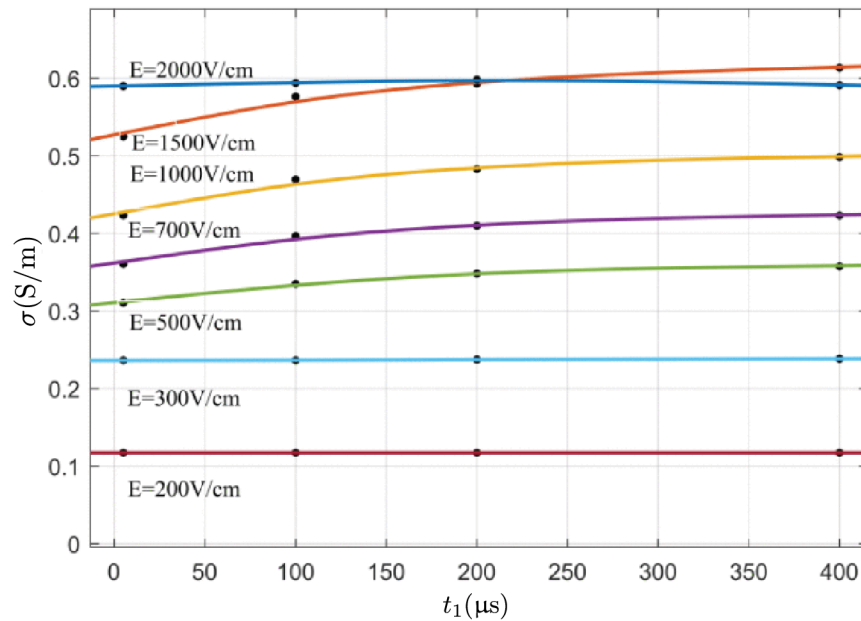
Obr. 2.1: Závislost elektrické vodivosti jaterní tkáně na velikosti intenzity elektrického pole. Převzato z [1].

Z důvodu nehomogenity tkání je také dobré brát v úvahu závislosti jejich vlastností na okolních podmínkách. Elektrická vodivost není homogenní v celé tkáni, ale je závislá jak na dříve zmíněné orientaci svalových vláken tkáně, tak i na intenzitě elektrického pole, teplotě a časové závislosti elektroporačního procesu. Závislost na intenzitě elektrického pole má sigmoidální průběh a lze ji aproximovat funkcí

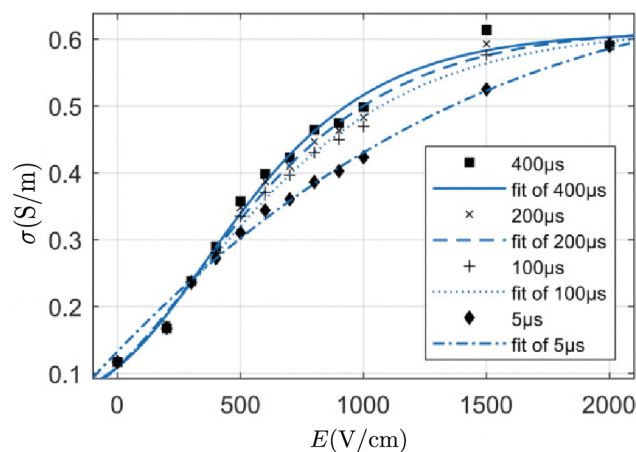
$$f(x) = \frac{1}{1 + e^{-x}} .$$

Příklad výsledku této aproximace je pro jaterní tkáň a je zobrazen v Obr. 2.1. S rostoucí intenzitou elektrického pole při elektroporačním procesu roste elektrická vodivost z počáteční do konečné hodnoty, viz [37]. Nedávno publikovaná studie [38] se zabývá měřicím systémem elektrické vodivosti pro tkáň prasečích jater založený na generátoru pulzního signálu, tedy elektroporace. Systém využívá osciloskop k současnému měření napětí a proudu tkání při různé šířce pulzu a různé intenzitě elektrického pole a zkoumá změnu elektrické vodivosti tkáně prasečích jater vlivem elektroporačního efektu buněk. Výsledná závislost průměrné elektrické vodivosti na délce

pulzu  $t_1$  pro určité velikosti intenzit elektrického pole je zobrazena v Obr. 2.2, ze které je vidět, že jak se intenzita elektrického pole zvyšuje, počáteční vodivost se také zvyšuje. V Obr. 2.3 je znázorněno, že vodivost tkáně dále narůstá po celou dobu trvání pulzu pro elektrická pole s intenzitou od 500 do 1500  $\text{V}\cdot\text{cm}^{-1}$ . Při elektrickém poli 2000  $\text{V}\cdot\text{cm}^{-1}$  se objeví rovinná elektrická vodivost, při které již nedochází k jejímu dalšímu zvýšení. Protože se ale vodivost jako funkce intenzity elektrického pole během pulzu mění, byly údaje zprůměrovány.



Obr. 2.2: Závislost průměrné elektrické vodivosti na délce pulzu pro určité velikosti intenzit elektrického pole. Převzato z [38].



Obr. 2.3: Závislost průměrné elektrické vodivosti na délce pulzu pro určité velikosti intenzit elektrického pole. Převzato z [38].

I přesto, že použití izolovaných tkání ke studiu změn elektrické vodivosti při pulzujícím elektrickém poli může snížit spotřebu experimentálních zvířat, existují určité nedostatky. Například tkáň *ex vivo*<sup>5</sup> vede k rychlé redistribuci objemu krve, která může být podobná dočasným vaskulárním okluzním účinkům, ke kterým dochází v důsledku elektroporace, ale také s postupem času se buňky působením enzymů a mikroorganismů rozkládají a počet vodivých částic se zvyšuje, což má za následek zvýšení elektrické vodivosti [38–40].

V další studii [41] byla tkáň slinivky břišní, mozková a jaterní tkáň odebrána z prasat a poté na ně byly aplikovány pulzy IRE v konfiguraci paralelních destiček. Výsledné hodnoty proudu a teploty byly použity k výpočtu vodivosti a její teplotní závislosti pro každý typ tkáně. Z výsledků plyne, že dynamické chování elektrické vodivosti se u studovaných typů tkání liší. Doprovodné výpočetní modely naznačují, že rozložení intenzity elektrického pole a objemy tepelného poškození závisí na typu tkáně. Tyto tři typy tkání vykazují podobné elektrické a tepelné reakce na IRE, ačkoli mozková tkáň vykazuje největší rozdíly. Výsledky také ukazují, že typ tkáně hraje roli v očekávaných objemech ablace a tepelného poškození. Proto se očekává, že elektrická vodivost a její změny v důsledku ohřevu budou mít výrazný vliv na objem ablace. Začlenění těchto vlastností tkáně pomáhá při predikci a optimalizaci terapií založených na elektroporaci.

Závislost elektrické vodivosti jater na teplotě zkoumali také např. v [42] při použití radiofrekvenční ablace. Výsledkem je přibližně dvojnásobná velikost elektrické vodivosti jaterní tkáně při jejím oteplení pomocí RFA z 30 na 90 °C. Detailnější popis teplotně závislých vlastností srdeční tkáně je ale přesněji popsán v [43–45]. Jedná se o elektrickou vodivost (2.13), tepelnou vodivost (2.14) a perfuzi krve (2.15):

$$\sigma(T) = \begin{cases} \sigma_0 \cdot e^{0,015(T-T_b)}, & \text{pro } T \leq 99 \text{ }^\circ\text{C}, \\ 2,5345 \sigma_0, & \text{pro } 99 \text{ }^\circ\text{C} < T \leq 100 \text{ }^\circ\text{C}, \\ 2,5345 \sigma_0 [1 - \Delta\sigma_0 (T - 100 \text{ }^\circ\text{C})], & \text{pro } 100 \text{ }^\circ\text{C} < T \leq 105 \text{ }^\circ\text{C}, \\ 0,025345 \sigma_0, & \text{pro } T > 105 \text{ }^\circ\text{C}, \end{cases} \quad (2.13)$$

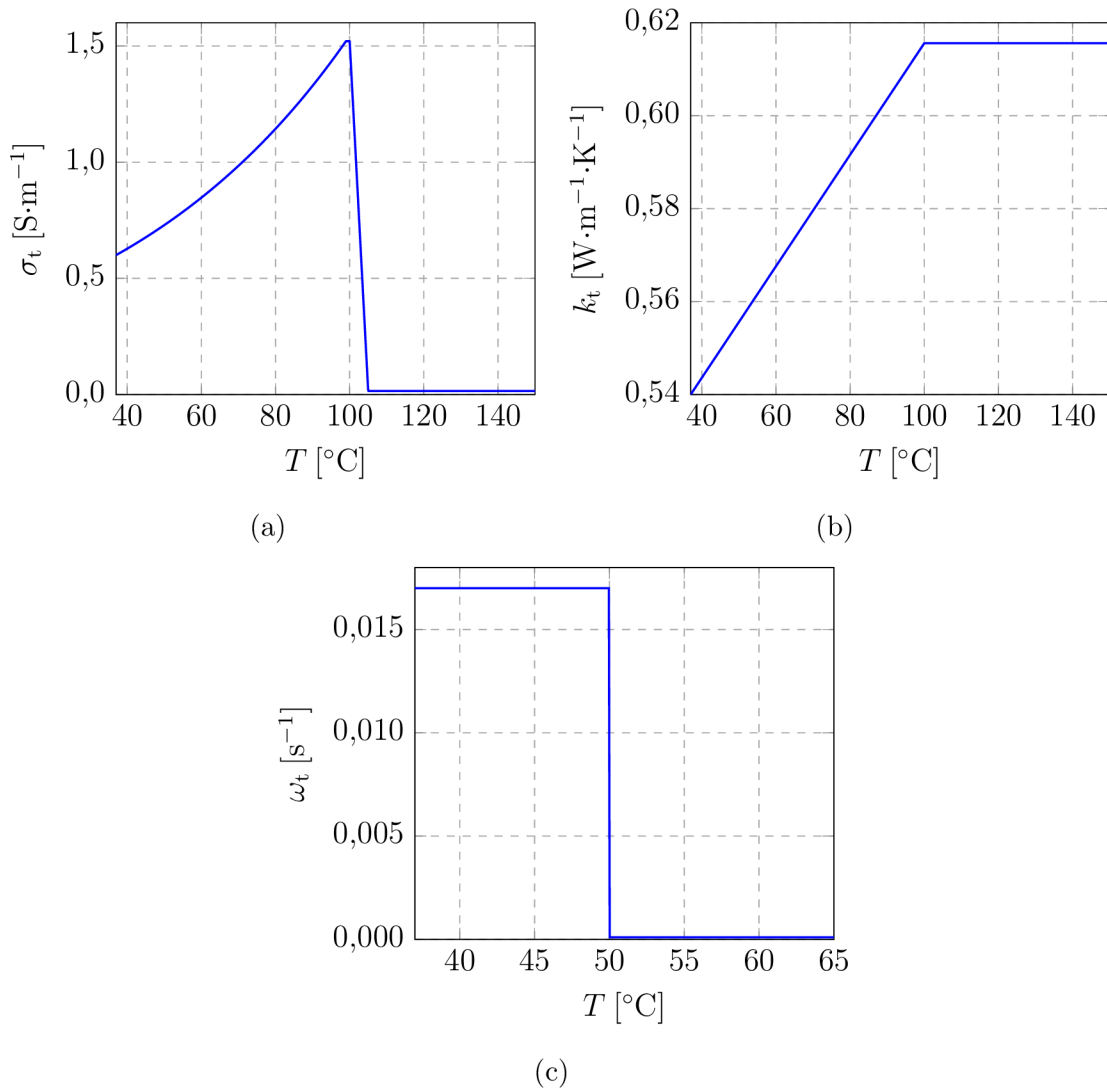
$$k(T) = \begin{cases} k_0 + \Delta k_0 (T - T_b), & \text{pro } T \leq 100 \text{ }^\circ\text{C}, \\ k_0 + \Delta k_0 (100 \text{ }^\circ\text{C} - T_b), & \text{pro } T > 100 \text{ }^\circ\text{C}, \end{cases} \quad (2.14)$$

$$\omega_b(T) = \begin{cases} \omega_{b,0}, & \text{pro } T < 50 \text{ }^\circ\text{C}, \\ 0, & \text{pro } T \geq 50 \text{ }^\circ\text{C}, \end{cases} \quad (2.15)$$

kde  $\sigma_0 = 0,6 \text{ S}\cdot\text{m}^{-1}$ ,  $k_0 = 0,54 \text{ W}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$  a  $\omega_{b,0}$  jsou elektrická, tepelná vodivost a perfuze krve tkáně myokardu při teplotě  $T_b = 37 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $\Delta\sigma_0$  je pokles elektrické

<sup>5</sup>*ex vivo* znamená organizmus mimo své přirozené podmínky. Například orgán vyjmutý z těla.

vodivosti tkáně o 19,8 % při zvýšení teploty o 1 °C nad 100 °C kvůli zuhelnatění tkáně a odpařování vody,  $\Delta k_0$  je přírůstek tepelné vodivosti o 0,12 % při zvýšení teploty o 1 °C a  $T$  je počítaná teplota z Pennesovy rovnice (3.1). Hodnota perfuze krve při teplotě tkáně menší než  $T < 50$  °C má hodnotu  $\omega_{b,0} = 0,017$  s<sup>-1</sup>. Funkce těchto závislých parametrů jsou v obrázcích 2.4a, 2.4b a 2.4c.



Obr. 2.4: Závislost a) elektrické, b) tepelné vodivosti a c) perfuze krve tkáně na teplotě.

## 2.2 Výpočet elektrického pole při elektroporaci

Velice často jsou při elektroporaci používána elektrická pole o jedné polaritě. Tyto unipolární obdélníkové pulzy jsou mnohem delší než nabíjecí časová konstanta membrány, a proto indukované transmembránové napětí dosáhne svého maxima dlouho

předtím, než nastane konec pulzu. To znamená, že rozložení elektrického pole lze uvažovat pro ustálený stav, bez uvažování náběžné hrany pulzu [1, 34, 35]. Díky tomuto zanedbání se následující výpočty značně zjednoduší. Z rovnic (2.5), (2.7) a (2.11) lze odvodit Laplaceovu rovnici pro ustálený stav

$$\nabla \cdot (\sigma \nabla \varphi) = 0. \quad (2.16)$$

### 2.2.1 Okrajové podmínky

Výpočet elektromagnetického pole je omezen na konečnou oblast času a prostoru. Proto je nutné použít počáteční a okrajové podmínky. Počáteční podmínkou je definování elektrického potenciálu  $\varphi = 0$  v celé analyzované oblasti  $\Omega$ . Jako okrajové podmínky se nejčastěji používají Dirichletova a Neumannova okrajová podmínka. Dirichletova okrajová podmínka je okrajová podmínka prvního druhu a určuje předepsanou hodnotu neznámé funkce  $\varphi$  na určité vnější hranici  $\Gamma_1$  oblasti  $\Omega$

$$\varphi|_{\Gamma_1} = \varphi_1.$$

V případě modelování elektroporace bude na vnější hranici elektrody přesně daná velikost napětí a v místě uzemnění bude nulová hodnota

$$\varphi = U \quad , \quad \varphi = 0.$$

Neumannova okrajová podmínka je okrajová podmínka druhého druhu a určuje předepsanou hodnotu gradientu funkce  $\varphi$  na vnější hranici  $\Gamma_2$  oblasti  $\Omega$

$$\varepsilon \frac{\partial \varphi}{\partial n} \Big|_{\Gamma_2} = \dot{q},$$

kde

$\varepsilon$  je fyzikální vlastnost (např. permitivita) oblasti v místě hranice  $\Gamma_2$ ;

$\dot{q}$  je hustota plošného toku veličiny hranicí  $\Gamma_2$ .

V rámci modelování elektroporace to znamená, že na vnějších hranicích modelu, kde není již definována Dirichletova okrajová podmínka, bude předpokládána nulová proudová hustota ve směru normálového vektoru k dané hranici

$$\mathbf{n} \cdot \mathbf{J} = 0.$$

### 2.2.2 Jouleovy ztráty

Pro následný výpočet rozložení tepla v tkáni je nutné znát Jouleovy ztráty, které jsou způsobené procházejícím proudem při napěťovém pulzu. Působením elektrického

pole vzniká tok nosičů s nábojem  $q$ . Pohybující se náboj po křivce  $l$  proto koná práci, která je dána

$$W = q \int_l \mathbf{E} \, d\mathbf{l}.$$

Pokud se vezme v potaz více takto unášených nábojů, tedy elektrický proud, je potřeba definovat práci za čas. Derivace práce  $W$  podle času odpovídá dodávanému výkonu elektrického pole  $P$  a při statickém elektrickém poli platí

$$P = \frac{dW}{dt} = \frac{d}{dt} \left( q \int_l \mathbf{E} \, d\mathbf{l} \right) = \frac{dq}{dt} \int_l \mathbf{E} \, d\mathbf{l} = I \int_l \mathbf{E} \, d\mathbf{l}. \quad (2.17)$$

Elektrický proud se dá vyjádřit jako hustota elektrického proudu skrz uzavřenou plochu

$$I = \iint_S \mathbf{J} \cdot d\mathbf{S},$$

která po dosazení do rovnice (2.17) vytvoří vztah pro Jouleův zákon popisující výkon dodávaný zdrojem elektrického pole

$$P = \iint_S \mathbf{J} \cdot d\mathbf{S} \cdot \int_l \mathbf{E} \, d\mathbf{l} = \iiint_V \mathbf{J} \cdot \mathbf{E} \, dV,$$

do kterého, když se dosadí rovnice (2.11), vznikne vztah pro výpočet měrného výkonu  $p_e$  na jednotku objemu

$$p_e = \frac{dP}{dV} = \mathbf{J} \cdot \mathbf{E} = \sigma \cdot \mathbf{E}^2 = \frac{\mathbf{J}^2}{\sigma}.$$



## 3 Teplotní pole

Způsob, jakým se teplota šíří v lidském těle, resp. živých tkáních, je předmětem bádání už dlouhou dobu, viz [46, 47]. Průkopníkem byl Harry H. Pennes<sup>1</sup>, který v roce 1948 zveřejnil publikaci, která se stala základním kamenem pro matematické modelování přenosu tepla v tkáních. Tato kapitola má za cíl popsat šíření tepla v tkáni se zahrnutím účinků elektroporace.

Řešení problematiky šíření a přenosu tepla v živých tkáních je důležité napříč všemi biomedicínskými aplikacemi. Při elektroporačním procesu je vzniklé teplo nechtěné a je snaha ho minimalizovat. Proto je k zajištění optimálních výsledků zákroku nezbytné předem předpovědět rozložení teploty v cílové tkáni.

### 3.1 Výpočet přenosu tepla v tkáni

Neustálý vývoj a aplikace numerických modelů přenosu tepla v živých tkáních pro predikci rozložení teploty během termoterapie je důležitou oblastí výzkumu. V současné době existují tři přístupy pro provádění takové komplikované a komplexní kvantitativní analýzy v prokrvených biologických tkáních. Jsou to model kontinuity, diskrétní vaskulární model a kombinace těchto dvou. V modelu kontinuity nejsou krevní cévy modelovány jednotlivě, ale jejich účinky jsou soustředěny do jediného faktoru, který je zohledněn v analýze přenosu tepla buď začleněním další proměnné nebo změnou termofyzikálních parametrů v rovnici přenosu tepla. Na rozdíl od zjednodušeného přístupu modelu kontinuity, diskrétní vaskulární model ve skutečnosti zohledňuje průtok krve v každé jednotlivé krevní cévě, a proto vyžaduje vysoké výpočetní zdroje pro predikci teploty krve a tkáni z bodu do bodu během termoterapie. V kombinovaném modelu jsou však malé krevní cévy modelovány pomocí přístupu modelu kontinuity, zatímco diskrétně jsou modelovány pouze ty velké krevní cévy, které jsou považovány za hlavní příčinu teplotní nehomogenity [43]. Tyto konvenční modely byly taktéž rozšiřovány a modifikovány pro ještě přesnější a komplexnější popis rozložení teplot v biologických tkáních. Přehled přístupů k popisu rozložení teplot v tkáních je sepsán např. v [48].

V dnešní době se nejvíce používá Pennesova rovnice, která je považována za nejlepší praktický přístup pro modelování přenosu tepla z pohledu jednoduchosti

---

<sup>1</sup>Henry H. Pennes 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. V roce 1948 se v *Journal of Applied Physiology* poprvé objevila práce na přenos tepla s názvem *Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm*.

a relativní přesnosti. Výpočet přenosu tepla vychází z prvního zákona termodynamiky

$$\rho c \frac{\partial T}{\partial t} - \nabla (k \nabla T) = \dot{q},$$

kde volbou  $\dot{q}$  se do vztahu zahrnou relevantní zdroje tepla [1]. Tvar modifikované Pennesovy rovnice pro ablační procedury je [1, 43, 47]

$$\rho_t c_t \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla (k_t \nabla T) + \rho_b c_b \omega_b (T_b - T) + q_{\text{met}} + q_{\text{ext}}, \quad (3.1)$$

kde

$\rho_t$  a  $\rho_b$  je hustota tkáně a krve [ $\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$ ];

$c_t$  a  $c_b$  je měrná tepelná kapacita tkáně a krve [ $\text{J} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ ];

$k_t$  je tepelná vodivost tkáně [ $\text{W} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ ];

$\omega_b$  je perfuze krve [ $\text{s}^{-1}$ ], jejíž hodnota popisuje objemový průtok krve na jednotku objemu tkáně a jedná se o mikrocirkulaci zahrnující síť kapilár, malých tepének a žilek;

$T_b$  je teplota krve v tepnách zásobující tkáň a ve většině případů se bere jako konstantní hodnota  $37^\circ\text{C}$ ;

$T$  je teplota tkáně;

$q_{\text{met}}$  je měrné teplo generované metabolismem na jednotku objemu tkáně [ $\text{W} \cdot \text{m}^{-3}$ ];

$q_{\text{ext}}$  je měrné teplo na jednotku objemu v důsledku externě aplikovaného prourového ohřevu [ $\text{W} \cdot \text{m}^{-3}$ ]. V případě elektroporace se jedná o teplo způsobené měrnými Jouleovými ztrátami  $p_e$  při aplikovaném napěťovém pulzu.

Člen  $\rho_t c_t \frac{\partial T}{\partial t}$  popisuje akumulované teplo v tkáni, které neopustilo tkáň radiací, kondukcí nebo konvekcí, člen  $\nabla \cdot (k_t \nabla T)$  popisuje tok tepelné energie v tkáni definovaný jejím teplotním gradientem a člen  $\rho_b c_b \omega_b (T_b - T)$  popisuje výměnu tepla mezi tkání a krví. Jedná se o výkon, který je odveden pryč z tkáně pomocí krve [1]. Při uvažování prostorových tepelných vlastností je zobecněná forma Pennesovy rovnice v prostoru

$$\rho_t c_t \frac{\partial T(\boldsymbol{x}, t)}{\partial t} = \nabla \cdot k_t(\boldsymbol{x}) \nabla [T(\boldsymbol{x}, t)] + \rho_b c_b \omega_b(\boldsymbol{x}) [T_b - T(\boldsymbol{x}, t)] + q_{\text{met}}(\boldsymbol{x}, t) + q_{\text{ext}}(\boldsymbol{x}, t), \quad \text{kde } \boldsymbol{x} \in \Omega, \quad (3.2)$$

kde  $\boldsymbol{x}$  obsahuje souřadnice systému, ve kterém probíhá analýza a  $\Omega$  označuje analyzovanou oblast v prostoru [49]. Pennesovu rovnici a její rozšířené formy lze přímo použít k popisu přenosu tepla v tkáni vystavené vnějším nebo vnitřním faktorům, jako je již zmíněná elektroporace. Všechny problémy lze řešit pomocí zavedení vhodných okrajových podmínek. Obecně lze jako vstup do Pennesovy rovnice pro parametrickou analýzu použít geometrický tvar, rozměry, tepelné vlastnosti a fyzikální vlastnosti tkání. Při elektroporaci jsou ke tkáni nebo do tkáně vloženy jehly či elektrody jiného typu, které dodávají energii ve formě tepla [49].

## 3.2 Poškození tkáně a rozsah ablace

Ke zjištění rozsahu poškození tkáně v objemu při aplikování elektroporace či jiných ablačních metod je možno využít několik přístupů. Například se může využít vykreslení izotermického obrysu, použití termální izoefektní dávky (TID – thermal isoeffective dose) nebo Arrheniusova modelu [43]. Srovnávací analýza a přehled týkající se různých matematických modelů používaných v literatuře pro kvantifikaci buněčné smrti během tepelně ablativních postupů jsou ukázány např. v [50].

Nejjednodušší přístup k vyhodnocení odumřelé tkáně ve výpočtových modelech je použití izotermického obrysového přístupu 50 °C. Tento přístup uvažuje, že odumírání tkáně během tepelně ablačních procesů je závislé pouze na lokální teplotě a nebere v úvahu závislost typu cílové tkáně a trvání ohřevu. Proto je použití jiných modelů vhodnější. Metoda TID je normalizační metoda pro převod teplem vystavené tkáně po určitou dobu na kumulativní ekvivalent minut při referenční teplotě 43 °C. Tato metoda je ale vhodná jen do 50 °C, proto je ve většině případů nepoužitelná [43].

Arrheniusův model poskytuje jednoduchou, přímou a široce aplikovanou metodu pro predikci objemu ablace při výpočtovém modelování. Poškození tkáně teplem během ablace je spojeno s odlišným nevratným procesem denaturace proteinů, který lze charakterizovat ireverzibilní kinetickou rovnicí prvního řádu [43] a je dán vztahem:

$$\Omega(t) = \int_0^t A e^{\frac{-E_a}{RT}} dt,$$

kde

$\Omega(t)$  je míra odumření tkáně, někdy taktéž nazvaný integrál poškození [–];

$t$  je čas ablace [s];

$A$  je faktor frekvence [ $s^{-1}$ ];

$E_a$  je aktivační energetická bariéra [ $J \cdot mol^{-1}$ ];

$R$  je univerzální plynová konstanta a má hodnotu 8,314  $J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$ ;

$T$  je teplota tkáně uvnitř výpočtové oblasti [°C].

$A$  a  $E_a$  jsou kinetické parametry, které započítávají morfologické změny v tkáni v důsledku tepelné degradace proteinů a jejich hodnoty jsou výrazně závislé na typu uvažované tkáně. Integrál poškození o velikosti  $\Omega(t) = 1$  odpovídá buněčné smrti v rozsahu 63 % a integrál poškození o velikosti  $\Omega(t) = 4,6$  odpovídá rozsahu 99 %. Arrheniusův model má ale jednu nevýhodu. Uvažuje pouze dva stavy biologických tkání, a to buď všechny živé nebo všechny mrtvé buňky, a přechod mezi těmito dvěma stavy je modelován jedinou nevratnou reakcí. K tepelnému poškození dochází, když jsou tkáně vystaveny teplotám vyšším, než je jejich fyziologická teplota po delší trvání. Pokud je tato doba vystavení dlouhá, může dojít k tepelnému poškození při teplotách od 43 °C, zatímco 50 °C se obecně volí jako cílová teplota pro okamžité

tepelné poškození. Skutečné mechanismy buněčné smrti během ablace však mohou zahrnovat více reverzibilních a vzájemně se ovlivňujících procesů, jako je např. buněčná smrt, mikrovaskulární stagnace krevního toku<sup>2</sup> či koagulace proteinů<sup>3</sup> [43, 51].

Pro výpočet rozsahu ablace se využívá vykreslení izokontur, tedy oblastí s požadovanou hodnotou. Při IRE je tedy v softwaru definována hladina mezi RE a IRE např.  $E > 0, 75 \text{ kV} \cdot \text{cm}^{-1}$ . Oblast, která splňuje tuto podmínku, pak bude vykreslena. Z této oblasti lze poté vypočítat hloubku léze a její objem.

### 3.3 Výpočet teplotního pole při elektroporaci

Pro numerické řešení problémů přenosu tepla v tkáních je možné použít mnoho přístupů, jako je metoda konečných prvků (MKP) nebo metoda hraničních prvků (MHP). MKP je vhodná pro řešení komplexních tvarů a její řešení se může stát velice zdoluhavé. V porovnání s ní má MHP jedinečnou výhodu spočívající v poskytnutí úplného řešení problému pouze z hlediska hraničních hodnot, s podstatnou úsporou času a přípravy dat.

Geometrie tkání a jejich vlastnosti se ale liší, proto se simulace šíření tepla stává poměrně složitou. Numerické výpočty jsou ale nutné. Narozdíl od analytického řešení převážně jednoduchých případů by numerická simulace poskytla více informací pro optimalizaci nejlepšího způsobu aplikace elektroporace [49].

Dle typu modelu lze použít různé typy souřadnicových systémů. Nejčastějším způsobem popisu 2D nebo 3D modelu je využití kartézského souřadnicového systému, který je definován osami  $x$ ,  $y$  a  $z$ . Operátor divergence má poté tvar

$$\nabla \cdot \boldsymbol{\chi} = \frac{\partial \boldsymbol{\chi}}{\partial x} + \frac{\partial \boldsymbol{\chi}}{\partial y} + \frac{\partial \boldsymbol{\chi}}{\partial z}.$$

Použitím tohoto operátoru divergence do rovnice (3.2), vznikne Pennesova rovnice ve tvaru

$$\rho_t c_t \frac{\partial T}{\partial t} = k_t \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} + k_t \frac{\partial^2 T}{\partial y^2} + k_t \frac{\partial^2 T}{\partial z^2} + \rho_b c_b \omega_b (T_b - T) + q_m + p_e.$$

Pro zjednodušení modelu se často využívá jeho symetrie kolem osy  $z$ . V tomto případě je výhodné použít polární souřadnicový systém, ve kterém má operátor divergence tvar

$$\nabla \cdot \boldsymbol{\chi} = \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} (r \boldsymbol{\chi}) + \frac{1}{r} \frac{\partial \boldsymbol{\chi}}{\partial \theta} + \frac{\partial \boldsymbol{\chi}}{\partial z}.$$

<sup>2</sup>Mikrovaskulární stagnace krevního toku značí narušený průtok krve za bodem poranění, žilní stáza, ke které může dojít při srdečním selhání, po dlouhých obdobích sedavého chování, například při sezení na dlouhém letu letadlem.

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

Dosazením opět do rovnice (3.2) je tvar Pennesovy rovnice v polárním souřadnicovém systému

$$\rho_t c_t \frac{\partial T}{\partial t} = k_t \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left( r \frac{\partial T}{\partial r} \right) + k_t \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 T}{\partial \theta^2} + k_t \frac{\partial^2 T}{\partial z^2} + \rho_b c_b \omega_b (T_b - T) + q_m + p_e .$$

### 3.3.1 Okrajové podmínky

Před výpočtem je nutné opět definovat počáteční a okrajové podmínky. Jako počáteční podmínka před začátkem výpočtu je nastavena teplota tkáně (a dalších objektů v modelu)

$$T|_{\Omega} = T_0 ,$$

a vstupní měrné Jouleovy ztráty v celém objemu modelu jak zdroj tepla

$$q_{\text{ext}} = p_e .$$

Jako okrajová podmínka je použita Dirichletova podmínka, která zde definuje tepelný tok na hranici modelu. Pro hranici  $\Gamma_1$  lze psát

$$k \frac{\partial T}{\partial n} \Big|_{\Gamma_1} = \dot{q} .$$

V případě elektroporace se často počítá model *in vivo*, u kterého se definuje neměnná hodnota teploty na vnějších okrajích modelu

$$T|_{\Gamma_1} = T_0 ,$$

nebo se např. při modelu *ex vivo*, u kterého nedochází k tepelné výměně s okolím, definuje tepelná izolace s okolím nebo hodnota tepelného toku, který jde skrz okrajové plochy do okolí

$$-\mathbf{n} \cdot \dot{\mathbf{q}} = 0 \quad \text{nebo} \quad -\mathbf{n} \cdot \dot{\mathbf{q}} = \dot{q} .$$

## 4 Porovnání pulzů DC a AC IRE

Jak již bylo popsáno v předchozích kapitolách, proces elektroporace spočívá na principu aplikace vysokonapěťových pulzů pomocí elektrod do tkáně. Tkáň je tedy brána jako zátěž, která je definována velikostí elektrického odporu, resp. elektrické impedance při proměnném elektrickém poli o vysoké frekvenci. Přiváděné vysokonapěťové pulzy způsobí průchod elektrického proudu, který poté v tkáni způsobí, mimo jiné, tepelný výkon. Tento výkon se označuje jako činný výkon. Cílem této kapitoly je srovnání elektrického proudu a činného výkonu při aplikaci stejnosměrné elektroporaci (DC IRE) a střídavé elektroporaci (AC IRE).

### 4.1 Efektivní hodnota

Při napájení stejnosměrným zdrojem napětí, tedy při neměnném elektrickém poli, je velikost napětí i proudu v elektrickém obvodu v ustáleném stavu konstantní a lze je tedy jednoduše popsat jediným číslem/hodnotou. Pokud je ale stejnosměrný zdroj napětí nahrazen zdrojem s proměnným napětím, velikost napětí a proudu v obvodu už nemá jedinou velikost, ale v každém časovém okamžiku se liší. Pro zpracování průběhu časově proměnného signálu je dobré jeho velikost vyjádřit jediným číslem. Možností definování proměnného signálu je mnoho. V části 2.2 bylo odvozeno, že pro výpočet tepelného výkonu, který způsobuje zahřívání tkáně, je nutné znát intenzitu elektrického pole v tkáni a rozložení proudové hustoty v jejím objemu. Proto se další popis bude zaměřovat na časový průběh proudu.

První z možností popsání časově proměnného proudu jedním číslem je využití jeho maximální hodnoty. Ta se využívá při návrhu elektronických prvků, dimenzování součástek apod. Je ale nevhodná při analýze tepelných účinků. Když proud není konstantní, a pro výpočet Jouleových ztrát by se použila právě tato hodnota, výsledek by mohl být výrazně odlišný od skutečnosti.

Další možností je využití střední hodnoty elektrického proudu. Tato veličina je definována jako hodnota stejnosměrného proudu, při které projde vodičem za jednu periodu stejný elektrický náboj jako u proudu střídavého. Tato hodnota také není vhodná pro výpočet Jouleových ztrát, jelikož při periodickém průběhu, který nemá stejnosměrnou složku, je střední hodnota průměrem okamžitých hodnot. Pokud by se vzal například průběh bipolárního pulzu (Obr. 4.5), jeho střední hodnota bude rovna nule. To by představovalo nulové ztráty a žádné oteplení, což by neodpovídalo skutečnosti.

Pro analýzu Jouleových ztrát je nutné použít efektivní hodnotu. V případě proudu efektivní hodnota představuje hodnotu velikosti stejnosměrného proudu, který by při průchodu rezistorem (odporovou zátěží) vyvolal stejný tepelný účinek.

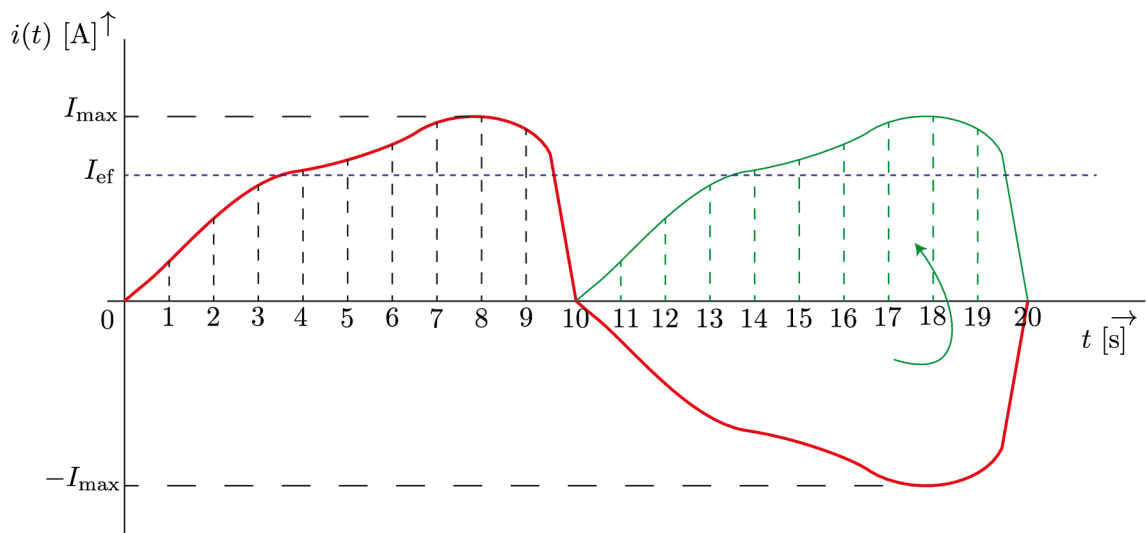
Tato hodnota je proto vhodná pro výpočet tepelného účinku časově proměnného proudu.

Efektivní hodnota je často označována zkratkou RMS (z angl. Root Mean Square). Jedná se o druhou odmocninu ze střední hodnoty kvadrátu časového průběhu. Postup výpočtu efektivní hodnoty pro obecně proměnný signál, který je zobrazen v Obr. 4.1, je následující:

- rozdělení časového průběhu signálu na několik stejných částí;
- převedení každé hodnoty na kvadrát;
- vytvoření aritmetického průměru;
- odmocnění.

Dle těchto bodů lze postup matematicky zapsat jako

$$I_{\text{ef}} = \sqrt{\frac{I_1^2 + I_2^2 + I_3^2 + I_4^2 + \dots + I_n^2}{n}}. \quad (4.1)$$



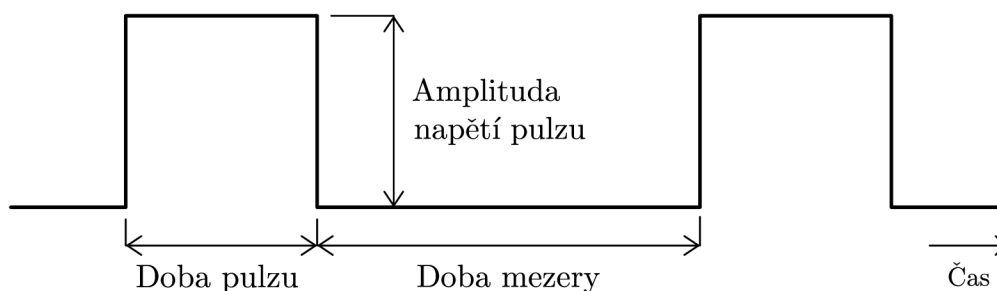
Obr. 4.1: Průběh proměnného signálu.

Tento způsob zjišťování velikosti efektivní hodnoty je ale vhodný pouze pro soubor hodnot, např. naměřená data z osciloskopu. Pokud taková data nejsou k dispozici, je potřeba průběh vyjádřit matematicky. Jedná-li se o periodický signál, stačí počítat efektivní hodnotu pouze z jedné periody signálu, která se popíše vhodnou matematicky popsatelnou funkcí (sinus, cosinus, trojúhelník, obdélník, apod.). Výpočet efektivní hodnoty časově proměnného proudu je

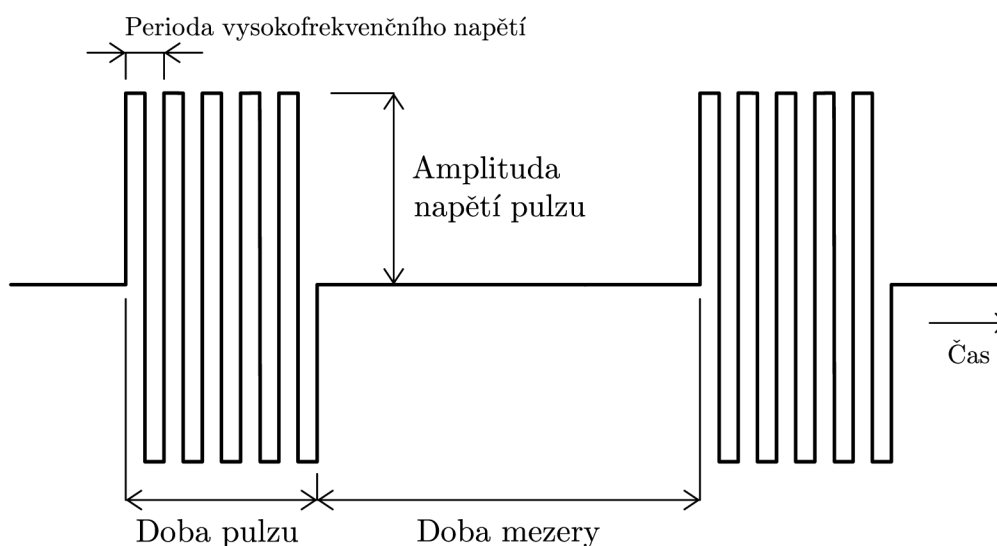
$$I_{\text{ef}} = \sqrt{\frac{1}{T} \int_0^T i^2(t) dt}. \quad (4.2)$$

## 4.2 Elektroporační pulzy

Proces elektroporace využívá obdélníkové pulzy. V případě stejnosměrné elektroporace generátor vysokonapěťových pulzů generuje unipolární pulzy, které mají pouze jednu polaritu napětí, viz Obr. 4.2, a v případě střídavé elektroporace generátor vysokonapěťových pulzů generuje bipolární pulzy, u kterých dochází v době pulzu ke změně polarity napětí, viz Obr. 4.3.



Obr. 4.2: Ideální tvar výstupního signálu pro DC IRE, převzato z [1].



Obr. 4.3: Ideální tvar výstupního signálu pro AC IRE, převzato z [1].

Elektrický proud, který svým průchodem tkání způsobí oteplení, je nenulový jen v okamžiku aplikace napěťového pulzu. Z tohoto důvodu stačí činný výkon způsobující teplo řešit pouze v tomto časovém úseku, který je popsán jako 'Doba pulzu'. Při porovnání této doby u stejnosměrné a střídavé elektroporace vznikne porovnání stejnosměrného proudu, tedy pouze konstantní hodnoty  $I_{\max}$ , a střídavého proudu, který je tvořen několika bipolárními pulzy.



## 4.2.1 Unipolární pulz

Jedna časová perioda elektrického proudu při stejnosměrné elektroterapii má tvar unipolárního pulzu. Tento průběh je zobrazen v Obr. 4.4. Platí, že  $t_1$  je čas doby pulzu a  $T$  je perioda pulzu. Střídou, tedy poměr doby pulzu a periody, lze zapsat jako

$$s = \frac{t_1}{T}. \quad (4.3)$$

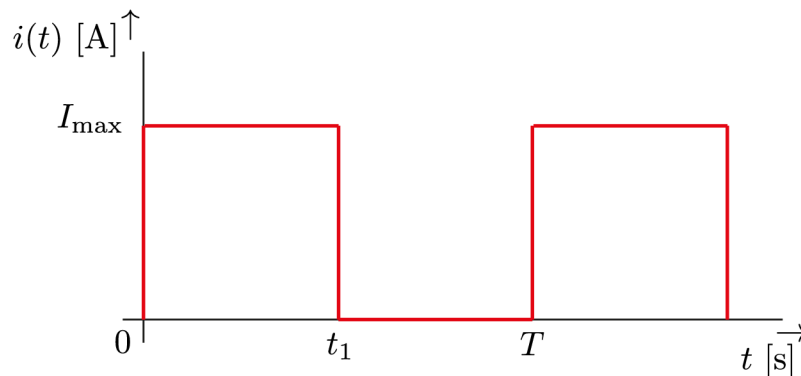
V době pulzu, tzn. od počátku pulzu do času  $t_1$ , má pulz velikost proudu rovno maximálně velikosti  $I_{\max}$  a po čase  $t_1$  až do konce periody je nulový. Matematicky je to zapsáno

$$i(t) = \begin{cases} I_{\max}, & \text{pro } 0 \leq t < t_1, \\ 0, & \text{pro } t_1 \leq t < T. \end{cases} \quad (4.4)$$

Dosazením rovnice (4.3) a (4.4) do rovnice (4.2) vznikne výsledný popis efektivní hodnoty proudu pro unipolární pulz

$$\begin{aligned} I_{\text{ef}} &= \sqrt{\frac{1}{T} \int_0^T i^2(t) dt} = \sqrt{\frac{1}{T} \left( \int_0^{t_1} (I_{\max})^2 dt + \int_{t_1}^T (0)^2 dt \right)} \\ &= \sqrt{\frac{I_{\max}^2}{T} t_1} = I_{\max} \sqrt{\frac{t_1}{T}} = I_{\max} \sqrt{s}. \end{aligned} \quad (4.5)$$

V jedné periodě je tedy efektivní hodnota závislá na poměru doby pulzu a doby mezery. Při zaměření se pouze na dobu pulzu, což odpovídá střídě  $s = 1$ , je efektivní hodnota rovna stejnosměrné hodnotě  $I_{\max}$ .



Obr. 4.4: Unipolární pulz.

## 4.2.2 Bipolární pulz

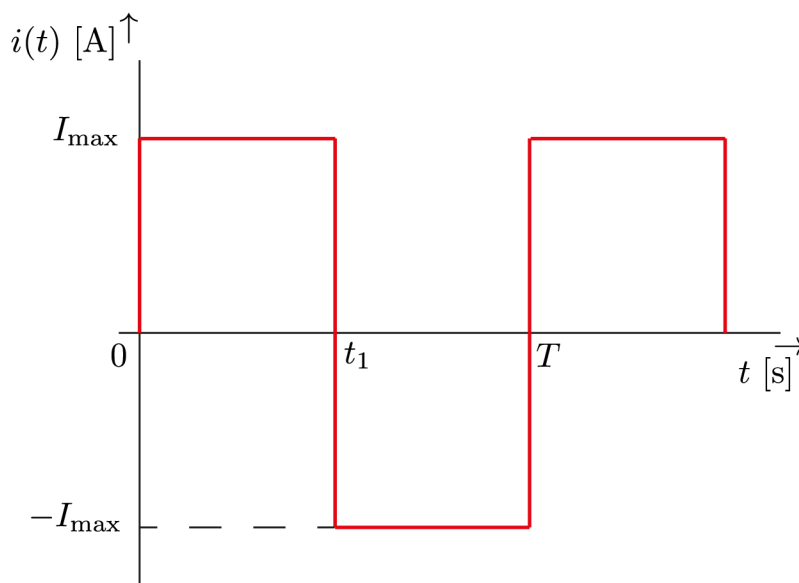
Bipolární pulz, který je zobrazen v Obr. 4.5, lze matematicky popsat dle rovnice (4.6). Od začátku pulzu do času  $t_1$  je velikost proudu rovna maximální hodnotě

$I_{\max}$  a od času  $t_1$  do konce pulzu  $T$  je velikost proudu rovna maximální záporné hodnotě  $-I_{\max}$ . Matematicky zapsáno jako

$$i(t) = \begin{cases} I_{\max}, & \text{pro } 0 \leq t < t_1, \\ -I_{\max}, & \text{pro } t_1 \leq t < T. \end{cases} \quad (4.6)$$

Dosazením rovnice (4.6) do rovnice (4.2) vznikne matematický popis obdélníkového bipolárního pulzu

$$\begin{aligned} I_{\text{ef}} &= \sqrt{\frac{1}{T} \int_0^T i^2(t) dt} = \sqrt{\frac{1}{T} \left( \int_0^{t_1} (I_{\max})^2 dt + \int_{t_1}^T (-I_{\max})^2 dt \right)} \\ &= \sqrt{\frac{I_{\max}^2}{T} \cdot (t_1 + (T - t_1))} = I_{\max}. \end{aligned} \quad (4.7)$$



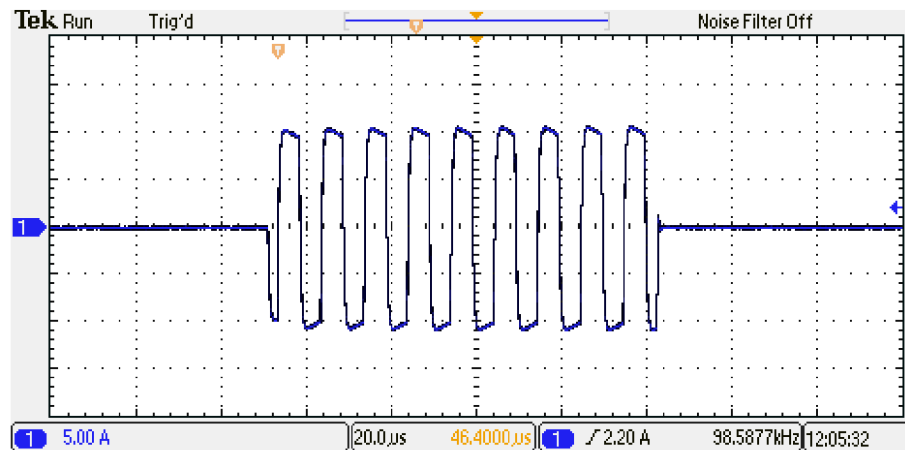
Obr. 4.5: Bipolární pulz.

Výsledkem je maximální hodnota proudu  $I_{\max}$ . Ta je dána kvadrátem, který ve vzorci při výpočtu způsobí pomyslné převrácení záporných hodnot do kladné části. Proto tedy platí, že efektivní hodnota v době pulzu stejnosměrné i střídavé elektroporace je rovna jejím maximálním hodnotám.

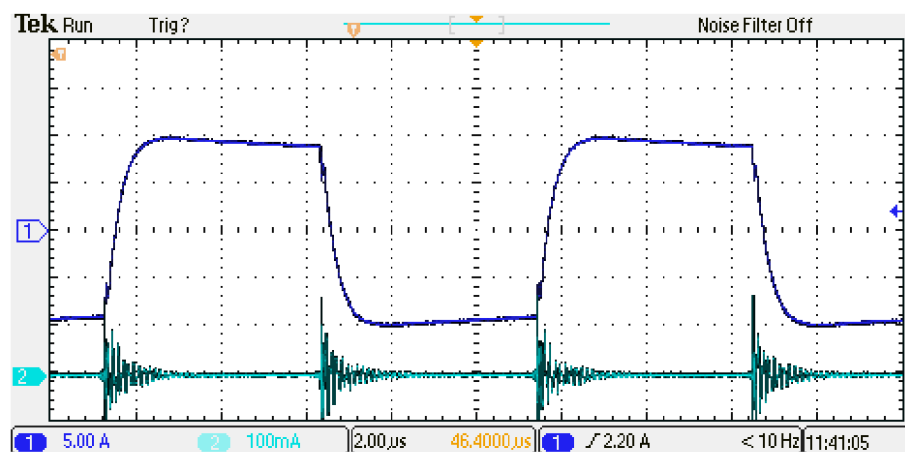
### 4.2.3 Skutečný průběh

Při ideálních průbězích napětí a proudu by tedy platilo, že doba pulzu při stejnosměrné i při střídavé elektroporaci vytvoří stejné oteplení tkáň. Protože ale tkáň nemá charakter ideálního vodiče, proud bude mít trochu odlišnou velikost i tvar,

viz Obr. 4.6 a 4.7. Z obrázků lze vidět, že průběh proudu má určitou náběžnou a doběžnou hranu. Na vytvoření různého oteplení je tato skutečnost ale minimální. Důležitým prvkem pro srovnání DC a AC IRE je velikost napětí elektroporačních pulzů pro vytvoření stejného ablačního rozsahu. Jak již bylo zmíněno v kapitole 1, při použití bipolárních pulzů je nutné vytvořit silnější elektrické pole než by bylo nutné v případě unipolárních pulzů. Z tohoto důvodu je tedy předpoklad vyšší hodnoty proudu, a tedy vyšší hodnoty oteplení tkáně. Průchod elektrického proudu, ale ovlivňují i elektrické vlastnosti tkání.



Obr. 4.6: Ukázka skutečného průběhu výstupního signálu pro střídavou elektroporaci – jedna doba pulzu při frekvenci 100 kHz.



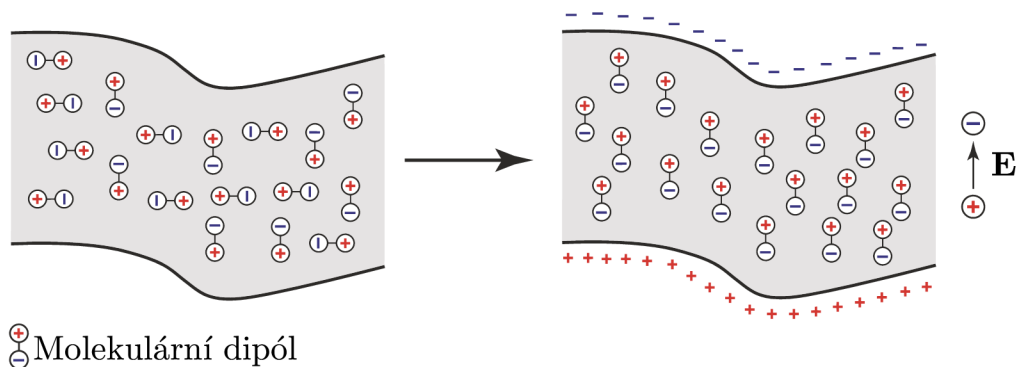
Obr. 4.7: Ukázka skutečného průběhu výstupního signálu pro střídavou elektroporaci – přiblížení na průběh bipolárního pulzu.

### 4.3 Elektrické vlastnosti tkání

Elektrické vlastnosti biologických tkání určují jejich reakci na přítomné elektrické pole. Ve velkém množství biomedicínských odvětví je důležité při jejich analýzách znát cestu, kterou prochází elektrický proud. Na obecnější úrovni může znalost těchto elektrických vlastností vést k pochopení základních biologických procesů. Jedná se např. o impedanci tkáně, která je důležitá v elektrofyziologii a biofyzice.

K analyzování odezvy tkáně na určitý elektrický stimul (např. elektroporační napěťový pulz) jsou potřeba data měrných vodivostí a relativních permitivit tkání či orgánů. Mikroskopický popis této odezvy je komplikovaný z důvodu mnoha tvarů buněk, jimiž je tkáň tvořena, a jejich rozložením v tkáni. Z tohoto důvodu je pro popis rozložení elektrického pole nejčastěji použit makroskopický pohled. Ale i makroskopické vlastnosti není jednoduché popsat. Mohou záviset na orientaci tkáně vůči směru elektrického pole (tzv. směrová anizotropie), frekvenci pole (tkáň není dokonalý vodič ani izolant) nebo mohou být časově či prostorově závislé (např. změna elektrické vodivosti tkáně při elektroporačním procesu) [52].

V praxi většina materiálů, včetně biologické tkáně, obsahuje dipóly a také náboje, které se mohou pohybovat pouze omezeným způsobem. Tyto materiály tedy vykazují určité vlastnosti izolátorů i vodičů. U materiálů, které mají heterogenní strukturu, se mohou náboje zachytit na rozhraních. Když se kladné a záporné ionty pohybují v opačných směrech pod aplikovaným polem, může dojít k oddělení vnitřního náboje v materiálu, což vytvoří účinnou vnitřní polarizaci, která se chová jako velmi velký dipól, viz Obr. 4.8. Na makroskopické úrovni je tento materiál popsán jako mající permitivitu  $\epsilon$  a elektrickou vodivost  $\sigma$ . Permittivita popisuje schopnost materiálu zachytit a uchovat náboj či rotovat vytvořené dipóly a elektrická vodivost popisuje jejich posun.



Obr. 4.8: Polarizace materiálu. Přeloženo z [35].

V elektromagnetickém poli musí platit Maxwellovy zákony. Z tohoto důvodu se při rychlých změnách elektrického pole, tedy při velmi krátkých elektroporačních pulzech o vysoké frekvenci, budou kromě elektrického proudu volných nosičů náboje o proudové hustotě  $\mathbf{J}_{\text{vol}}$  projevovat také vázané proudy o proudové hustotě  $\mathbf{J}_{\text{vaz}}$ . Jelikož je tkáň nemagnetický materiál, který má parametry jak vodiče, tak i dielektrika, z vázaných proudů se nebude uplatňovat magnetizační proud, ale pouze proud posuvný. Ten je tvořen Maxwellovým a polarizačním proudem a lze ho vyjádřit změnou elektrické indukce [53, 54]

$$\mathbf{J}_{\text{vaz}} = \mathbf{J}_{\text{Max}} + \mathbf{J}_{\text{pol}} = \varepsilon_0 \frac{\partial \mathbf{E}}{\partial t} + \frac{\partial \mathbf{P}}{\partial t} = \frac{\partial \mathbf{D}}{\partial t},$$

kde

$\mathbf{J}_{\text{Max}}$  je Maxwellův proud, který dovoluje zachovat představu, že proud protéká souvisle objemem tkáně bez uvažování jejích dielektrických vlastností;

$\mathbf{J}_{\text{pol}}$  je polarizační proud, který je způsoben rychle se měnícím elektrickým polem;

$\mathbf{P}$  je elektrická polarizace popisující změnu uspořádání makroskopických částic v materiálu, tedy posun a rotaci vytvořených dipólů v buňkách tkáně [ $\text{C}\cdot\text{m}^{-2}$ ].

Potom celkový proud procházející tkání bude při vysokých frekvencích navýšen tak, aby platil zákon zachování elektrického náboje [35, 53]

$$\mathbf{J} = \mathbf{J}_{\text{vol}} + \mathbf{J}_{\text{Max}} + \mathbf{J}_{\text{pol}} = \sigma \mathbf{E} + \varepsilon_0 \varepsilon_r \frac{\partial \mathbf{E}}{\partial t}. \quad (4.8)$$

## 5 Modelování elektroporace tkáně *in vivo*

Hlavním cílem této práce je zkonstruování modelu srdeční tkáně *in vivo* s využitím několika odlišných geometrií katetru. Jedná se o část srdce ve svém přirozeném prostředí, tedy uvnitř těla. Abláční katetr je přiložen k srdeční tkáni uvnitř srdce a je obklopen krví. Cílem simulace je zjistit rozložení intenzity elektrického pole, Jouleových ztrát, teploty tkáně a rozsahu ablační zóny pro různé varianty a konstrukce katetru. Na základě provedených simulací je poté navržen optimální tvar katetru.

Následující modely jsou vytvořeny pro ověření reálných experimentů na prasatech, které probíhají či budou probíhat, a které budou základem dalšího výzkumu. Řešený problém je přiblížen v Obr. 1.4 a je inspirovaný mnoha vědeckými studiemi, např. [2, 43–45, 55–59].

### 5.1 Modelování

Matematické modelování začíná tvorbou geometrického modelu, který je dán geometrií konstrukčního uspořádání tkáně, katetru a krve, popisující jejich tvar a rozměry. Po geometrickém modelu je definován fyzikální model, který popisuje materiály domén, fyziku a typ analýzy. Na základě těchto dvou modelů je sestaven matematický model tvořený rovnicemi popisující dané typy analýz a zavedené okrajové podmínky.

#### 5.1.1 Dostupný software

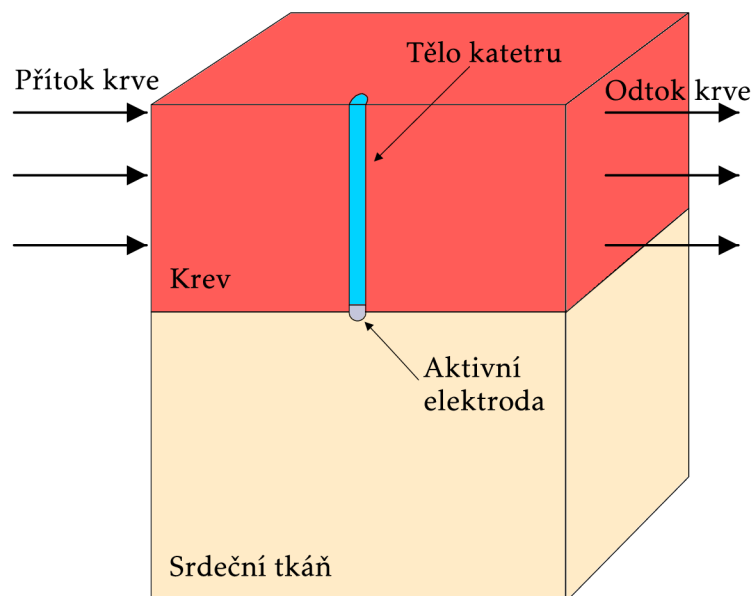
Pro modelování účinků elektroporace je využit program COMSOL Multiphysics 6.0, který umožňuje spojit několik typů analýz dohromady při zachování stejné sítě. Výhodou je především přítomnost předdefinovaného typu analýzy pro výpočet tepla v tkáních, *Bioheat Transfer*.

Existují ale i další možnosti výpočtu elektroporace. Nejpoužívanější program ve vědeckém prostředí je dříve zmíněný COMSOL Multiphysics. K práci s ním jsou ale nutné znalosti fyzikální podstaty a počítačového modelování. Zjednodušené alternativy jsou např. program OpenEP [60], EView [61] či VISIFIELD [62]. Tyto programy jsou zdarma. OpenEP se zaměřuje na simulaci elektroporace nádorů. Disponuje volitelným nastavením typu tkáně, geometrie elektrod a materiálu, tvar a délku pulzů, velikost napětí a frekvenci. EView a VISIFIELD jsou aplikace založené ve webovém prohlížeči pro simulace elektroporace bez znalosti fyzikální podstaty. Tyto programy také disponují možností importování medicínských snímků (CT, MRI) jako import geometrie. I přes uživatelsky jednoduché prostředí nejsou tyto programy příliš robustní a jsou omezeny pouze na různé konfigurace jednoho problému (např. pouze

jehlové elektrody). Žádný z těchto programů ale není vhodný pro simulaci elektroporace na srdeční tkáň. Program COMSOL Multiphysics má velké množství možností nastavení daného problému, které mu umožňují definovat různorodé problémy.

### 5.1.2 Obecný model

Katetr je umístěn v srdeční komoře (nebo síni) kolmo k srdeční tkáni, myokardu, a je obklopen krví. Obecný model, který popisuje řešený problém, je zobrazen v Obr. 5.1. Kolem katetru proudí krev určitou rychlostí, která odvádí zahřátou krev. Protože se jedná o výpočet v celé výpočtové oblasti, je využito metody konečných prvků. Geometrie je rozdělena na oblasti, tzv. konečné prvky, které jsou tvořeny uzly. V těchto uzlech jsou poté řešeny soustavy rovnic pro výpočet neznámých veličin. Uzly jsou rozloženy v oblastech nerovnoměrně. V místech kde se očekává velká změna pole, je zavedena větší hustota sítě pro přesnější výsledky. Rychlost výpočtu se ale odvíjí od počtu konečných prvků.



Obr. 5.1: Pohled na řez obecným principiálním modelem.

Jak už bylo dříve popsáno, hlavním cílem následujících simulací je zjištění velikosti předpokládaného elektrického proudu, vzniklé teploty a rozsahu ablace tkáně. Pro řešení následujících modelů existují dvě možnosti výpočtu. První možností je využít stacionární analýzu pro výpočet elektrického pole. Vypočtené elektrické ztráty jsou potom vstupem do následné tranzientní (časově závislé) teplotní analýzy. Nevýhoda této možnosti je nutnost elektrických vlastností prvků být minimálně (ideálně nebýt) závislá na teplotě. Při této situaci je tedy nutno použít druhou možnost,

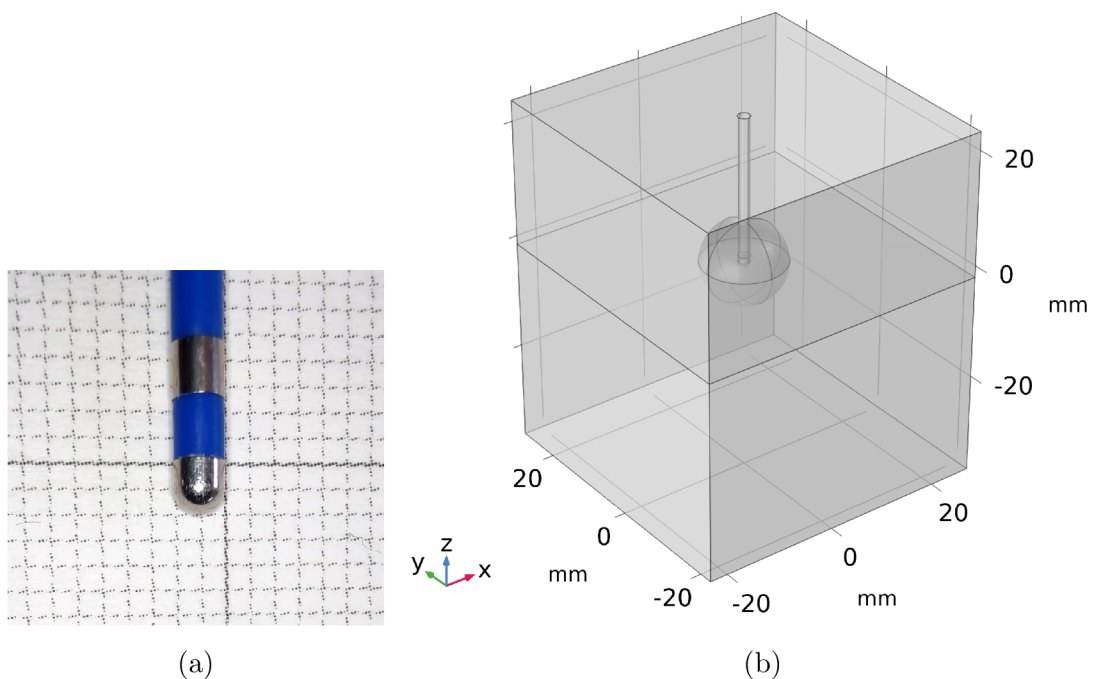
kterou je zadání pouze jedné tranzientní teplotní analýzy. Elektrické i teplotní pole je pak počítáno v každém časovém kroku.

## 5.2 Katetr pro RFA

Protože v současné době je nabídka komerčních katetrů pro ablací pulzním elektrickým polem velmi omezena, byl nejprve využit katetr využívaný při RFA. Konec tohoto katetru je tvořen kovovou elektrodou, na kterou jsou přiváděny vysokonapěťové pulzy, viz Obr 5.2a, je vyfocen na milimetrovém papíře pro lepší zachycení rozměrů. Vzdálenější elektroda nebyla uvažována.

### 5.2.1 Rozměry a síť

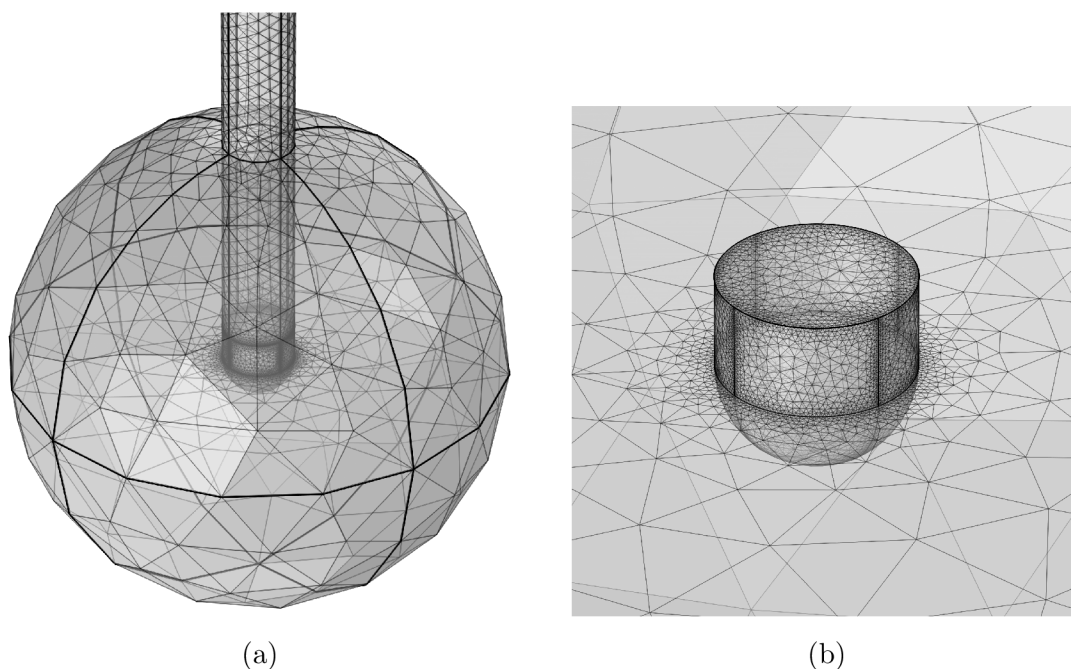
Vytvořený model v programu COMSOL je zobrazen v Obr. 5.2b. Šířky domén pro tkáň a srdce byly zvoleny jako čtverec se stranou  $a = 50$  mm. Výška krve (a zároveň výška katetru) byla zadána jako polovina, tedy  $h_b = 0,5 \cdot a = 25$  mm a výška tkáně byla zadána jako  $h_t = 0,7 \cdot a = 35$  mm. V tomto modelu byl katetr posunut tak, aby jeho elektroda byla polovinou ve tkáni a druhou polovinou nad tkání v krvi, tedy vzdálenost  $z_e = 1$  mm.



Obr. 5.2: Pohled na a) foto konce RFA katetru a b) model vytvořený v programu COMSOL.



Kolem místa dotyku elektrody s tkání byla vytvořena oblast pro jemnější vytvoření sítě. Ta byla definována jako koule s poloměrem 7 mm. Důvodem vytvoření této oblasti bylo zpřesnění výsledků v místech, kde je očekávána největší proudová hustota, resp. Jouleovy ztráty a vzniklé teplo. Vytvořená síť je zobrazena v Obr. 5.3a a je tvořena 173 849 elementy, které splňují dostatečnou přesnost a konvergenci řešení. Mezi použité elementy jsou zařazeny čtyřstěny a trojúhelníky. Přiblížený pohled na síť kolem elektrody je zobrazen v Obr. 5.3b.



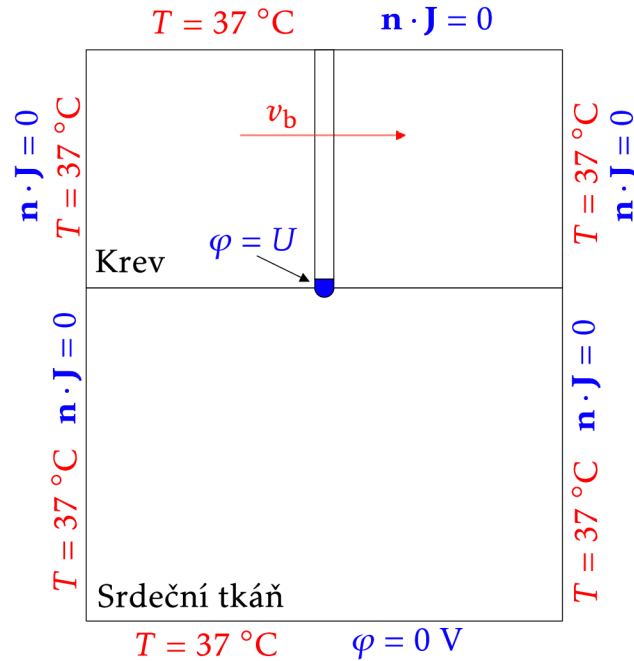
Obr. 5.3: Vytvořená síť při zobrazení místa a) kolem elektrody b) v blízkosti elektrody.

## 5.2.2 Okrajové podmínky

Na část katetru, na kterou jsou aplikovány napěťové pulzy, tedy na její aktivní část – elektrodu, byla aplikována Dirichletova okrajová podmínka s konstantním napětím  $U$  v době elektroporačních pulzů a nulové hodnoty napětí mimo tyto pulzy. Na spodním okraji srdeční tkáně byla nastavena zem ( $0\text{ V}$ ) pro simulaci toku elektrického proudu skrz tkáň do zemnicí elektrody umístěné mimo srdce. Na zbývajících vnějších plochách modelu byla nastavena Neumannova okrajová podmínka nulové proudové hustoty elektrického proudu. Elektrický potenciál na počátku výpočtu byl v celé výpočetní oblasti nastaven na hodnotu  $0\text{ V}$ .

Dále pro všechny vnější plochy byla nastavena okrajová podmínka konstantní teploty  $37\text{ °C}$ , která představuje pomyslné pokračování tkáně. Tato teplota je zároveň nastavena jako počáteční teplota v celé výpočetní oblasti. Jelikož se jedná

o katetr uvnitř srdce, byla zde nastavena rychlost průtoku krve  $v_b$  v ose Y. Tato rychlost byla inspirována [44] a její hodnoty jsou  $3 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$  pro malý průtok krve a  $8,5 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$  pro velký průtok krve. Všechny nastavené počáteční podmínky jsou zobrazeny v Obr. 5.4.



Obr. 5.4: Nastavené okrajové podmínky pro elektrické i teplotní pole.

Při této simulaci (a všech následujících) byly použity unipolární elektroporační pulzy, které byly nadefinovány pomocí doplňkového modulu *Events*. Jak již bylo popsáno, pokud nebude brána frekvenční závislost parametrů tkáně, vzniklé teplo bude při stejné amplitudě napětí totožné s bipolárními pulzy. Program COMSOL využívá při tranzientní časové analýze adaptivní krokování, které přizpůsobuje krok rychlosti změny počítaných proměnných parametrů (např. teplota). Tato adaptivita dovoluje řešiči zvolit delší nebo kratší časový krok dle požadavků na zvolenou toleranci. Ve všech simulacích byla nastavena relativní tolerance 0,01 a tolerance modulu *Events* 0,0001. Také byl nastaven počáteční časový krok 1 ns, který pomohl lépe zachytit aplikaci pulzu po začátku simulace. Tranzientní časové analýzy byly řešeny pomocí metody BDF (z angl. Backward Differentiation Formula), která v tomto případě používá vzorce zpětné diferenciaci s přesností od jedné (známé také jako zpětná Eulerova metoda) do dvou. Tato metoda byla zvolena z důvodu dobré stability a komunikace s modulem *Events*. Řešič se tedy snaží zvolit co nejdelší časový krok, ale pokud se začne řešení rapidně měnit, zvolí kratší časový krok tak, aby byla splněna tolerance. Definování bipolárních pulzů by vyžadovalo několikanásobně více kratších časových kroků v době přiloženého napětí a značně by prodloužilo výpočet.

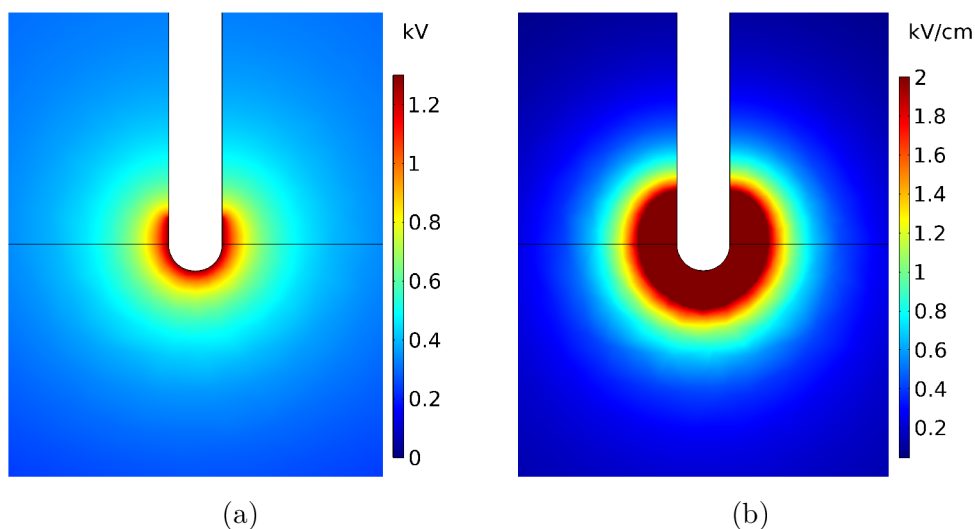
Byla tedy nastavena délka trvání unipolárního pulzu  $t_1 = 100 \mu\text{s}$  a doba mezery  $t_2 = 1 \text{ s}$ . Počet pulzů byl nastaven na hodnotu  $p = 60$ . Velikost amplitudy napětí byla nastavena  $U = 1300 \text{ V}$ .

### 5.2.3 Materiálové vlastnosti, rychlost proudění krve

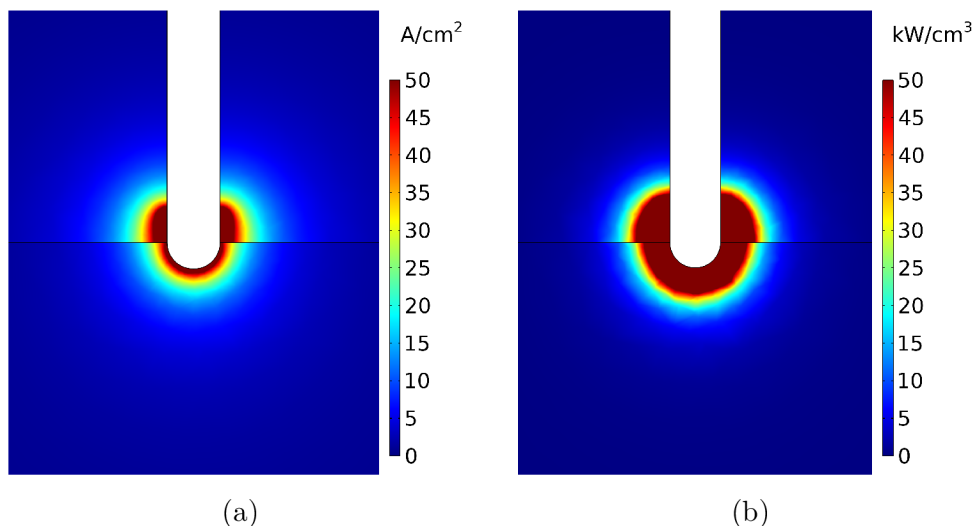
Všechny materiálové parametry tkáně myokardu byly zvoleny dle [44, 55] a jsou uvedeny v Tab. 5.1. V tabulce jsou také uvedeny parametry materiálů dalších částí modelu. Tedy krve, elektrody a izolace. Parametry elektrody a izolace katetru byly taktéž použity z [44, 55], protože nebyl znám materiál z něhož byly vyrobeny. Jelikož se předpokládá výsledný nárůst teploty pouze o několik stupňů, bude možné provést zjednodušení ve formě zanedbání teplotně závislých parametrů dle vztahů (2.13), (2.14) a (2.15). Díky tomuto zjednodušení bude dosaženo rychlejšího výpočtu.

Tab. 5.1: Parametry všech částí modelu.

	$\sigma$ [S·m <sup>-1</sup> ]	$k$ [W·m <sup>-1</sup> ·K <sup>-1</sup> ]	$\rho$ [kg·m <sup>-3</sup> ]	$c$ [J·kg <sup>-1</sup> ·K <sup>-1</sup> ]
Srdeční tkáň	$\sigma_0 = 667 \cdot 10^{-3}$	$k_0 = 0,54$	1060	3111
Krev	$667 \cdot 10^{-3}$	0,54	1000	4180
Elektroda	$4,6 \cdot 10^6$	71	21500	132
Izolace katetru	$1 \cdot 10^{-5}$	0,026	70	1045

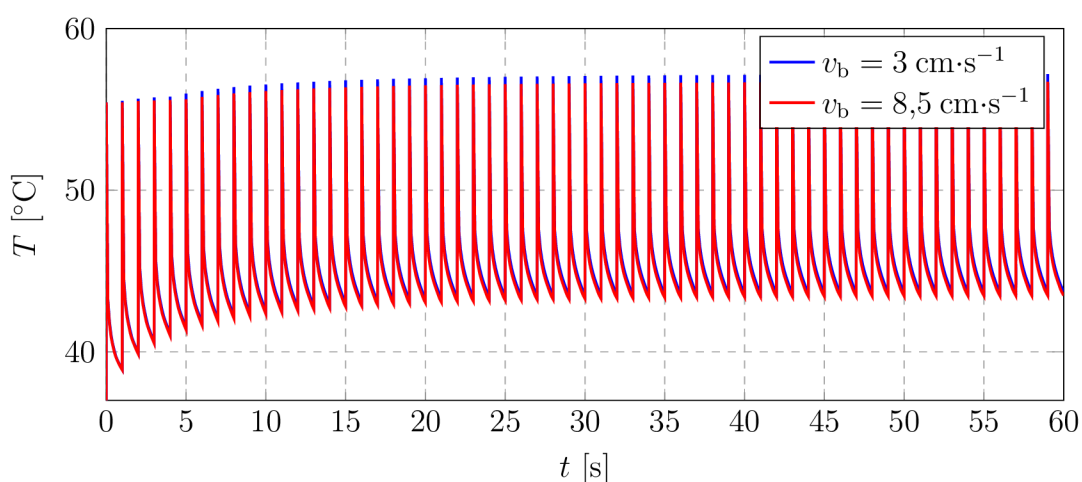


Obr. 5.5: Pohled na rozložení a) elektrického potenciálu a b) intenzity elektrického pole v řezu YZ.



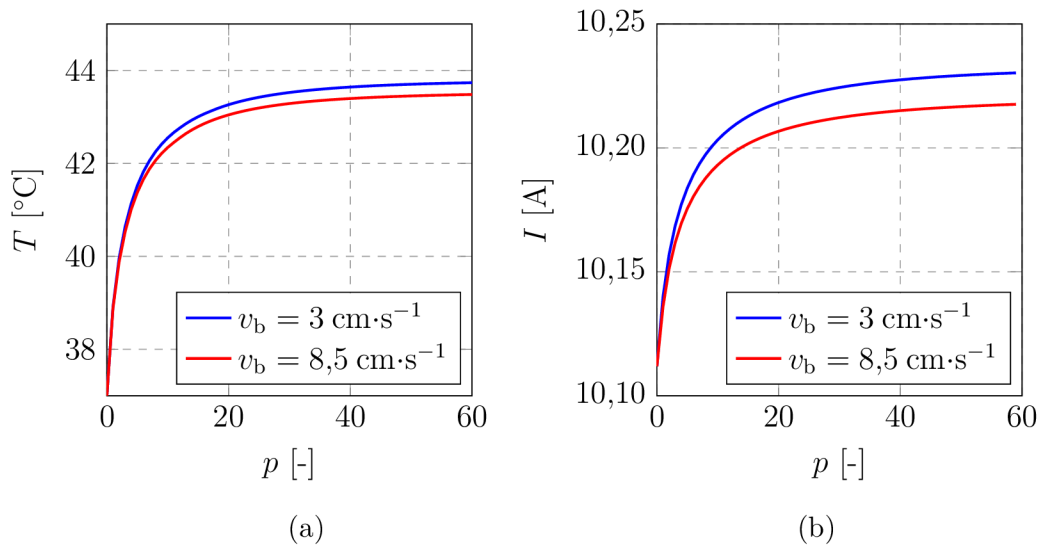
Obr. 5.6: Pohled na rozložení a) proudové hustoty a b) Jouleových ztrát v řezu YZ.

Nejprve byl proveden výpočet s teplotně závislými parametry pro obě rychlosti krve. Při výpočtu stacionární studie elektrického pole, které proběhlo před tranzitní tepelnou analýzou, pro napětí na elektrodě 1300 V je rozložení elektrického potenciálu zobrazeno v Obr. 5.5a a intenzity elektrického pole v Obr. 5.5b. Rozložení proudové hustoty je zobrazeno v Obr. 5.6a a Jouleových ztrát v Obr. 5.6b. Největší proudová hustota je kolem elektrody v kontaktu s krví, kvůli její vyšší elektrické vodivosti oproti tkáni. V těchto místech jsou také nejvyšší Jouleovy ztráty. Porovnání velikosti intenzity elektrického pole při teplotně závislých parametrech je popsáno v subsekcí 5.2.6. Obrázky rozložení intenzity elektrického pole jsou více popsány v následujících simulacích.

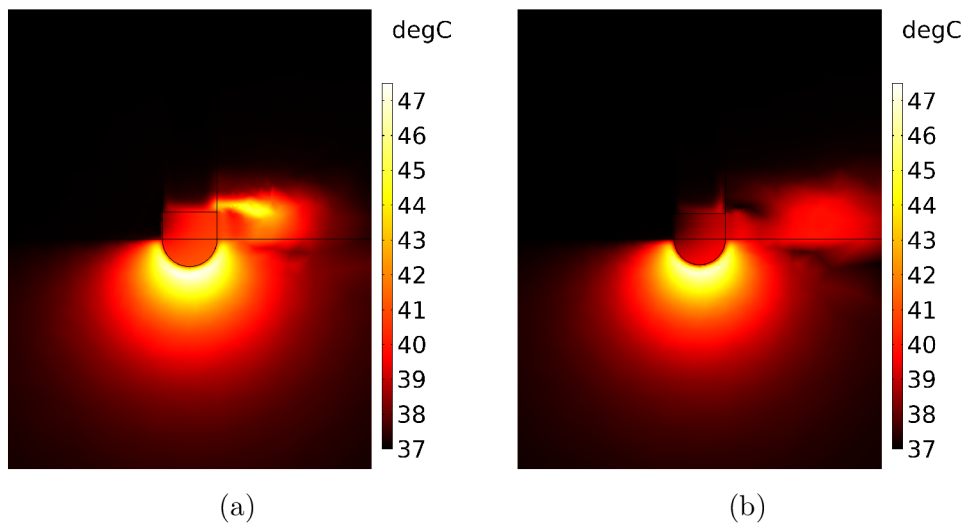


Obr. 5.7: Vývoj maximální teploty tkáně v čase pro rychlost proudění krve 3 a  $8,5 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$ .

Výsledný průběh vývoje maximální teploty tkáně v čase z tranzientní analýzy je zobrazen v Obr. 5.7. Křivka červené barvy označuje teplotu při vyšší rychlosti proudění krve a modrá při pomalejší. Teplotní špičky, které nastávají při aplikaci pulzů, nejsou relevantní z důvodu velmi krátké doby trvání a nepřesnosti výpočtu. Co je důležité, je teplota zahřáté tkáně elektrickým proudem po každé periodě aplikovaného pulzu, tj. po každé době pulzu s následující mezerou.

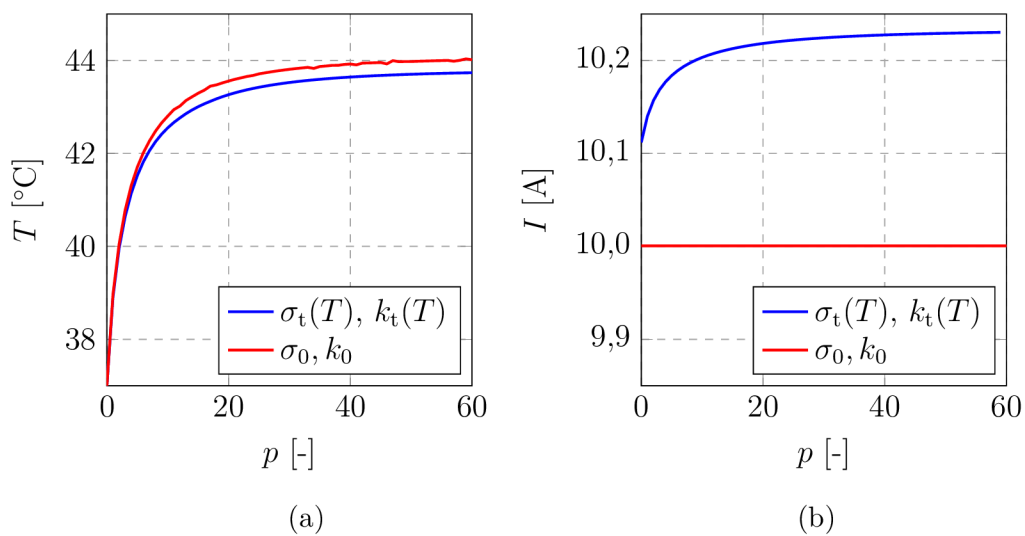


Obr. 5.8: Vývoj a) maximální teploty tkáně a b) proudu procházejícího tkání pro rychlost proudění krve 3 a  $8,5 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$  na konci každé periody pulzu.



Obr. 5.9: Rozložení teploty 100 ms po odebrání napětí po posledním šedesátém pulzu pro a) malý průtok a b) velký průtok v řezu YZ.

V Obr. 5.8a a v Obr. 5.8b jsou zobrazeny závislosti maximální teploty tkáně a velikosti procházejícího proudu tkání na konci každé periody pulzu  $p$ . Lze vidět, že výsledná teplota se nějak výrazně neliší. V obou případech je nejvyšší teplota tkáně po šedesáti celých periodách pulzů kolem  $43,5^\circ\text{C}$ . Elektrický proud se také moc neliší. Jeho rozdíl je v setinách ampérů, a proto není relevantní. Odlišnost je viditelná vždy při pulzu a těsně po jeho skončení, kdy dochází k ochlazení elektrody a odvodu ohřáté krve pryč. Tato situace je zobrazena v řezu YZ, kde je zobrazeno rozložení teploty 100 ms po odebrání napětí po posledním šedesátém pulzu v Obr. 5.9a pro malý průtok krve  $3\text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$  a v 5.9b pro větší průtok krve  $8,5\text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$ . Lze vidět, že při větší rychlosti proudění krve dochází k rychlejšímu ochlazení elektrody.



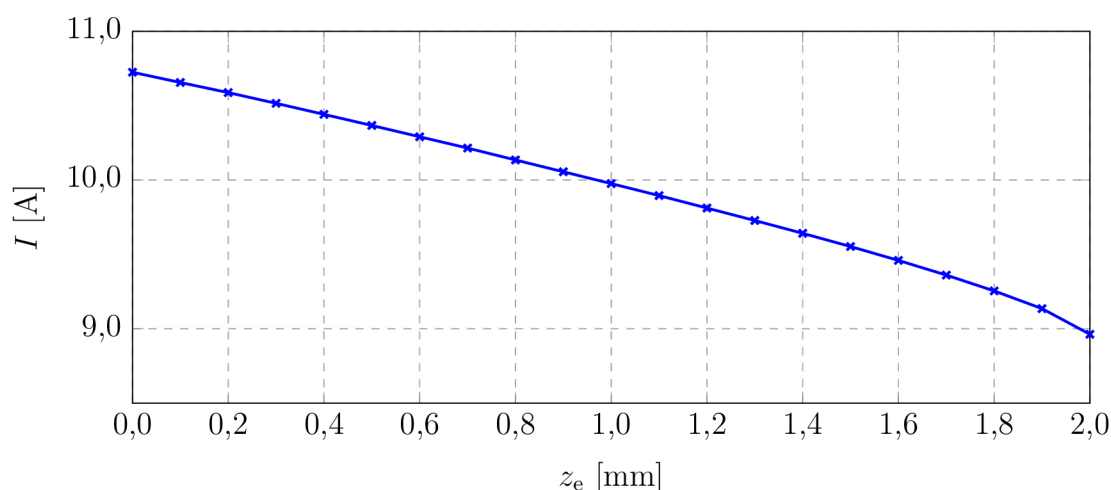
Obr. 5.10: Vývoj a) maximální teploty tkáně a b) proudu procházejícího tkání pro rychlost proudění krve  $3\text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$  na konci každé periody pulzu při teplotně závislých a nezávislých parametrech tkáně.

Dalším výpočtem bylo porovnání maximální teploty tkáně a proudu procházejícího tkání při pomalejší rychlosti krve, jakožto horší situace, pro teplotně závislé a nezávislé parametry tkáně. Výsledné průběhy jsou zobrazeny v Obr. 5.10a pro maximální teplotu tkáně a v 5.10b pro procházející proud tkání. Modrá křivka představuje použití teplotně závislých parametrů a červená křivka teplotně nezávislých parametrů. Lze si všimnout, že rozdíl nejvyšší teploty tkáně při amplitudě napětí  $1300\text{ V}$  pro závislé a nezávislé parametry na teplotě je malý. Tato skutečnost je dána poměrně malým zvýšením elektrické vodivosti, protože nedošlo ke značnému zvýšení teploty. Při zvyšování velikosti napětí lze očekávat vyšší teplotu tkáně v důsledku vyšší elektrické vodivosti. Jak již bylo popsáno v kapitole 2 v sekci 2.2, elektrická vodivost není závislá pouze na teplotě. Měla by být brána v úvahu také závislost na

intenzitě elektrického pole, která je charakterizována sigmoidální křivkou. Protože ale tato závislost není známa, nebyla započítána. Další závislost, která může ovlivnit elektrickou vodivost tkáně, je hodnota pH [63, 64] či vliv prvků uvnitř buněk tkáně [65]. Tyto chemické a molekulární závislosti ale taktéž nebyly uvažovány.

## 5.2.4 Zatlačení elektrody do tkáně

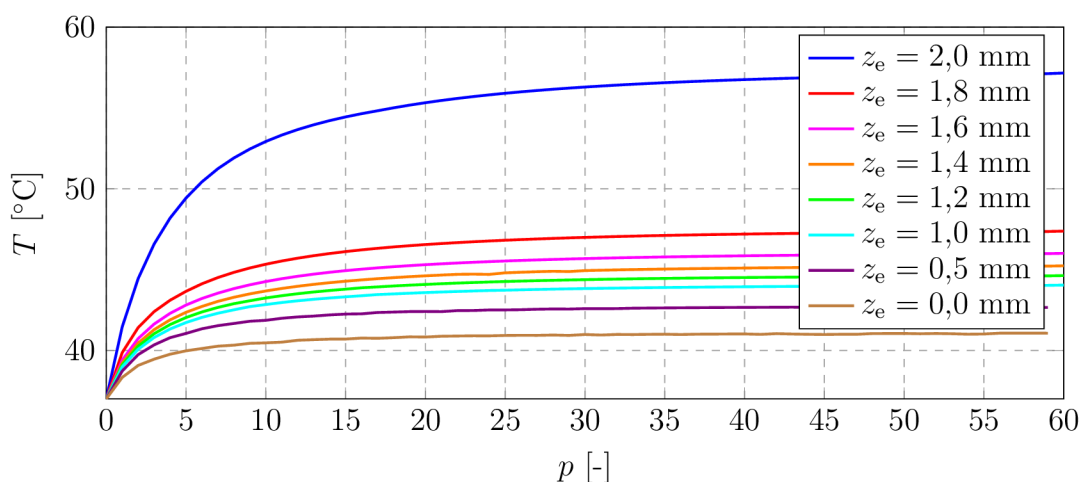
Přesné namodelování situace reálného experimentu není úplně jednoduché, protože nelze jednoznačně říci, jaké jsou vzájemné polohy a vlastnosti prvků. Při srdeční ablacii není přesně známa poloha elektrody vůči tkáni, pouze orientační bod dotyku s tkání, který je měřen pomocí tzv. mapování srdce. Navíc se díky srdeční aktivitě srdce stahuje a není možné udržet katetr celou dobu úplně přesně na jednom místě. K tomuto pohybu se dále přidávají stahy okolního svalstva, z důvodu procházejícího proudu. Faktorem je také nerovnost povrchu srdeční tkáně uvnitř dutin. Tento povrch je různě vlnitý a vrásčitý a velice záleží, zda-li přiložený katetr zapadne do některé jamky nebo ne. Následující simulace popisuje vliv zatlačení elektrody do tkáně. Respektive vliv velikosti plochy elektrody v dotyku s tkání a krví.



Obr. 5.11: Závislost velikosti procházejícího proudu na hloubce zatlačení.

Při této simulaci byly použity teplotně nezávislé parametry tkáně a stejné parametry pulzů jako v předchozích simulacích. Rozdíl byl ve změně hloubky zatlačení elektrody do tkáně  $z_e$ . Ta byla ve stacionární parametrické analýze měněna od 0 do 2 mm po kroku 0,1 mm a v teplotní analýze po menším kroku 0,2 mm a 0,5 mm. Z důvodu vyšší elektrické vodivosti krve než tkáně, se proud z elektrody snaží procházet cestou nejmenšího odporu, tedy krví. Z tohoto důvodu se tedy budou největší Jouleovy ztráty tvořit v krvi. Protože ale krev v srdci proudí určitou rychlostí, ohřátá krev se dostane pryč. Menší hloubka zatlačení elektrody do tkáně představuje větší

plochu elektrody v kontaktu s krví, kvůli které proud vstupuje přes krev do tkáně větší plochou. Vzniklé ztráty jsou pak rozprostřeny do většího objemu a nevznikne tak velká maximální teplota tkáně, jako když je s ní celá elektroda v kontaktu, viz Obr. 5.12. Čím více je elektroda přitlačena ke tkáni, tedy čím větší je plocha kontaktu elektrody s tkání, tím menší hodnota proudu prochází tkání, viz Obr. 5.11 ovšem na úkor vyšší vzniklé teploty z důvodu velké proudové hustoty kolem elektrody. Při zvětšujícím se unikajícím proudu do tkáně dochází k vytvoření větších svalových stahů okolního svalstva, proto je snaha tento proud omezit. Lze tedy říci, že čím menší proud uniká do krve (je menší plocha aktivní elektrody v kontaktu s krví), tím bude lékařský zákrok pro pacienta bezpečnější.

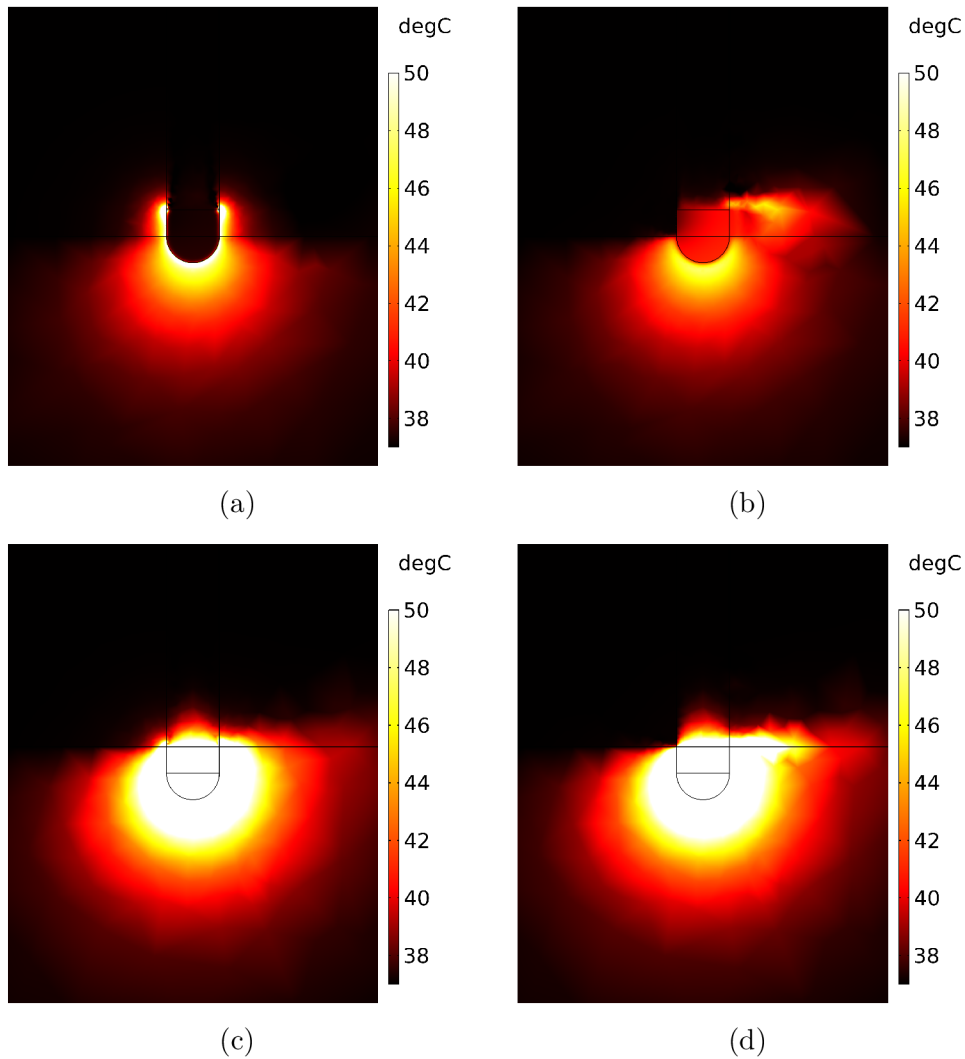


Obr. 5.12: Vývoj teploty na konci každé periody pulzu pro různé hodnoty zatlačení elektrody do tkáně při rychlosti krve  $3 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$ .

V Obr. 5.12 je zobrazena závislost maximální teploty tkáně na konci každé periody pulzu pro různé hodnoty zatlačení elektrody do tkáně. Lze si všimnout velkého rozdílu nejvyšší teploty tkáně, kdy je celá plocha elektrody v kontaktu s tkání ( $z_e = 2,0 \text{ mm}$ ) a kdy už je malá část obklopena krví ( $z_e < 2,0 \text{ mm}$ ). Jelikož se elektroda sama o sobě zahřívá vlivem procházejícího proudu a zahřátého okolního prostředí, je důležité ji udržet na bezpečně nízké teplotě. Stačí aby byla v kontaktu s krví pouze malá část elektrody, která bude následně odvádět vytvořené teplo z okolí (a zároveň chladit ohřátou elektrodu) a nejvyšší teplota tkáně se sníží. Tato situace je zobrazena v Obr. 5.13a a 5.13b, kde je zobrazeno rozložení teploty modelu v řezu YZ pro teplotu vzniklou těsně na konci poslední šedesáté periody pulzů a 100 ms po odebrání napětí při hloubce zatlačení elektrody do tkáně  $z_e = 1,0 \text{ mm}$ . Oproti tomu v Obr. 5.13c a 5.13d je situace při hloubce zatlačení elektrody do tkáně  $z_e = 2,0 \text{ mm}$ . Lze vidět, že ve druhém případě teplo nemůže být odvedeno krví, a tak dochází k ohřívání samotné elektrody. Z tohoto důvodu je tedy žádoucí, aby byla



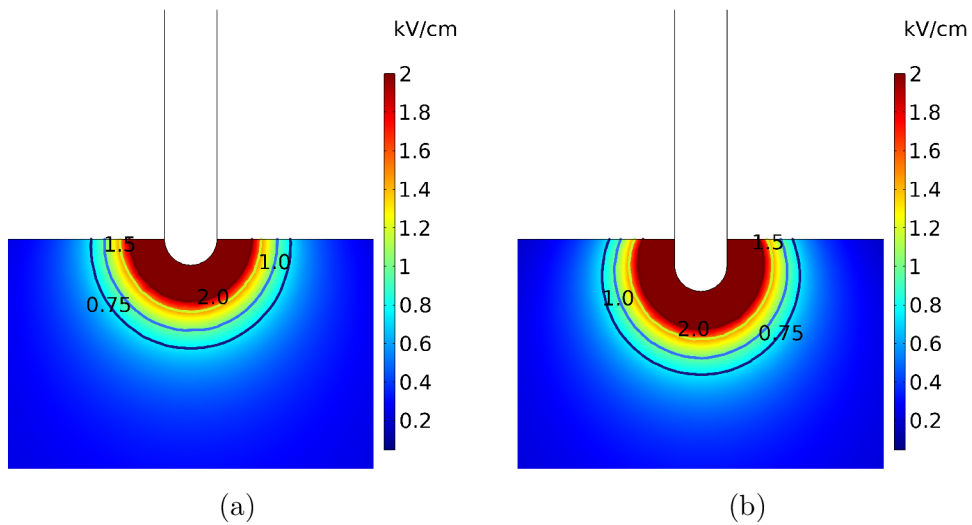
alespoň malá část elektrody v kontaktu s krví. Při aplikaci elektroporačních pulzů o nižší hodnotě napětí nemusí dojít k tak velkému zvýšení teploty, ale pro vyšší napětí vzniká nutnost chlazení elektrody. Protože je ale požadován minimální kontakt aktivní elektrody s krví a zároveň vznik minimálního tepla, možným řešením je například vnitřní chlazení katetru, které by odvádělo teplo z ohřáté elektrody. Toto řešení je ale technicky komplikovanější a bylo by nutné provést hlubší analýzu s následnými experimenty.



Obr. 5.13: Rozložení teploty při hloubce zatlačení elektrody do tkáně a) 1,0 mm a c) 2,0 mm na konci poslední šedesáté periody pulzů a při b) 1,0 mm a d) 2,0 mm v čase 100 ms po odebrání napětí v řezu YZ.

Rozložení intenzity elektrického pole je zobrazeno v Obr. 5.14a pro hloubku zatlačení  $z_e = 1,0$  mm a v Obr. 5.14b pro  $z_e = 2,0$  mm. Zároveň zde byly vykresleny hladiny intenzity elektrického pole 0,75, 1, 1,5 a 2  $\text{kV}\cdot\text{cm}^{-1}$ . Lze vidět, že čím více

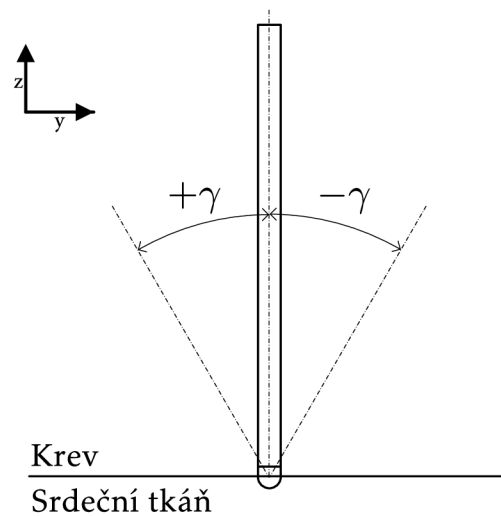
je elektroda zatlačena do tkáně, tím bude mít větší vliv na objem a hloubku léze. Rozsah ablace je více popsán v dalších simulacích.



Obr. 5.14: Rozložení intenzity elektrického pole v řezu YZ při hloubce zatlačení elektrody do tkáně a)  $z_e = 1,0$  mm a b)  $z_e = 2,0$  mm.

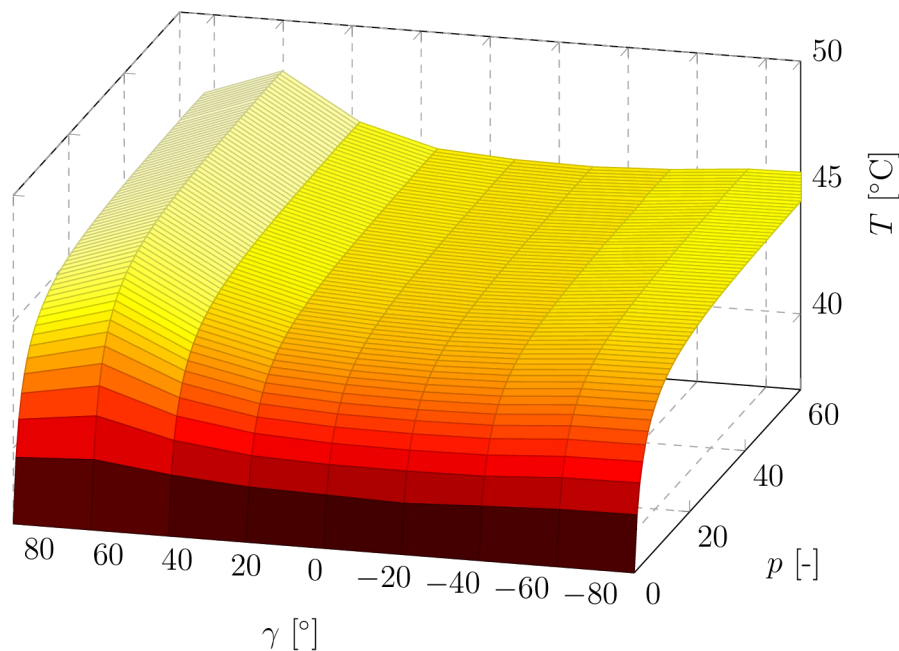
### 5.2.5 Natočení katetru

Při reálných experimentech nemusí být poloha katetru vůči tkáni přesně kolmá, ale může být pod nějakým úhlem. Proto byla také provedena parametrická analýza, při které byl měněn úhel  $\gamma$  mezi tkání a katetrem v ose Y od  $-90^\circ$  do  $+90^\circ$  po kroku  $22,5^\circ$ . Tato situace je znázorněna v Obr. 5.15. Opět platí, že hloubka zatlačení je  $z_e = 1,0$  mm a proudění krve je ve směru osy Y.

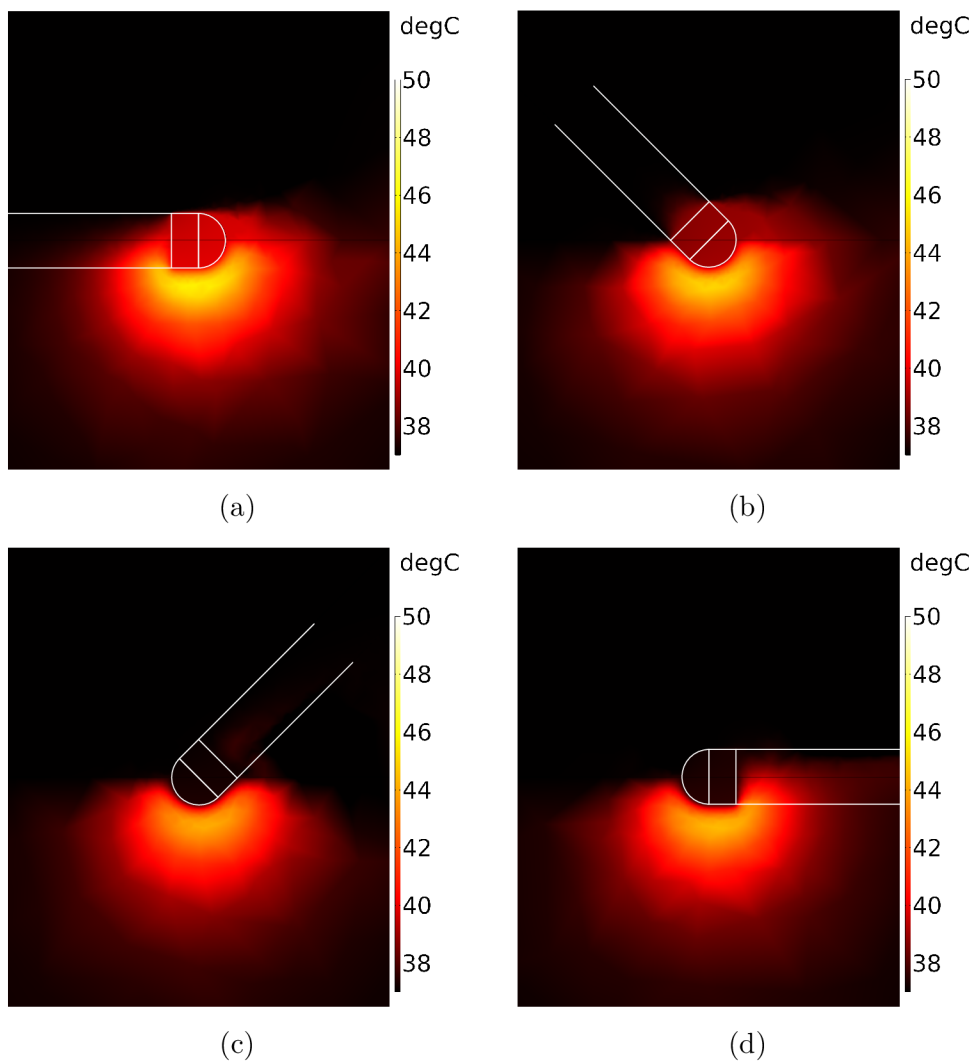


Obr. 5.15: Úhel natočení katetru vůči tkáni.

Jak bylo znázorněno, při hloubce zatlačení  $z_e = 1,0$  mm se zahřátá elektroda stihne ochlazovat krví, a tak pro zobrazení bylo zvoleno rozložení maximální teploty modelu po celých šedesáti pulzech. V Obr. 5.16 lze vidět trojrozměrné zobrazení vývoje maximální teploty tkáně na konci každé periody pulzu při daném úhlu natočení. Lze vidět, že s náklonem katetru vůči tkáni proti směru proudění krve ( $\gamma < 0^\circ$ ) je elektroda lépe chlazena než při náklonu ve směru opačném ( $\gamma > 0^\circ$ ). Při náklonu větším než  $+45^\circ$  už krev začíná obtékat elektrodu více ze stran než z přední strany a teplo není odváděno tak efektivně. Proto zde začíná ohřívání samotné elektrody. Při náklonu kolem  $+67,5^\circ$  dochází k nejhorsší situaci, při které, už je přední strana vůči směru toku krve celé v dotyku s tkání a začíná zde docházet k velké hromadění tepla, které není efektivně chlazeno proudící krví. Mimo elektrodu nastane i ohřívání samotné izolace katetru. Při dalším zvyšování úhlu  $\gamma$  nastane pokles maximální teploty tkáně, protože začne docházet k ochlazování horní části elektrody krví. Pokud je katetr nakloněn ve směru opačném z původní polohy  $\gamma = 0^\circ$ , dojde také k mírnému zvýšení teploty. To je opět způsobeno samotným zahříváním izolace katetru a spodní části, která není ochlazována krví. Pro zobrazení maximální teploty v řezu YZ byly vybrány čtyři situace náklonu. Pro  $\gamma = +90^\circ$  je maximální teplota zobrazena v Obr. 5.17a. Pro  $+45$ ,  $-45$  a  $-90^\circ$  je maximální teplota zobrazena v Obr. 5.17b, 5.17c a 5.17d. Lze říci, že neoptimálnější aplikování PEF pomocí katetru s touto geometrií, je přímo kolmo vůči tkáni.



Obr. 5.16: Závislost maximální teploty tkáně na úhlu natočení katetru vůči tkáni a počtu pulzů.

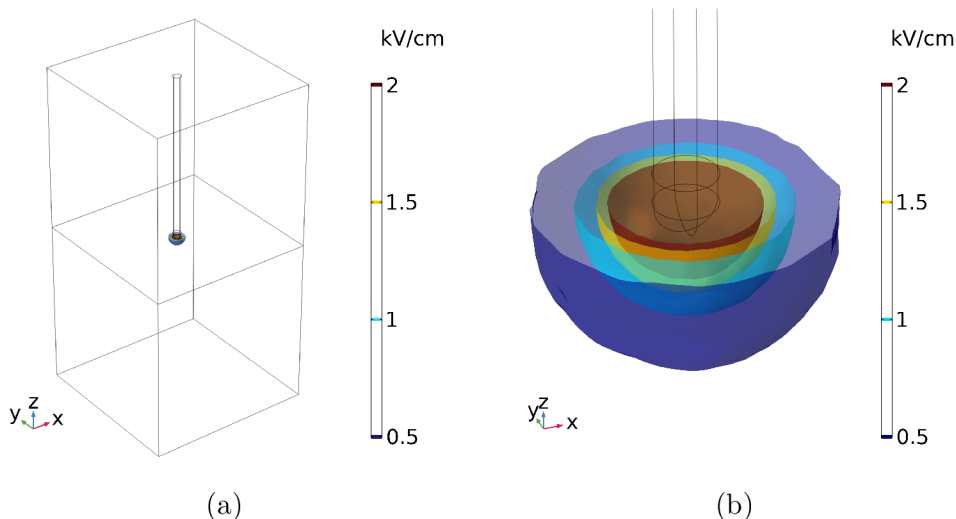


Obr. 5.17: Rozložení maximální teploty v řezu YZ na konci poslední šedesáté periody pulzů při úhlu natočení  $\gamma$  a)  $+90^\circ$ , b)  $+45^\circ$ , c)  $-45^\circ$  a d)  $-90^\circ$ .

### 5.2.6 Změna parametrů pulzu

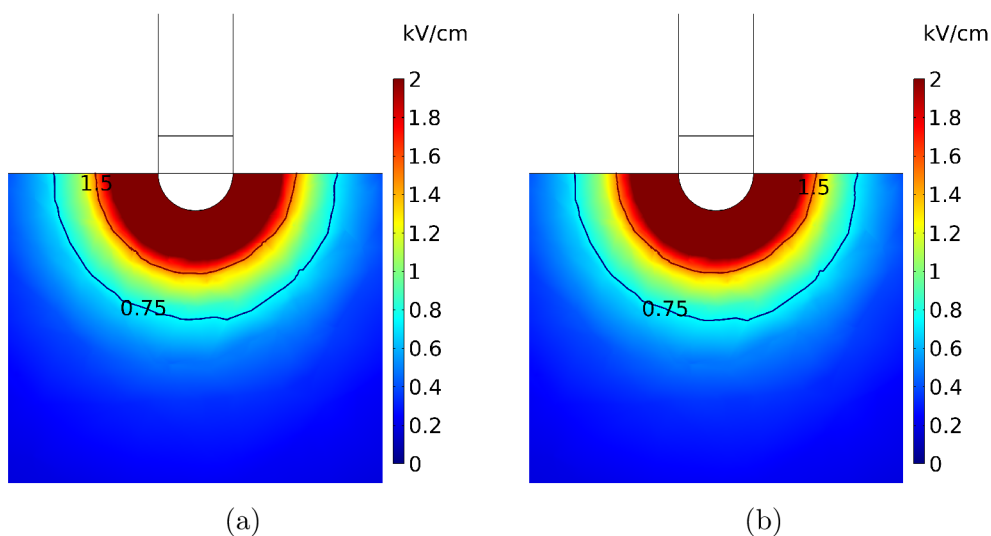
Samotné parametry pulzů z vysokonapěťového generátoru ovlivňují z velké části rozsah léčby. Proto zde byly provedeny parametrické analýzy, ve kterých byla měněna amplituda napětí pulzu, doba pulzu a doba mezery mezi pulzy.

První analýzou byl zjišťován rozsah ablace tkáně při teplotně závislých parametrech. Celkový pohled na rozsah ablace tkáně kolem elektrody v trojrozměrném pohledu při napětí 1300 V je zobrazen v Obr. 5.18a. Přiblížený pohled je v Obr. 5.18b. Lze vidět, že rozsah ablace kopíruje tvar elektrody, která je kolmo ke tkáni.

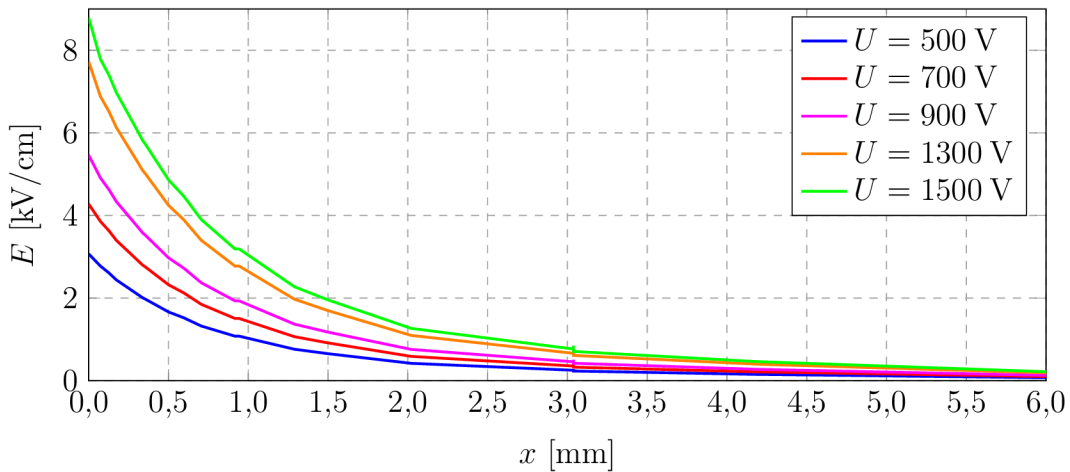


Obr. 5.18: a) Celkový a b) přibližný pohled na rozsah ablace tkáně při posledním šedesátém pulzu pro napětí 1300 V při využití teplotně závislých parametrů.

Rozsah ablace v řezu YZ s vyznačenými hladinami  $0,75$  a  $1,5 \text{ kV}\cdot\text{cm}^{-1}$  pro napětí 1300 V při prvním pulzu je zobrazen v Obr. 5.19a a při posledním šedesátém pulzu v Obr. 5.19b. V těchto i v dalších obrázcích rozložení intenzity elektrického pole jsou vykresleny vždy tyto dvě hladiny. Hladina  $0,75 \text{ kV}\cdot\text{cm}^{-1}$  byla zvolena jako přechod mezi vratnou a nevratnou elektroporací a  $1,5 \text{ kV}\cdot\text{cm}^{-1}$  jako dvojnásobná hladina mezi těmito stavy při teoretickém využití bipolárních pulzů. Pro názornost byla maximální hodnota intenzity elektrického pole snížena.

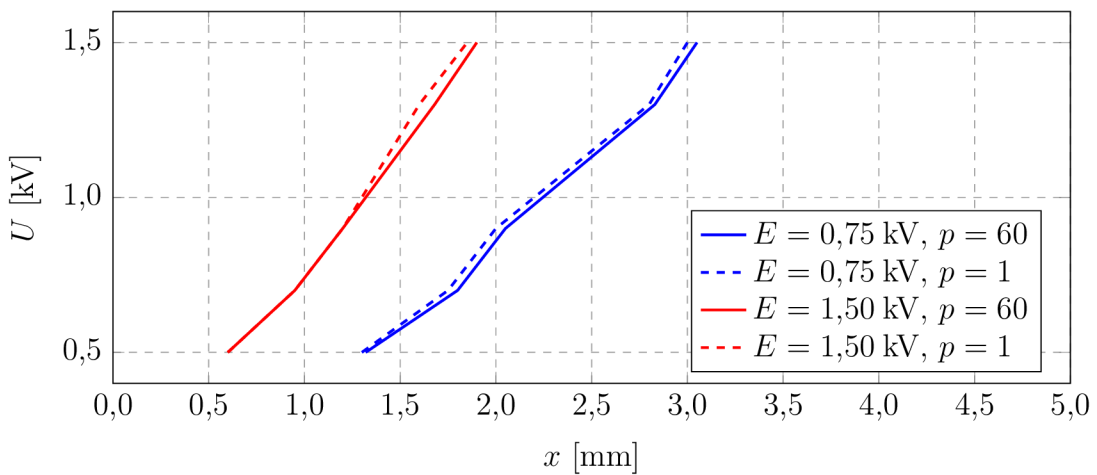


Obr. 5.19: Přibližný pohled na rozsah ablace v řezu YZ při a) prvním a b) posledním šedesátém pulzu při využití teplotně závislých parametrů.



Obr. 5.20: Závislost intenzity elektrického pole na vzdálenosti od elektrody.

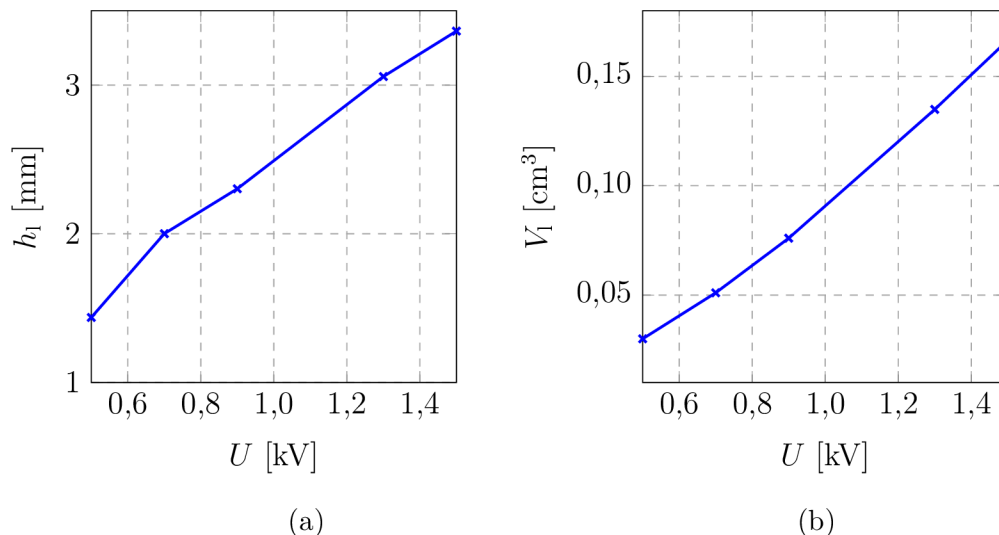
Závislost intenzity elektrického pole na vzdálenosti od elektrody pro dříve zmíněná napětí je zobrazena v Obr. 5.20. Tato vzdálenost byla měřena v ose Z pod elektrodou. Lze vidět, že intenzita rapidně klesá v blízkosti elektrody. Přibližně ve vzdálenosti 3 mm od elektrody je intenzita zanedbatelná ve smyslu IRE pro pulzy o napětí pod 1 kV, jelikož její hodnota dosahuje méně než  $0,5 \text{ kV}\cdot\text{cm}^{-1}$ . Při snižování napětí se snižuje i rozsah ablace. Pro napětí 1500 V je maximální hodnota intenzity elektrického pole při posledním pulzu  $8,8 \text{ kV}\cdot\text{cm}^{-1}$  a pro 900 V je  $5,4 \text{ kV}\cdot\text{cm}^{-1}$ .



Obr. 5.21: Přehled vzdálenosti hladin intenzity elektrického pole od elektrody pro různé velikosti napětí.

Přehled vzdálenosti hladin od elektrody pro intenzity elektrického pole 0,75 a 1,5 kV pro různé velikosti napětí je zobrazen v Obr. 5.21. Hranice intenzity elektrického pole  $1,5 \text{ kV}\cdot\text{cm}^{-1}$  při posledním pulzu (plná čára) je pro pulz o napětí 1500 V

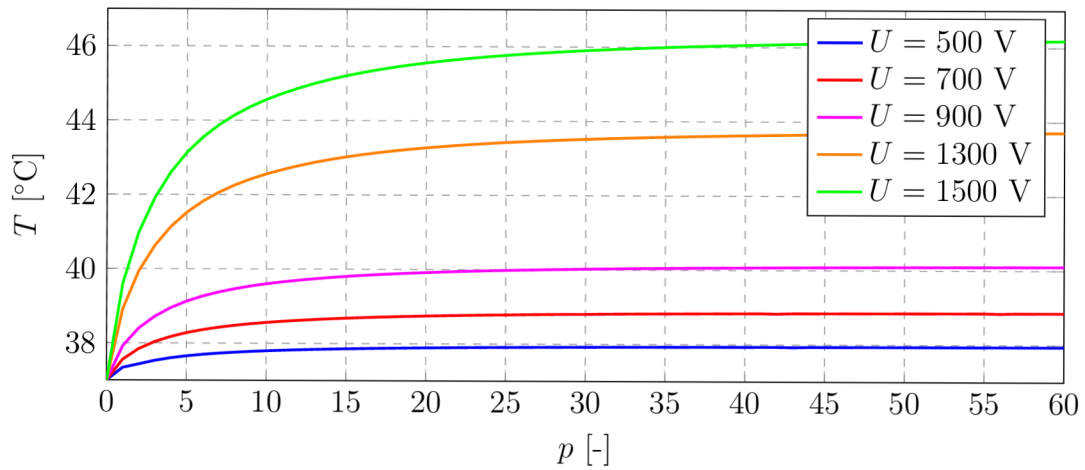
vzdálená od elektrody 3 mm a hranice  $0,75 \text{ kV} \cdot \text{cm}^{-1}$  je vzdálená 1,8 mm. Oproti prvnímu pulzu (čárkovaná čára) se jedná o zvětšení rozsahu ablace přibližně o 0,05 mm. Tento nárůst je daný pouze zvýšenou elektrickou vodivostí tkáně díky zvýšení teploty tkáně. Protože se ale jedná o zanedbatelné zvýšení, byly dále provedeny výpočty s tepelně nezávislými parametry.



Obr. 5.22: Závislost a) hloubky a b) objemu léze na velikosti napětí.

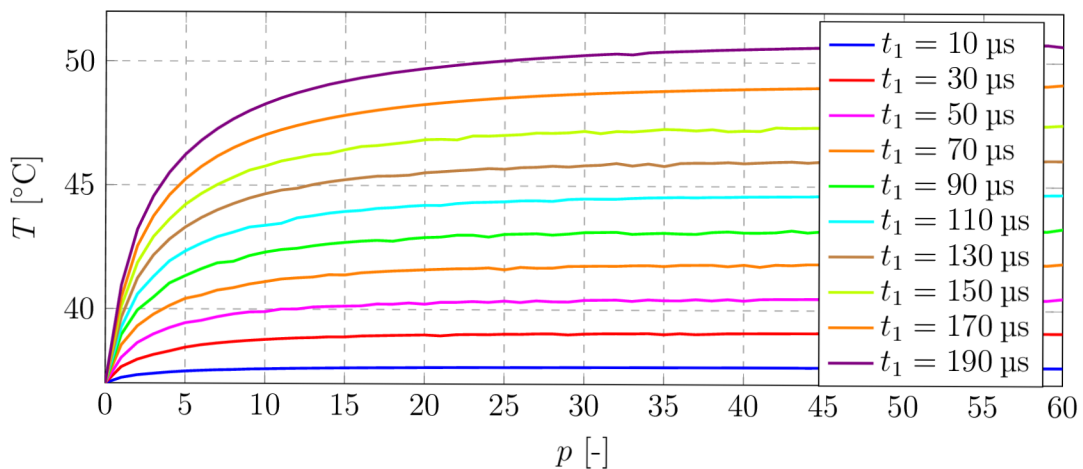
V Obr. 5.22a je zobrazena závislost hloubky léze na velikosti napětí a v Obr. 5.22b závislost objemu léze na napětí. Lze vidět, že s napětím oba parametry rostou. Zdá se, že hloubka léze se zvyšuje přibližně o 0,4 mm při každém zvýšení napětí o 250 V. Při těchto pár zvolených vstupech parametrické analýzy, ale není možné jednoznačně tvrdit, zda tato zdánlivě lineární závislost bude pokračovat při dalším zvyšování napětí. Také se zdá, že se i objem léze zvyšuje lineárně. A to přibližně o  $0,025 \text{ cm}^3$  při každém zvýšení napětí o 250 V. Opět ale nelze tvrdit, že tato závislost bude při dalším zvyšování napětí lineárně pokračovat. Tyto výsledky jsou závislé na samotné elektrické vodivosti tkáně, která, jak už bylo dříve řečeno, je závislá na mnoha faktorech.

V další analýze byla také zjišťována maximální teplota tkáně při různých velikostech napětí. Ta je zobrazena v Obr. 5.23 v závislosti na konci každé periody pulzu. Při napětí 1500 V je maximální teplota tkáně po šedesáti periodách pulzů  $46,1 \text{ }^\circ\text{C}$ . Pro nižší hodnoty napětí se teplota tkáně snižuje. Při 900 V již teplota skoro nepřesáhne hranici  $40 \text{ }^\circ\text{C}$ .



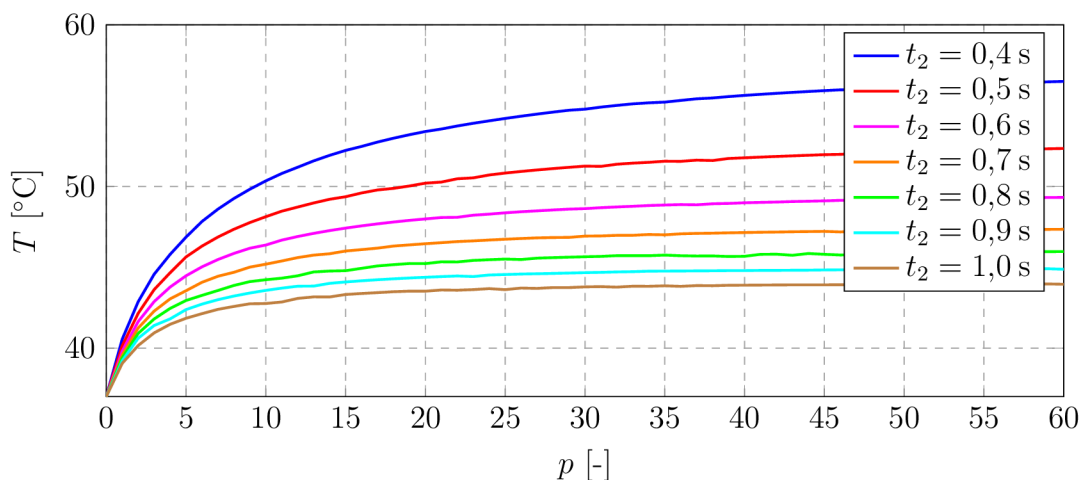
Obr. 5.23: Vývoj maximální teploty tkán na konci každé periody pulzu pro různé hodnoty amplitudy napětí při rychlosti krve  $3 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$ .

Následující parametrické analýzy ukazují vliv zkrácení či prodloužení doby pulzu  $t_1$ , tedy kdy je aplikováno napětí, doby mezery  $t_2$  mezi pulzy a změnu velikosti napětí pulzů. V Obr. 5.24 je zobrazen vývoj maximální teploty tkáně na konci každé periody pulzu při změně doby pulzu  $t_1$  od  $10 \mu\text{s}$  do  $190 \mu\text{s}$  po kroku  $20 \mu\text{s}$ . Pokud tato doba roste, znamená to, že elektroporační pulzy jsou aplikovány po delší dobu. To znamená delší procházení elektrického proudu tkání, a tedy následně větší Jouleovy ztráty. Z grafu lze vidět, že s každým prodloužením času  $t_1$  o  $20 \mu\text{s}$  došlo k nárůstu maximální teploty tkáně po šedesáti periodách pulzů přibližně o  $1,1 \text{ }^\circ\text{C}$ . Protože je ale při zkracování doby pulzu tkáň elektroporována kratší dobu, výsledek ablace může být odlišný než při využití delších pulzů.



Obr. 5.24: Vývoj maximální teploty tkáně na konci každé periody pulzu pro různé hodnoty doby pulzu  $t_1$  při rychlosti krve  $3 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$  a amplitudě napětí  $1300 \text{ V}$ .





Obr. 5.25: Vývoj maximální teploty tkáně na konci každé periody pulzu pro různé hodnoty doby pulzu  $t_2$  při rychlosti krve  $3 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$  a amplitudě napětí  $1300 \text{ V}$ .

V Obr. 5.25 je zobrazen vývoj maximální teploty tkáně na konci každé periody pulzu při změně doby mezery mezi pulzy  $t_2$  od  $0,4 \text{ s}$  do  $1 \text{ s}$ . Lze vidět, že pokud bude doba mezery mezi pulzy kratší než  $0,7 \text{ s}$ , vzniklé teplo kolem elektrody se už nestihne tak rychle odvést krví a začíná se tedy postupně hromadit. To následně vede k větší maximální teplotě tkáně. Následným rozšířením této myšlenky by mohla být analýza, ve které by byla měněna hodnota jak  $t_1$ , tak i  $t_2$ . Výsledkem by bylo nalezení dalších kombinací, ve kterých by maximální teplota tkáně byla v únosných mírách. Ale jak bylo popsáno dříve, s kratší dobou pulzu nebude efekt PEF na tkáň tak robustní ve smyslu objemu a hloubky léze.

### 5.2.7 Porovnání s experimenty

Reálné experimenty *in vivo* byly prováděny na prasnicích v součinnosti s výzkumným týmem Mezinárodního centra klinického výzkumu Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně (FNUSA-ICRC) na půdě Výzkumného ústavu veterinárního lékařství v Brně (VÚVEL). Celkem na dvanácti prasnicích byla provedena jak unipolární, tak i bipolární ablace. Nejčastěji se ale jednalo o unipolární ablaci, která byla prováděna dříve zmíněným RFA katetrem. Při unipolární ablaci byla zemnicí elektrodou vodivá podložka, na které prasnice ležely. Jednalo se tedy o situaci, kterou byla předchozí simulace inspirována. Při experimentech byla využita metoda H-FIRE. Na koncovou elektrodu katetru byla s frekvencí  $1 \text{ Hz}$  aplikována série pulzů o délce  $100 \mu\text{s}$  s frekvencí pulzů  $100 \text{ kHz}$ . Celkem bylo při každé aplikaci provedeno  $60$  sérií pulzů. Velikosti napětí pulzů byly různé, od  $0,9 \text{ kV}$  až do  $2,3 \text{ kV}$ . Hlavním cílem těchto experimentů bylo vytvoření lézí v srdeční tkáni, myokardu. Výsledky byly analyzovány pomocí magnetické rezonance (MRI) přibližně šest týdnů po provedení zákroku, kdy

byly prasnice usmrceny. Při zákroku byla zároveň měřena velikost napětí a proudu pulzů. Dále byla také zaznamenávána teplota v místě zákroku, která byla měřena pomocí termočlánku integrovaného v katetru.

Tab. 5.2: Naměřené hodnoty při ablaci levé srdeční komory.

Aplikace	$U$ [kV]	$I$ [A]	$W_c$ [J]	$T_0$ [°C]	$T_{10}$ [°C]	$T_{20}$ [°C]	$T_{30}$ [°C]	$T_{40}$ [°C]	$T_{50}$ [°C]	$T_{60}$ [°C]
1.	1,40	11,5	96,6	37,8	38,0	38,2	38,3	38,4	38,7	38,7
2.	1,35	12,5	101,3	37,5	38,7	38,8	38,7	38,8	38,8	38,8
3.	1,35	14,0	113,4	37,8	38,2	38,3	38,3	38,4	38,2	38,3
4.	1,30	15,8	123,2	37,7	38,1	38,1	38,2	38,3	38,3	38,2
5.	1,35	13,5	109,4	37,8	38,5	38,8	38,4	38,5	38,5	38,5
6.	1,30	13,3	103,7	38,4	38,5	38,5	38,6	38,6	38,6	38,6

Z výsledků byla vybrána ablace levé komory u druhé prasnice, při které se napěťová hladina pulzů pohybovala mezi 1,3 až 1,4 kV, tedy přibližně jako při simulaci. V levé komoře byla provedena aplikace PEF celkem na šesti místech, při kterých se velikost procházejícího proudu pohybovala od 11,5 do 15,8 A, viz Tab. 5.2. Z naměřených údajů byla vypočtena celková energie aplikace po všech šedesáti sériích pulzů. Příklad výpočtu pro první aplikaci je

$$W_c = U \cdot I \cdot t_1 \cdot p = 1400 \cdot 11,5 \cdot 100 \cdot 10^{-6} \cdot 60 = 96,6 \text{ J}.$$

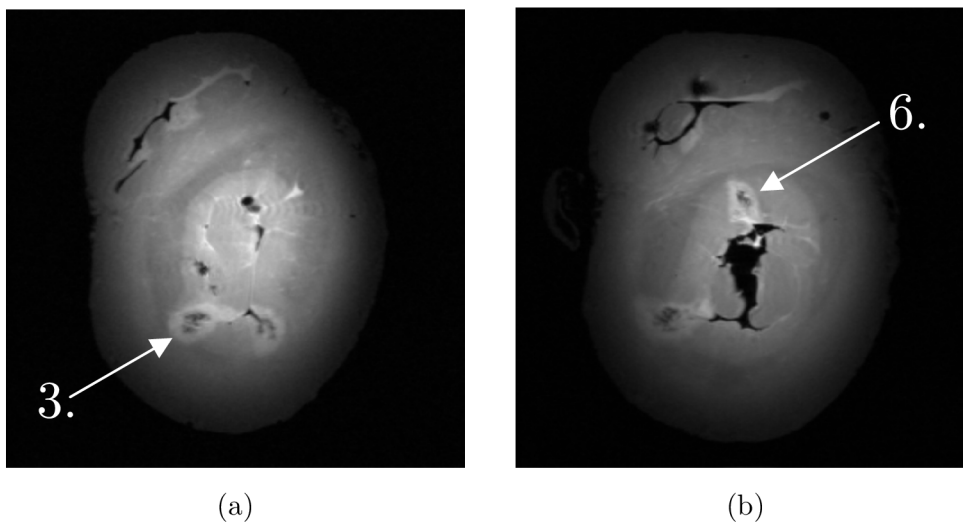
V simulacích byla taktéž vypočtena celková energie, která se pohybovala od 70 do 85 J dle velikosti kontaktu s tkání.

Tab. 5.3: Výsledky ablace levé srdeční komory.

Léze	Hloubka léze [mm]	Šířka léze [mm]	Objem léze [cm <sup>3</sup> ]
1.	8,21	3,96	0,237
2.	6,70	6,32	0,269
3.	13,88	11,32	0,884
4.	10,71	11,03	0,653
5.	16,99	9,57	1,035
6.	10,18	8,55	0,451

Velikosti vzniklých lézí jsou uvedeny v Tab. 5.3, ve které číslování lézí neodpovídá číslování aplikací v Tab. 5.2. Lze vidět, že při experimentech jsou vytvořené léze

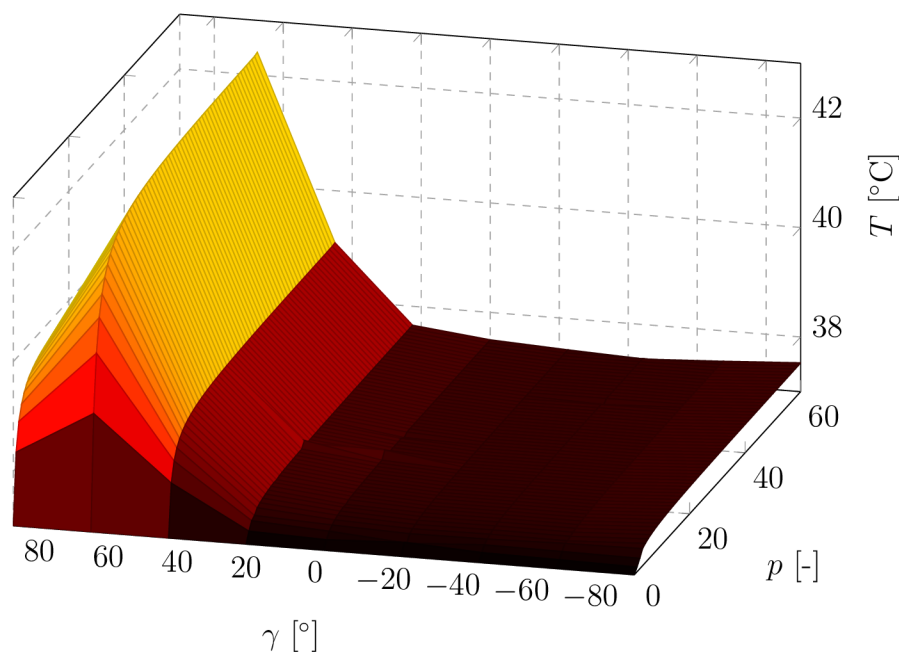
větší než naměřené v simulaci. Také si lze všimnout, že se často liší hloubka léze od její šířky. To stejné platí o celkové velikosti energie aplikace. Těmto skutečnostem lze přikládat fakt, že záleží na místě aplikace a struktuře povrchu tkáně, protože při experimentech na jiných prasnicích docházelo k velikostně odlišným lézím. Jedním z důvodů může být odlišná elektrická vodivost tkáně v různých místech srdce (vliv anizotropie, kdy je po směru svalových vláken vyšší elektrická vodivost, než v příčném směru, nebo třeba i jiná struktura tkáně, jako obsah vody, iontů apod. či více vodivé struktury poblíž místa aplikace jako jsou např. nervy), která by také mohla souviset se zdravotní kondicí prasnice. Vnitřní stěna srdečních dutin není rovná hladká plocha, tak jako byla uvažována při simulaci. Povrch je poměrně členitý, a proto velmi záleží kam operatér katetr umístí, a jak dobře se mu jej podaří na daném místě udržet. Tyto výběžky se nazývají papilární svaly a svými vlastnostmi se mohou lišit od jiných struktur v srdci. Stabilitu katetru narušuje i srdeční aktivita, proudící krev či stahy okolních kosterních svalů vlivem procházejícího proudu. Dislokace katetru tedy není výjimkou. Z těchto důvodů tak katetr není stejnou plochou v kontaktu s tkání po celou dobu aplikace, tzn. jeho styková plocha s tkání se mění. Pro ukázkou lézí byly vybrány léze č. 3 a č. 6, které jsou zobrazeny v Obr. 5.26a a 5.26b. Při zpracování a vyhodnocování snímků z MRI, také dochází k určité chybě. Jedná se o chybu, která představuje nepřesnost zobrazení samotným zobrazovacím systémem a chybu, která je způsobena člověkem, který zpracovává tato data.



Obr. 5.26: Vytvořené léze při experimentu.

Teplota v místě zákroku byla naměřena přibližně o 1 °C vyšší než teplota před zákrokem. Toto měření ale není možné srovnávat s dříve zmíněnými výsledky simulací, ve kterých byla zjišťována maximální teplota tkáně, protože teplota při experimentech byla měřena termočlánkem umístěným v elektrodě na konci katetru. Pro srov-

nání lze dodatečně provést vykreslení závislosti teploty v bodě přesně na špičce elektrody, při situaci katetru různě nakloněným v ose Y vůči tkáni, viz Obr. 5.27, který je dodatečným vyhodnocením pro podseksi 5.2.5. Lze vidět, že teplota samotné elektrody vzroste velmi málo, protože je ochlazována krví. Výsledky experimentů jsou zobrazeny v Tab. 5.2. Teplota  $T_0$  představuje teplotu na počátku experimentu,  $T_{10}$  je teplota po deseti pulzech,  $T_{20}$  po dvaceti pulzech a tak podobně. Z naměřených dat lze odhadnout, že katetr byl při experimentech ve velkém kontaktu s krví, protože docházelo k obrovskému procházejícímu proudu a zároveň nedocházelo k ohřevu samotné elektrody, protože jí krev ochlazovala. Také lze tvrdit, že měření termočlánkem je nedostačující, protože při srovnání maximální teploty tkáně (Obr. 5.12) a teploty na špičce elektrody (Obr. 5.27) lze vidět, že teplota tkáně je o několik stupňů vyšší. Kdyby tedy došlo k vysoké teplotě, která by mohla poškodit tkáň, termočlánek by ji nemusel zaznamenat. V současné době ale neexistuje jiný způsob měření teploty tkáně, proto by mohlo pomoci zaznamenávat teplotu kontinuálně. Hlavním důvodem je především opravdu rychlý pokles teploty elektrody po skončení elektroporačního procesu.



Obr. 5.27: Vývoj teploty v bodě na špičce elektrody na konci každé periody pulzu pro různé hodnoty natočení katetru vůči tkáni v ose Y.

### 5.3 Nové typy katetru

Na základě požadavků firmy OSYPKA AG bylo provedeno nasimulování několika navržených geometrií nových typů katetrů. Z důvodu hlavního požadavku výpočtu

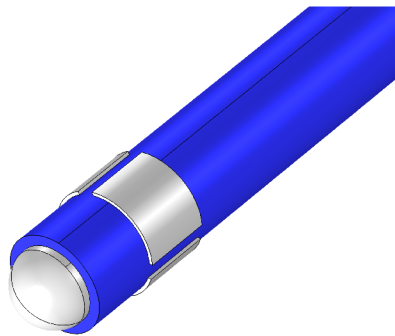
objemu léze, resp. hloubky léze, která vychází z intenzity elektrického pole, byla především provedena stacionární analýza elektrického pole. Tranzientní analýza teplotního pole byla provedena pouze pro některé konfigurace. Materiály, ze kterých jsou tyto katetry vyrobeny, jsou uvedeny v Tab. 5.4. Elektrody jsou vyrobeny z platiny a izolace z materiálu označovaného jako PEBAX<sup>1</sup>, který je výborně mechanicky a chemicky odolný, zatímco je vysoce flexibilní.

Tab. 5.4: Materiálové vlastnosti nových katetrů.

	$\sigma$	$k$	$\rho$	$c$
	[S·m <sup>-1</sup> ]	[W·m <sup>-1</sup> ·K <sup>-1</sup> ]	[kg·m <sup>-3</sup> ]	[J·kg <sup>-1</sup> ·K <sup>-1</sup> ]
Elektroda	$9,4 \cdot 10^6$	71,6	21450	130
Izolace katetru	$10^{-10}$	0,183	1250	2740

### 5.3.1 První typ

V Obr. 5.28 je zobrazen první prototyp katetru, který je podobný předchozímu RFA katetru. Kromě trochu odlišného průměru katetru a poloměru koncové elektrody, jsou zde přidány tři boční elektrody. Tyto elektrody jsou mezi sebou pootočené o 120° a mezi nimi je mezera 0,5 mm. Tloušťka bočních elektrod je 0,2 mm a jejich výška je 2 mm. Vzdálenost boční elektrody od koncové  $y_e$  je také 2 mm. Pro tento katetr byly uvažovány celkem tři konfigurace.

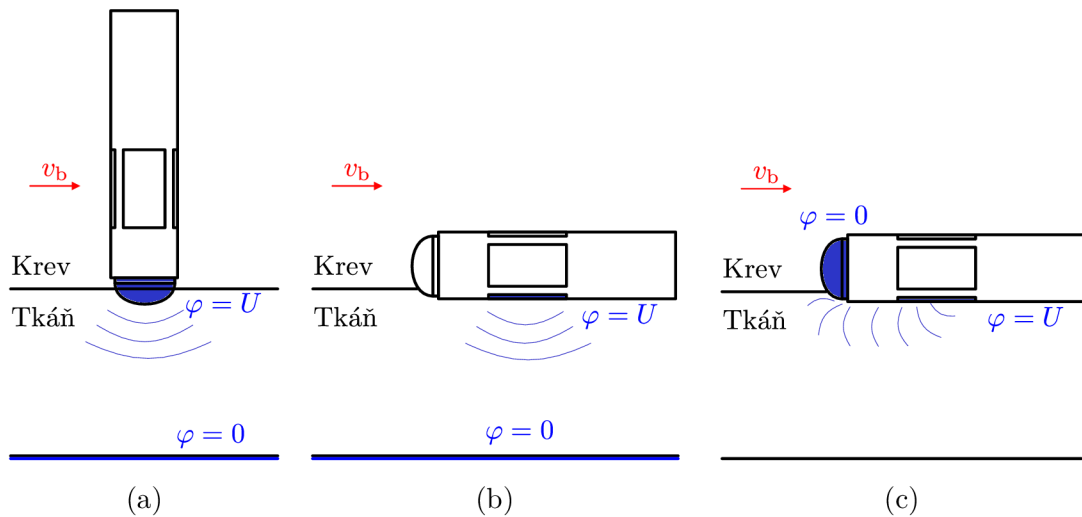


Obr. 5.28: První typ katetru s kruhovými elektrodami po jedné třetině.

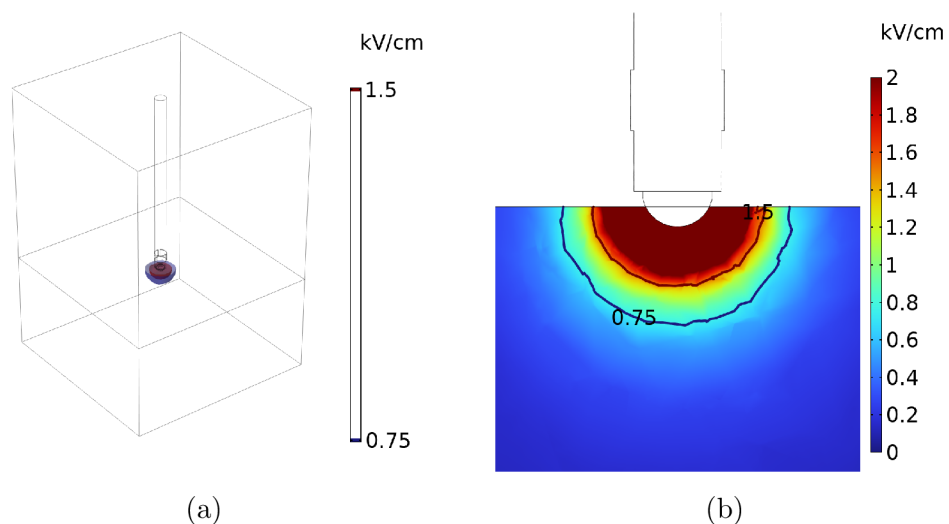
První konfigurací byla uvažována situace, kdy je katetr tlačěn kolmo do tkáně, viz Obr. 5.29a. Na koncovou elektrodu byly přiváděny elektroporační pulzy. Další elektrody nebyly využity. Opět zde bylo uvažováno proudění krve pro chlazení elektrody  $3 \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$ , která byla pro simulaci zatlačena do tkáně opět do poloviny výšky

<sup>1</sup>PEBAX® je obchodní název pro termoplastický elastomer známý také pod názvem PEBA (z angl. Polyether block amide)

elektrody. Z dříve popsaných důvodů zde bylo využito teplotně nezávislých parametrů tkáně. Velikost napěťových pulzů je opět uvažována 1300 V. Ze stacionární analýzy byla provedena integrace přes plochu z proudové hustoty a výsledný proud procházející tkání je 9 A. Rozložení intenzity elektrického pole je zobrazeno v Obr. 5.30a. Pro názornější zobrazení hladiny je řez modelem zobrazen v Obr. 5.30b. Celkový objem léze byl opět brán pro všechna místa tkáně s intenzitou elektrického pole vyšší než  $0,75 \text{ kV}\cdot\text{cm}^{-1}$  a dosahuje  $0,11 \text{ cm}^3$ . Pro tuto intenzitu byla změřena hloubka léze 3,1 mm.

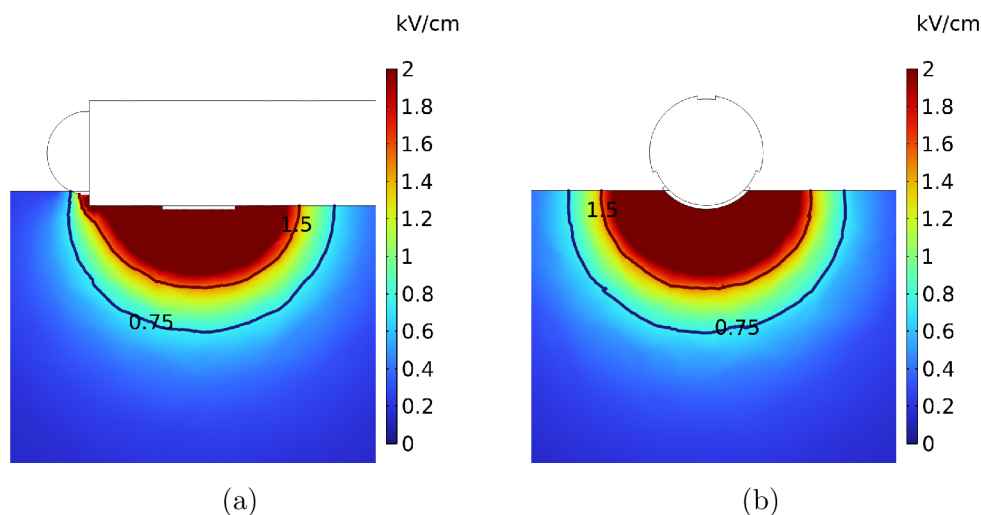


Obr. 5.29: Zkoumané situace prvního typu nového katetru.



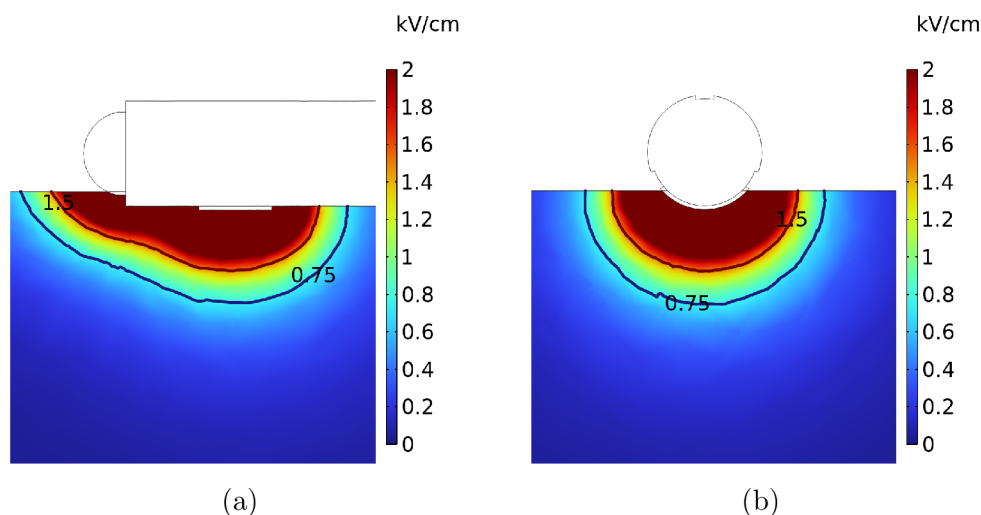
Obr. 5.30: Rozložení intenzity elektrického pole a) v řezu YZ a b) ve 3D pohledu pro první situaci.

Druhá konfigurace dle Obr. 5.29b je podobná první situaci, ale katetr je rovnoběžně s tkání a elektroporační pulzy jsou přiváděny na jednu z bočních elektrod. Protože plocha aktivní elektrody je malá, předpokládá se, že skoro celá její plocha je v kontaktu s tkání, a tedy pouze malá část bude obklopena krví. Procházející proud je v tomto případě 6,5 A. Rozložení intenzity elektrického pole je zobrazeno ve dvou řezech modelu. První je řez YZ, viz Obr. 5.31a, a druhý je řez XZ uprostřed boční elektrody, viz Obr. 5.31b. Celkový objem léze dosahuje při stejné intenzitě velikosti také  $0,11 \text{ cm}^3$ . Hloubka léze byla změřena 3,3 mm.



Obr. 5.31: Rozložení intenzity elektrického pole a) v řezu YZ a b) v řezu XZ uprostřed boční elektrody pro druhou situaci.

Třetí situace je zobrazena v Obr. 5.29c. Jedná se opět o katetr v pozici rovnoběžně s tkání, ale tentokrát jsou pulzy přiváděny na jednu z bočních elektrod a zemnicí elektroda je na konci katetru. Nastavené elektrické potenciály lze také otočit, a tedy pulzy budou přiváděny na elektrodu na konci katetru a zemnicí elektroda bude jedna ze tří bočních elektrod. Toto uspořádání se nazývá bipolární. Rozložení intenzity elektrického pole je zobrazeno opět dvou řezech modelu. Řez YZ je zobrazen v Obr. 5.32a a XZ v Obr. 5.32b. Velikost procházejícího proudu tkání a krví má hodnotu 4,7 A. Celkový objem léze dosahuje při stejné intenzitě velikosti menší než předchozí dvě situace, a to  $0,08 \text{ cm}^3$ . Hloubka léze pod boční elektrodou byla změřena 2,4 mm. Lze vidět, že v tomto případě je rozsah ablace především rozprostřen do šířky pod katetrem a nemá tak velkou hloubku jako předchozí dvě situace.



Obr. 5.32: Rozložení intenzity elektrického pole a) v řezu YZ a b) v řezu XZ uprostřed boční elektrody pro druhou situaci.

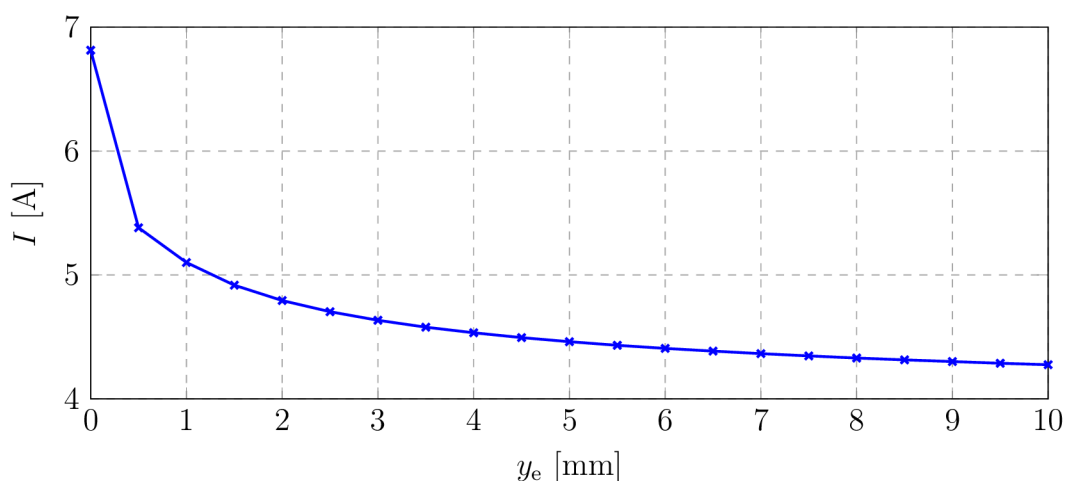
Porovnání těchto tří situací je shrnuto v Tab. 5.5. V první situaci dochází k největšímu procházejícímu proudu, protože je zde větší plocha aktivní elektrody v kontaktu s krví, než ve druhé situaci. Jak bylo dříve popsáno, pokud by byla nastavena jiná hloubka zatlačení katetru do tkáně, výsledný proud by byl menší. To by poté ovlivnilo i vypočtenou hloubku léze, která by se zvýšila o hodnotu zatlačení a mohla by být přibližně rovna hloubce léze ve druhé situaci. Při této geometrii katetru se zdá, že první i druhá situace budou mít velice podobný výsledek ohledně rozsahu ablace – hloubka a objem léze. Ve třetí situaci dochází k nejnižší hodnotě proudu a také k nižšímu rozsahu ablace. To je dáno především tím, že procházející proud se uzavírá mezi poměrně blízkými elektrodami a teče tedy kratší cestou. Oproti předchozím dvěma situacím proud neteče směrem dolů do tkáně, ale podél katetru. To způsobí menší vzniklé hloubku léze, která je ale širší. Lze tedy říci, že teoreticky se při použití unipolárního zapojení, viz Obr. 5.29a a Obr. 5.29b, dosáhne větší hloubky léze, než v případě bipolárního zapojení, viz Obr. 5.29c.

Tab. 5.5: Porovnání tří situací prvního typu katetru.

Situace	procházející proud	hloubka léze	objem léze
	$I$ [A]	$h_l$ [mm]	$V_l$ [cm <sup>3</sup> ]
1. – Obr. 5.29a	9,0	3,1	0,11
2. – Obr. 5.29b	6,5	3,3	0,11
3. – Obr. 5.29c	4,7	2,4	0,08

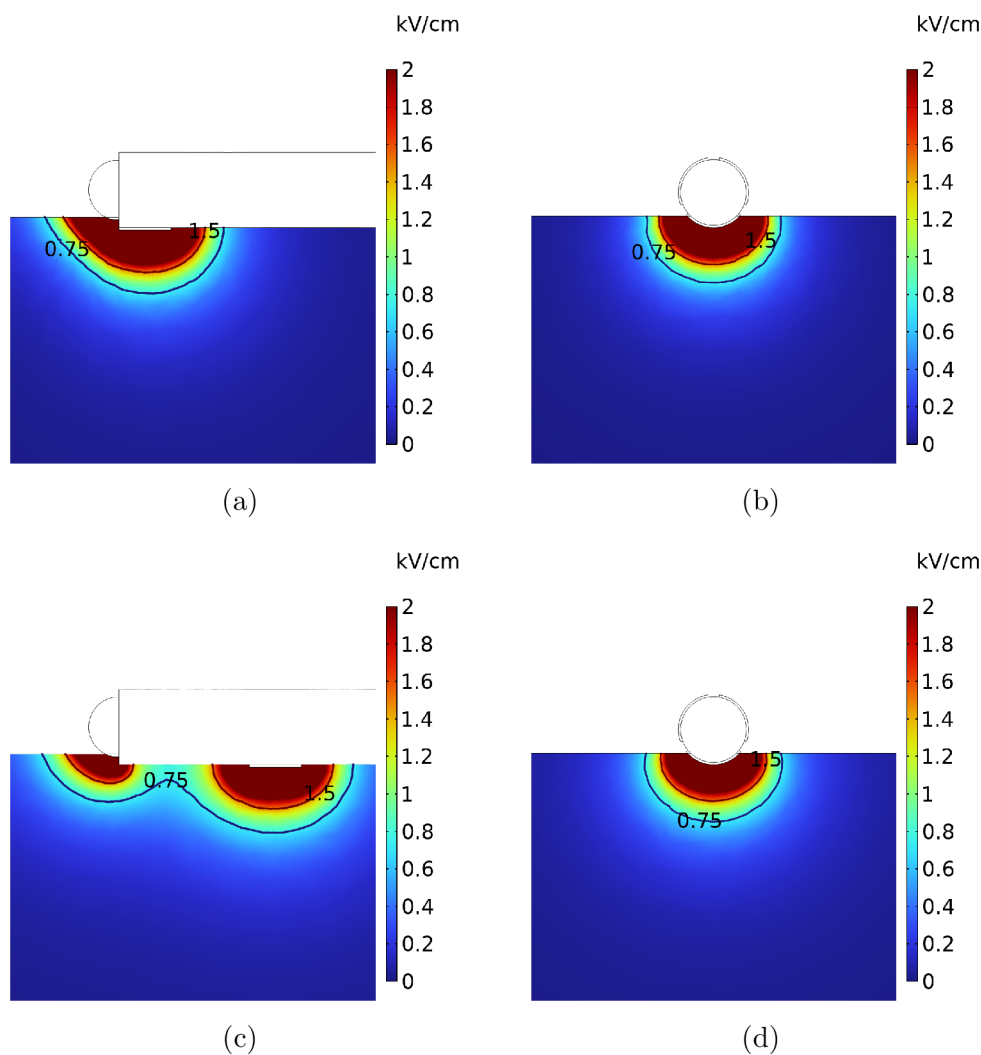


Pro optimalizaci byla provedena parametrická analýza, kde se měnila vzdálenost bočních elektrod od koncové elektrody  $y_e$ . Tento výpočet byl založen na třetí situaci, jelikož by ve dvou předchozích nedával smysl. Vzdálenost  $y_e$  byla měněna od 0 mm, kdy jsou boční elektrody posunuty na konec katetru, ke koncové elektrodě, až do hodnoty 10 mm. Závislost celkové hodnoty proudu na vzdálenosti mezi koncovou a boční elektrodou  $y_e$  je zobrazena v Obr. 5.33. Lze vidět, že čím více jsou elektrody od sebe, tím je menší hodnota procházejícího proudu.



Obr. 5.33: Závislost celkové hodnoty proudu na vzdálenosti mezi koncovou a boční elektrodou  $y_e$ .

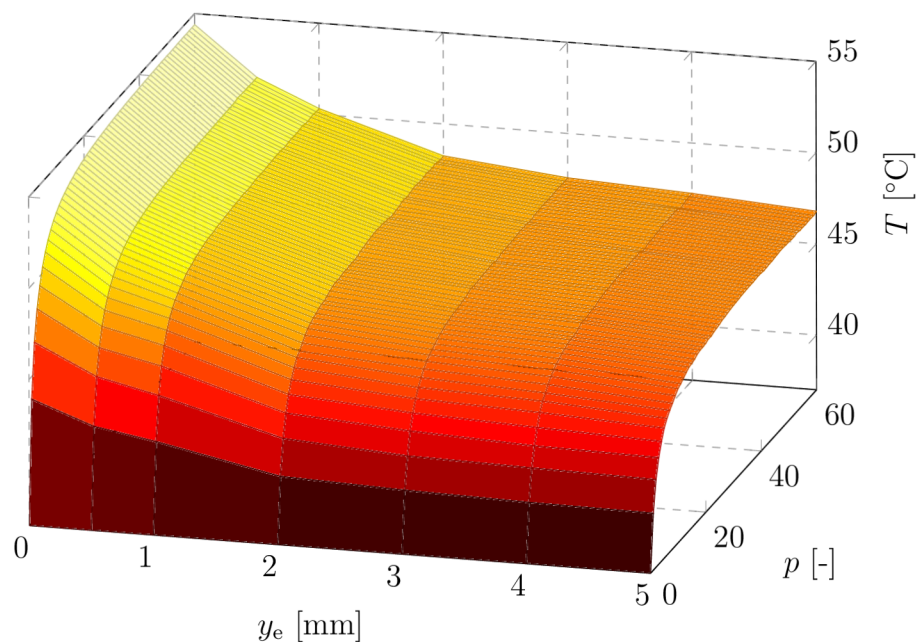
Rozložení intenzity elektrického pole pro vzdálenost mezi elektrodami  $y_e = 0$  mm v řezu YZ je zobrazeno v Obr. 5.34a a v Obr. 5.34b je v řezu XZ uprostřed boční elektrody, kde je největší hloubka léze. Pro vzdálenost  $y_e = 5$  mm je rozložení intenzity elektrického pole zobrazeno v Obr. 5.34c a 5.34d. Výsledná hloubka léze se liší v setinách mm a lze ji tedy brát stejnou. Z obrázků lze vidět, že dochází pouze k jinému rozložení elektrické intenzity kolem aktivních elektrod. Čím více jsou boční elektrody vzdáleny od koncové elektrody, tím více se snižuje hloubka hladiny intenzity elektrického pole např. zmíněných  $0,75 \text{ kV}\cdot\text{cm}^{-1}$ . Při použité velikosti napětí při simulaci 1300 V dochází k tomuto poklesu přibližně do vzdálenosti 5 mm. Při zvětšování nad tuto hodnotu se začne rozsah léze rozdělovat na dvě části. Každá pod aktivní elektrodou. Lze říci, že neoptimálnější řešení je, když je rozsah ablace celistvý a není rozdělen. Z tohoto důvodu je tedy vhodné využít rozsah vzdáleností elektrod od 1 do 4 mm pro dané napětí pulzů.



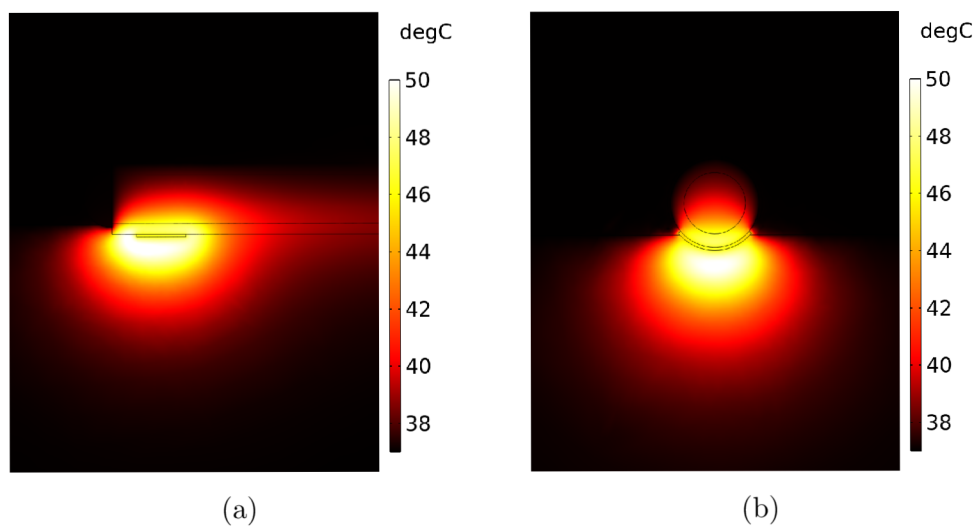
Obr. 5.34: Rozložení intenzity elektrického pole a) v řezu YZ a b) v řezu XZ uprostřed boční elektrody při  $y_e = 0$  mm a c) v řezu YZ a d) v řezu XZ při  $y_e = 5$  mm.

Při této optimalizaci byla provedena také teplotní analýza. V Obr. 5.35 lze vidět závislost maximální teploty tkáně na vzdálenosti mezi koncovou a boční elektrodou  $y_e$  na konci každé periody pulzu. Jak bylo ukázáno, při zvětšování této mezery se snižuje velikost procházejícího proudu. Z tohoto důvodu se maximální teplota tkáně bude taktéž snižovat. Lze vidět, že při vzdálenosti 2 mm je po celé aplikaci maximální teplota tkáně kolem  $47^\circ\text{C}$ . Při zvyšování vzdálenosti nad tuto hodnotu již teplota klesá mírně. Rozložení maximální teploty tkáně na konci poslední šedesáté periody pulzů je zobrazeno při vzdálenosti  $y_e = 1$  mm v Obr. 5.36a v řezu YZ a v řezu XZ uprostřed boční elektrody v Obr. 5.36b. Pro  $y_e = 5$  mm je stejné rozložení zobrazeno v Obr. 5.37a a v Obr. 5.37b. Koncová elektroda je ve velkém kontaktu s krví, a proto do ní procházející proud vstupuje především z krve, která má vyšší elektrickou vodivost. Z obrázků lze vidět, že při vzdalování elektrody se

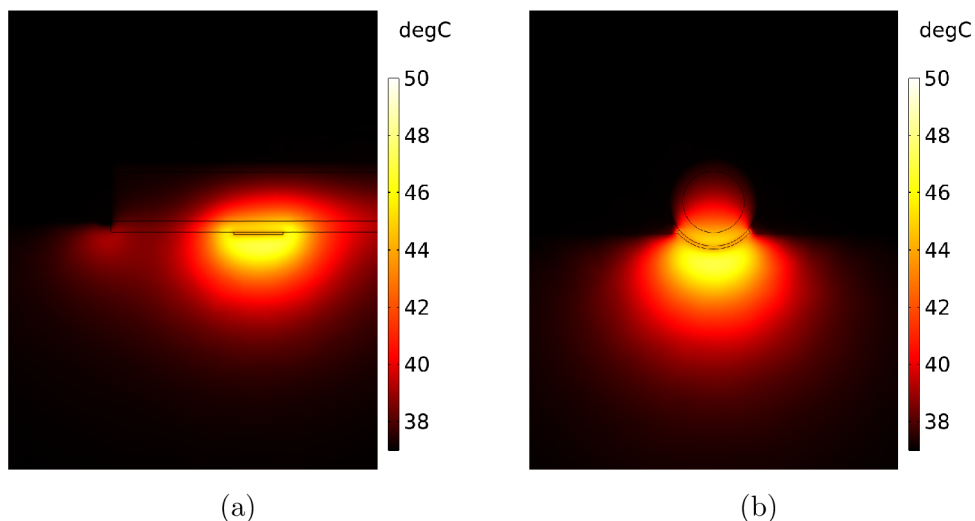
tkáň převážně zahřívá pod boční elektrodou, která je téměř celá v kontaktu s tkání. Samozřejmě ale opět záleží jak velký je kontakt aktivních elektrod s krví. Při větším přitlačení elektrod ke tkáni dojde k jejich horšímu ochlazování pomocí krve a tím dojde ke zvýšení teploty tkáně.



Obr. 5.35: Závislost maximální teploty tkáně na vzdálenosti mezi koncovou a boční elektrodou  $y_e$ .



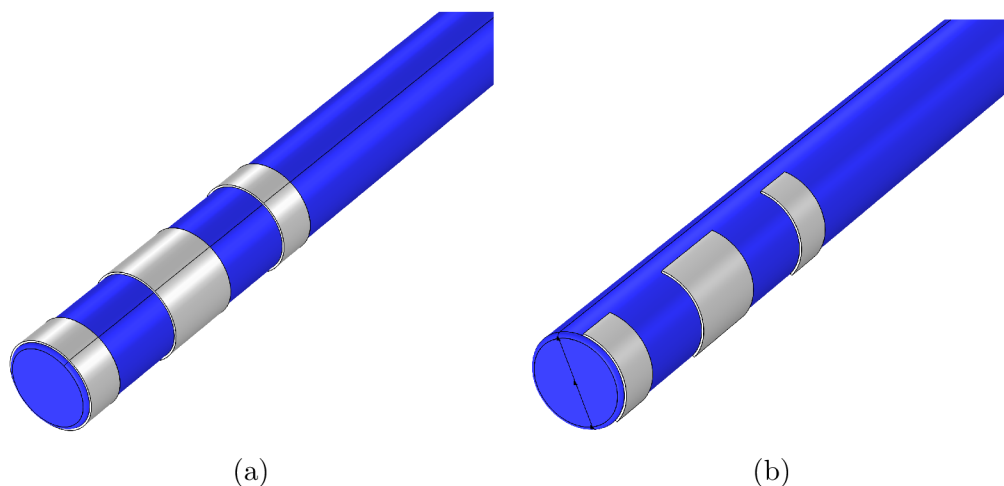
Obr. 5.36: Rozložení maximální teploty a) v řezu YZ a b) v řezu XZ uprostřed boční elektrody při  $y_e = 1$  mm po posledním šedesátém pulzu.



Obr. 5.37: Rozložení maximální teploty a) v řezu YZ a b) v řezu XZ uprostřed boční elektrody při  $y_e = 5$  mm po posledním šedesátém pulzu.

### 5.3.2 Druhý typ

Druhý prototyp katetru určený k elektroporaci je osazen třemi bočními elektrodami. V první verzi se jedná o prstencové elektrody kolem dokola, viz Obr. 5.38a, a v druhé o elektrody pouze z jedné třetiny, viz Obr. 5.38b. Elektrody jsou od sebe vzdáleny 2 mm. Nastavené parametry pro simulaci byly stejné jako v předchozím modelu. Napěťové pulzy byly přiváděny na krajní elektrody, zatímco prostřední elektroda byla nastavena jako zemní.

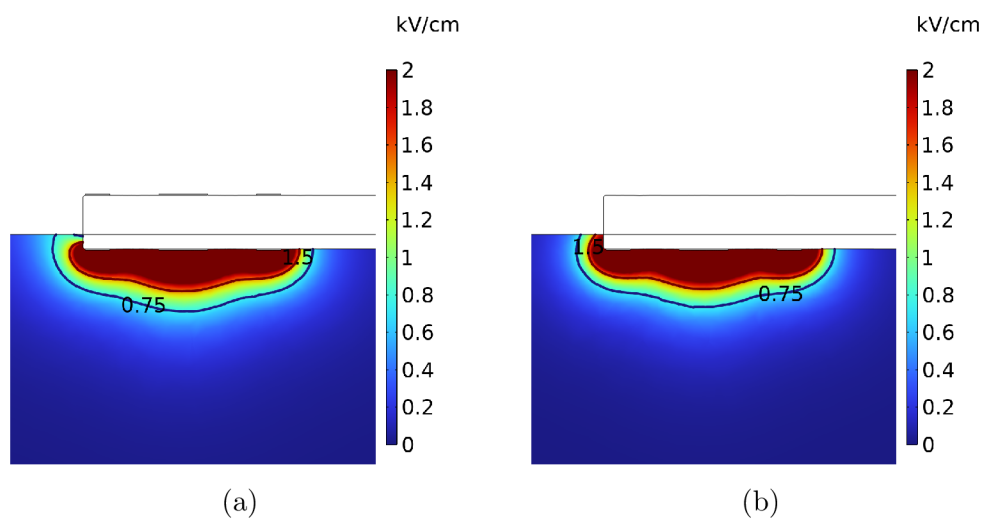


Obr. 5.38: Druhý typ katetru s prstencovými elektrodami a) dokola a b) z jedné třetiny.

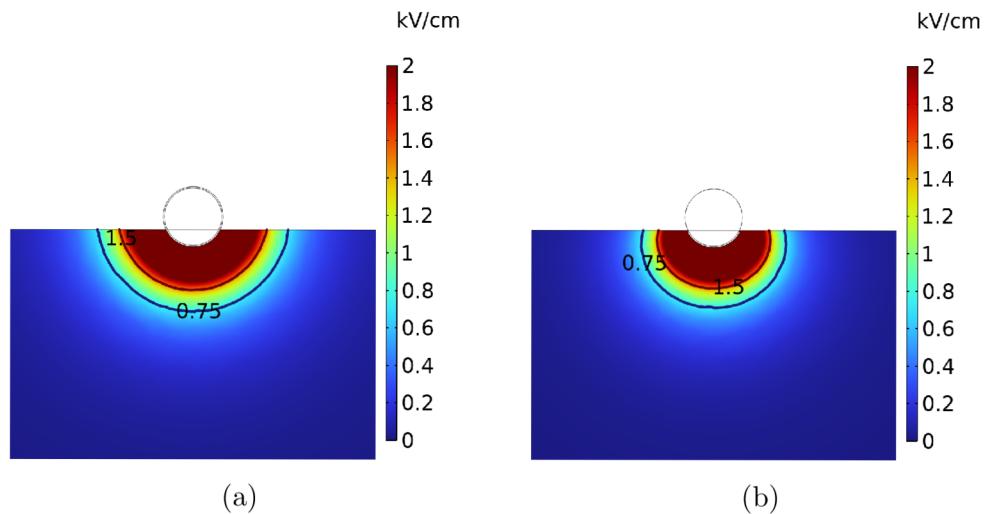
Rozložení elektrického pole pro prstencové elektrody je v řezu YZ zobrazeno v Obr. 5.39a a pro elektrody z jedné třetiny v Obr. 5.39b. Lze vidět, že šířka léze v ose Y, tedy podél katetru, je téměř totožná pro oba typy katetrů. Největší hloubka léze je pod prostřední elektrodou, proto je také ukázáno rozložení intenzity elektrické pole v řezu XZ uprostřed prostřední elektrody v Obr. 5.40a pro prstencové elektrody a pro elektrody z jedné třetiny v Obr. 5.40b. Souhrnné porovnání obou typů elektrod je v Tab. 5.6. V prvním typu elektrod je procházející proud téměř třikrát větší než v druhém typu. To je opět způsobeno větším kontaktem elektrod s krví. Hodnota hloubky léze vyšla u prvního typu elektrod větší asi o 0,2 mm oproti druhému typu. Rozdíl je patrný v řezu XZ, kde si lze všimnout rozdílné šířky léze v ose X. Tedy i přesto, že hloubka léze je téměř stejná, rozsah ablace se bude lišit v šířce léze, která je při použití prstencových elektrod větší.

Tab. 5.6: Porovnání katetru s prstencovými elektrodami a elektrodami z jedné třetiny.

Katetr	procházející proud	hloubka léze	objem léze
	$I$ [A]	$h_1$ [mm]	$V_1$ [cm <sup>3</sup> ]
360° – Obr. 5.38a	6,9	2,5	0,11
120° – Obr. 5.38b	2,6	2,3	0,08

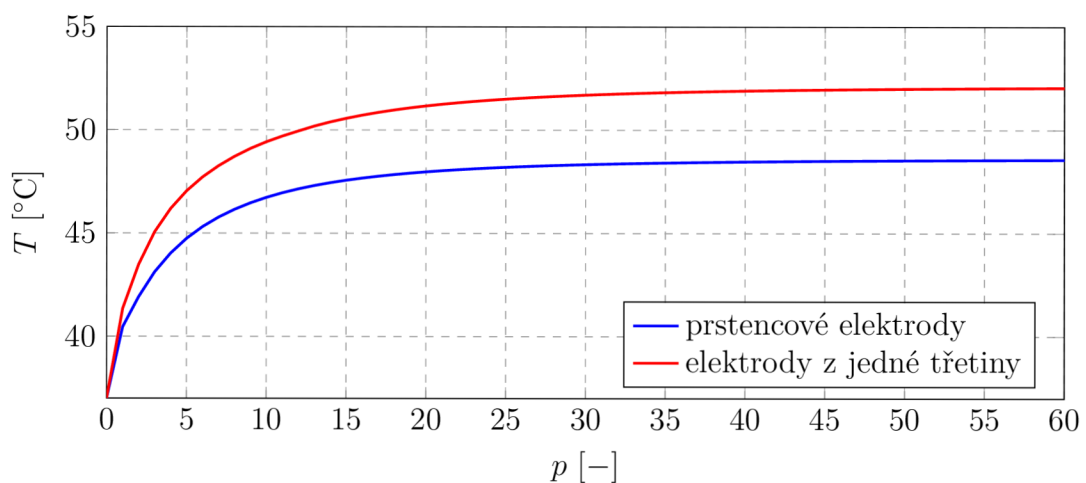


Obr. 5.39: Rozložení intenzity elektrického pole v řezu YZ pro a) prstencové elektrody a b) elektrody z jedné třetiny.

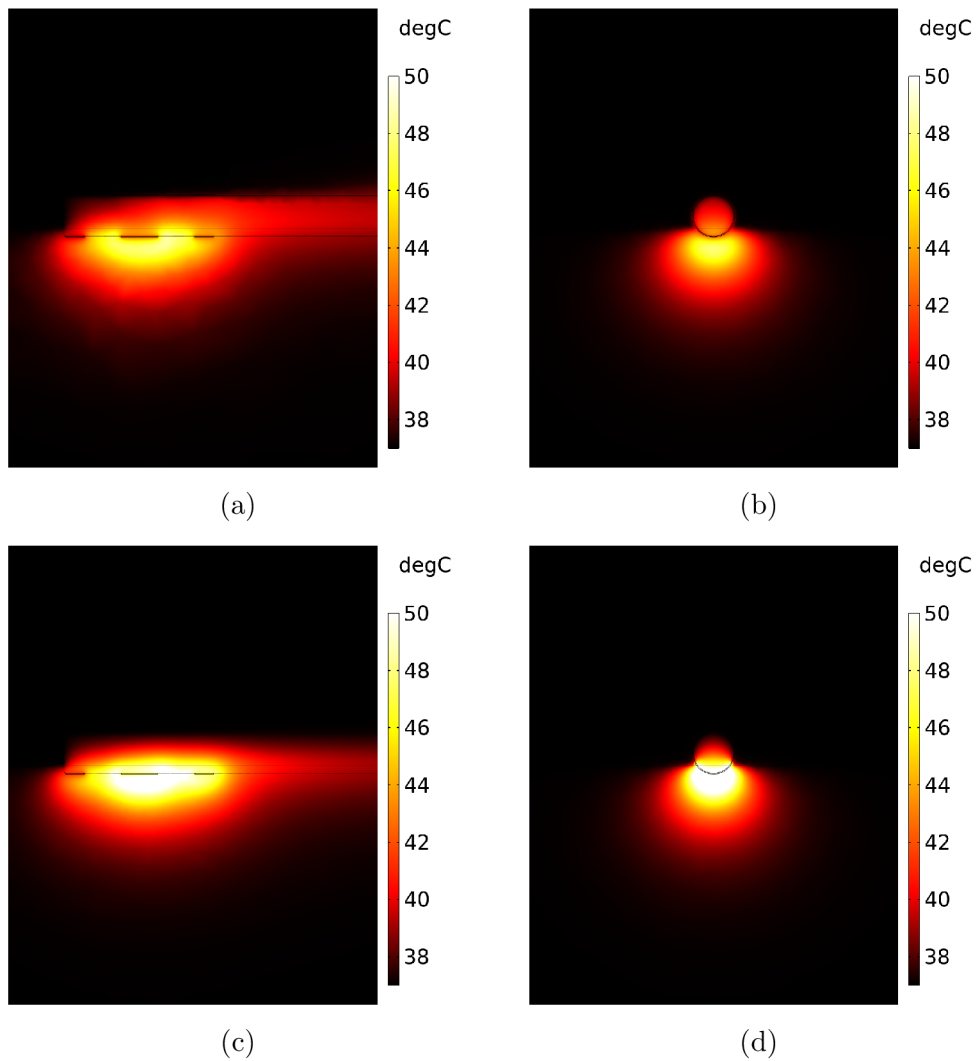


Obr. 5.40: Rozložení intenzity elektrického pole v řezu XZ ve středu prostřední zemnicí elektrody pro a) prstencové elektrody a b) elektrody z jedné třetiny.

Závislost maximální teploty tkáně na konci každé periody pulzu pro obě řešení elektrod je zobrazena v Obr. 5.41. Pro první typ je nejvyšší teplota tkáně po šedesáti periodách pulzů přibližně  $48\text{ }^{\circ}\text{C}$  a pro druhý typ přibližně  $52\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Tento rozdíl je opět daný větší plochou prstencových elektrod s krví, která odvádí teplo. Rozložení maximální teploty při použití prstencových elektrod na konci poslední šedesáté periody pulzů je v řezu YZ zobrazeno v Obr. 5.42a a v řezu XZ uprostřed prostřední elektrody v Obr. 5.42b. Pro druhý typ jsou tato rozložení teploty zobrazena v Obr. 5.42c a 5.42d.

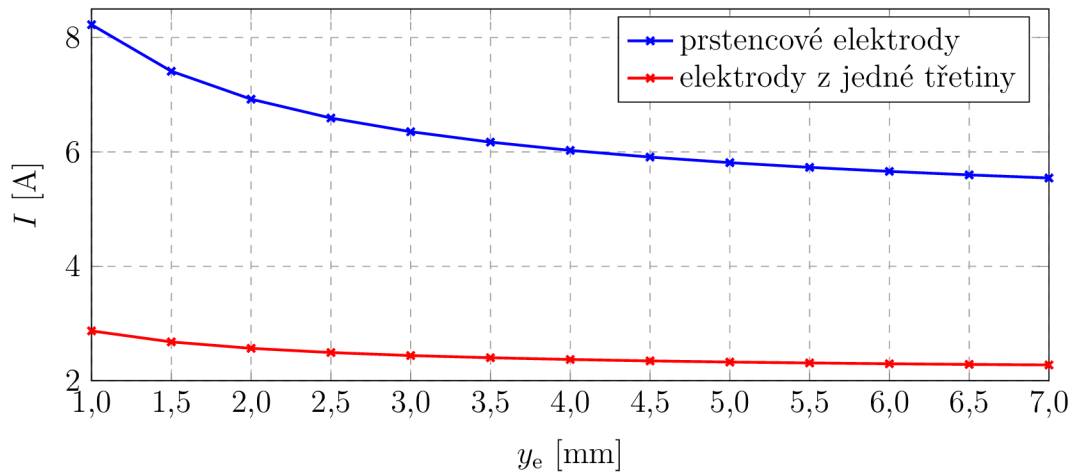


Obr. 5.41: Závislost maximální teploty tkáně na konci každé periody pulzu pro obě řešení elektrod.

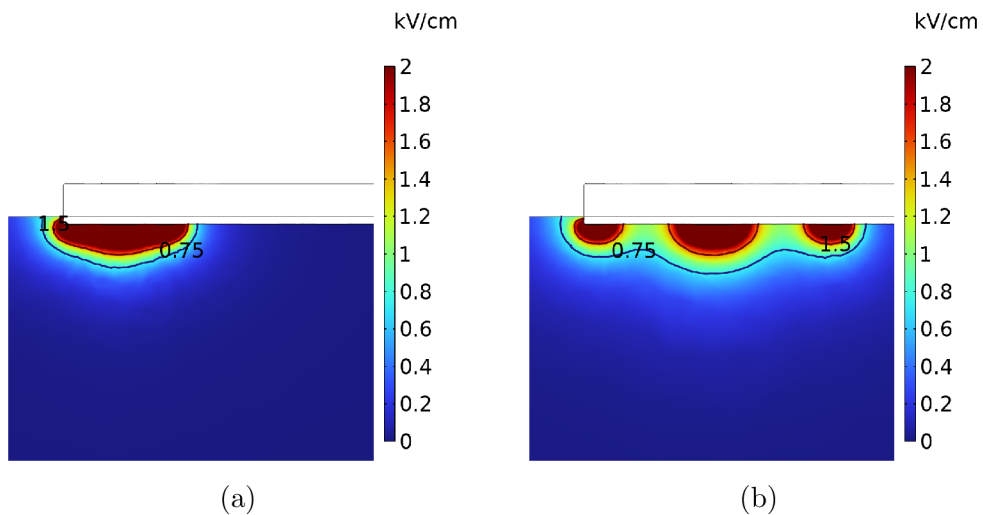


Obr. 5.42: Rozložení maximální teploty v řezu a) YZ a b) XZ ve středu prostřední zemní elektrody pro prstencové elektrody a v řezu c) YZ a d) XZ pro elektrody z jedné třetiny na konci poslední šedesáté periody pulzů.

I zde byla provedena optimalizace pomocí parametrické analýzy, ve které byla měněna vzdálenost mezi elektrodami  $y_e$ . Obě mezery se nejprve přiblížily na vzdálenost 1 mm a poté se vzdalovaly s krokem 0,5 mm. Závislost procházejícího proudu na vzdálenosti mezi elektrodami je zobrazena v Obr. 5.43. Lze vidět, že když mají elektrody mezi sebou vzdálenost 1 mm, velikost proudu je přibližně 8,2 A pro prstencové elektrody a 2,9 A pro elektrody z jedné třetiny. Stejně jako v předchozích simulacích platí, že při zvětšování vzdálenosti mezi elektrodami dojde opět ke snížení procházejícího proudu. U druhého typu tento pokles není tak velký, protože je zde pouze malý kontakt elektrod s krví.



Obr. 5.43: Závíslost celkové hodnoty proudu na vzdálenosti mezi elektrodami  $y_e$ .

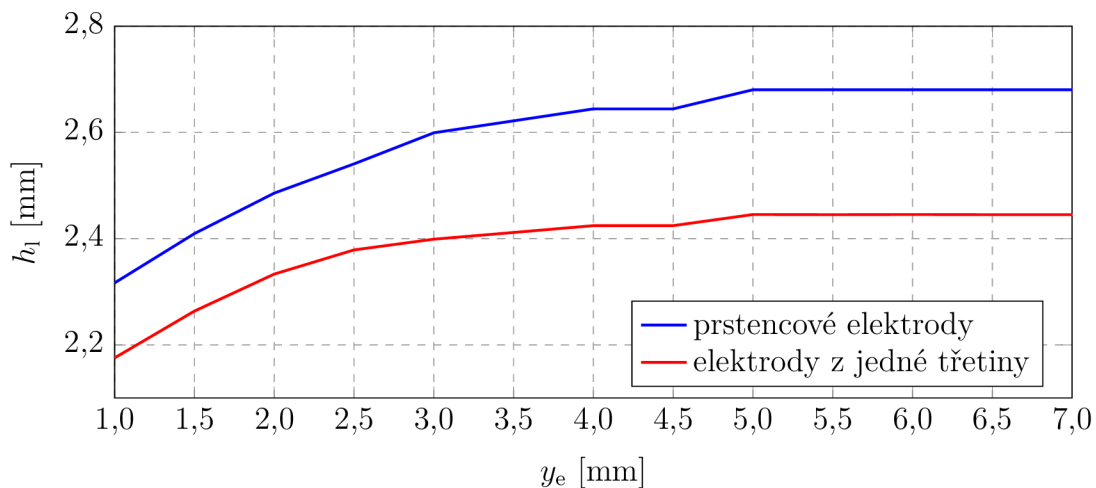


Obr. 5.44: Rozložení intenzity elektrického pole v řezu YZ při a)  $y_e = 1$  mm a b)  $y_e = 5$  mm pro prstencové elektrody.

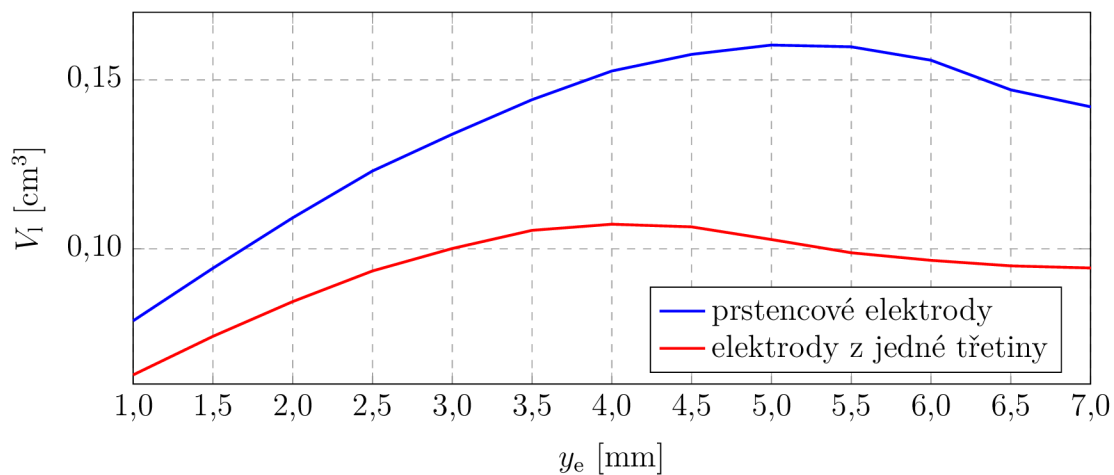
Pro rozložení intenzity elektrického pole byly vybrány dvě situace, které jsou  $y_e = 1$  mm a  $y_e = 5$  mm. Pro prstencové elektrody je zobrazeno v Obr. 5.44a pro 1 mm a v Obr. 5.44b pro 5 mm. Protože bylo ukázáno, že toto rozložení je podobné u obou typů, při optimalizaci bylo zobrazeno pouze pro prstencové elektrody. Při zvyšování vzdálenosti mezi elektrodami se hloubka léze zvětšuje, viz Obr. 5.45. Při vzdálenosti mezi elektrodami 1 mm je hloubka léze 2,31, resp. 2,17 mm. Tyto hodnoty postupně narůstají až do vzdálenosti elektrod 5 mm, kde se drží na konstantní hodnotě. Tato vzdálenost představuje hranici, za kterou se rozložení intenzity kolem elektrod nemění, protože jsou daleko od sebe. Rozdíl je patrný v obrázcích rozložení intenzity elektrického pole, kde při vzdálenosti 5 mm je vytvořené pole kolem



elektrod výrazně osamocenější a není tak sjednocené jako při vzdálenosti 1 mm. Na druhou stranu, v Obr. 5.46 je zobrazena závislost objemu léze na vzdálenosti mezery mezi elektrodami. Lze vidět, že objem se zvyšuje, ale pouze do určité vzdálenosti mezi elektrodami. Po překročení této vzdálenosti dochází ke snižování objemu léze. Pro prstencové elektrody je tato hodnota 4 mm a pro elektrody z jedné třetiny 5 mm. Pro prstencové elektrody je tato hodnota 4 mm a pro elektrody z jedné třetiny 5 mm.

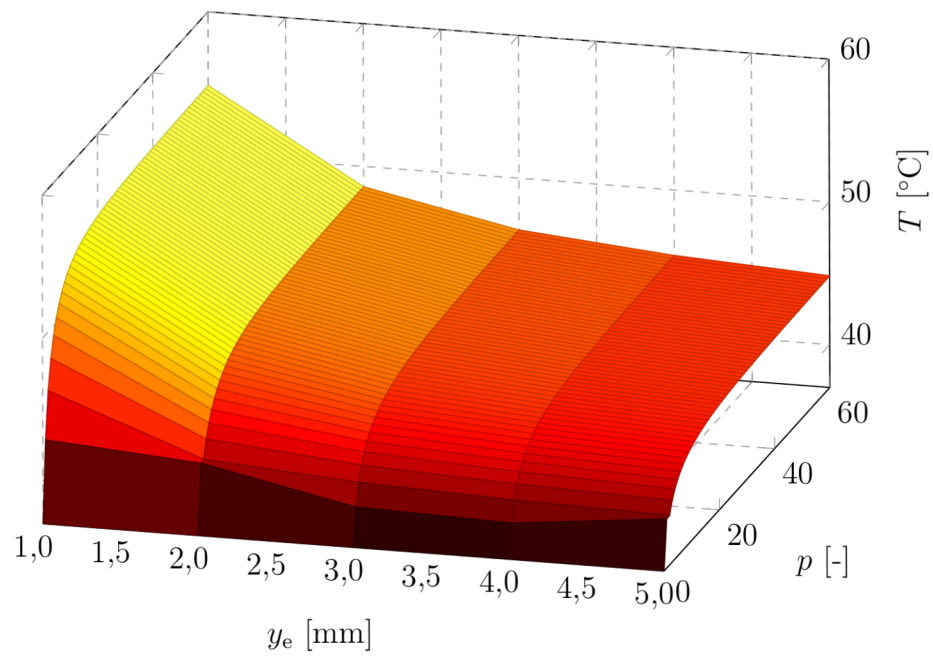


Obr. 5.45: Závislost hloubky léze  $E > 0,75 \text{ kV}\cdot\text{cm}^{-1}$  pod prostřední elektrodou na vzdálenosti mezi elektrodami.

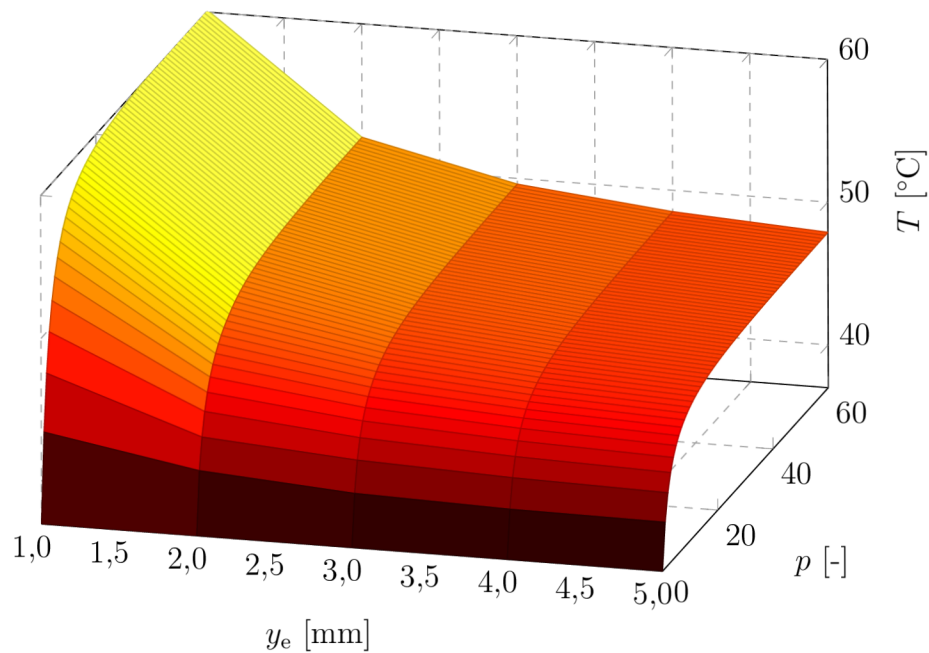


Obr. 5.46: Závislost objemu léze  $E > 0,75 \text{ kV}\cdot\text{cm}^{-1}$  na vzdálenosti mezi elektrodami.

Optimální vzdálenost mezi koncovou a boční elektrodou nelze úplně jednoznačně zvolit. Čím je tato vzdálenost větší, tím sice roste hloubka a rozsah léze, ale po určité vzdálenosti se tento rozsah rozdělí pod každou z elektrod a mezi nimi nastane pouze vratná elektroporace. Z tohoto důvodu je tedy vhodné využít rozsah vzdáleností elektrod opět od 1 do 4 mm pro dané napětí pulzů.



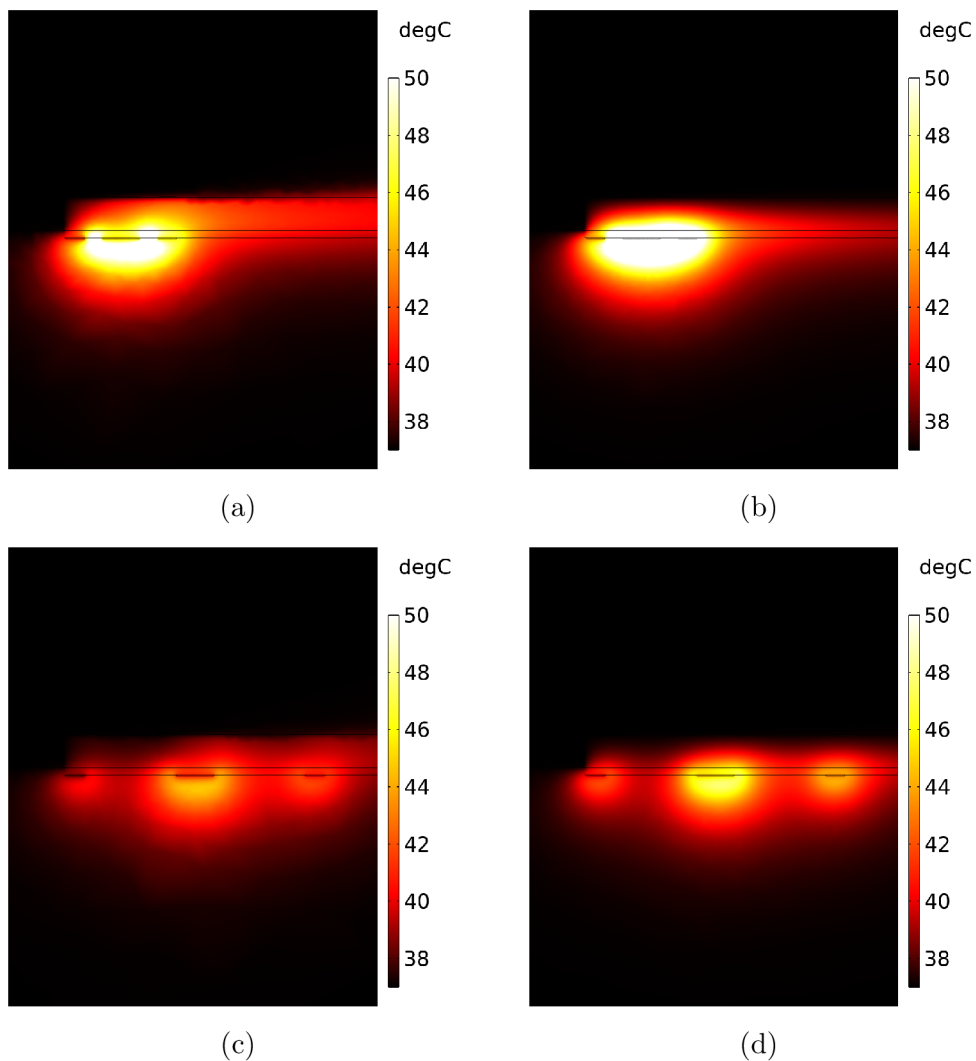
Obr. 5.47: Závislost maximální teploty tkáně na vzdálenosti mezi bočními a prostřední elektrodou  $y_e$  pro prstencovou elektrodu.



Obr. 5.48: Závislost maximální teploty tkáně na vzdálenosti mezi bočními a prostřední elektrodou  $y_e$  pro elektrodu z jedné třetiny.

Také zde byl sledován vývoj teploty. V Obr. 5.47 je zobrazena závislost maximální teploty tkáně na vzdálenosti mezi elektrodami pro prstencové elektrody a v Obr. 5.48

pro elektrody z jedné třetiny. Lze vidět, že opět platí vyšší maximální teplota tkáně při malé vzdálenosti elektrod. Tato teplota dosahuje při vzdálenosti 1 mm velikosti přibližně 55 °C při prstencových elektrodách a 60 °C při elektrodách z jedné třetiny. Opět má ale velký vliv hodnota zatlačení elektrod do tkáně, a také jak moc jsou elektrody ochlazovány krví. V Obr. 5.49a je zobrazeno rozložení maximální teploty v řezu YZ při vzdálenosti mezi elektrodami 1 mm pro prstencové elektrody a v Obr. 5.49b pro elektrody z jedné třetiny na konci poslední šedesáté periody pulzů. Vzdálenosti mezi elektrodami 5 mm odpovídají obrázky 5.49c a 5.49d. Lze si všimnout, že největší teplota vzniká pod prostřední elektrodou. Důvodem je v tomto místě velká proudová hustota, jelikož zde teče proud z obou bočních elektrod.



Obr. 5.49: Rozložení maximální teploty pro prstencovou elektrodu v řezu YZ při a)  $y_e = 1$  mm a c)  $y_e = 5$  mm a pro elektrodu z jedné třetiny v řezu YZ při b)  $y_e = 1$  mm a d)  $y_e = 5$  mm na konci poslední šedesáté periody pulzů.

## Závěr

Cílem diplomové práce bylo nejprve popsat nejnovější trendy v oblasti elektroporace se zaměřením na srdeční ablaci. Z vědeckých publikací vyplývá, že při využití bipolárních pulzů pro elektroporaci se zvyšuje kritický práh intenzity elektrického pole mezi vratnou a nevratnou elektroporací. Studie se trochu liší v přesných prahových hodnotách, ale také i důvodech proč se tato hodnota zvyšuje oproti unipolárním pulzům. Popsaná rešerše stručně shrnuje dosavadní poznání tohoto fenoménu.

Dále jsou zde také uvedeny matematické aparáty charakterizující výpočet elektrického a teplotního pole v tkáni při elektroporačním procesu. Popis elektrického pole vychází především z Maxwellových rovnic a popis teplotního pole z Penne-sovy rovnice. Jsou zde také popsány použité počáteční a okrajové podmínky. Jedná se o Dirichletovu a Neumannovu okrajovou podmínku. Je zde také ukázáno, že vlastnosti tkání jsou závislé na přítomných podmínkách, jako je velikost intenzity a frekvence elektrického pole, teplota či anizotropie. Také byly popsány nejznámější možnosti výpočtu rozsahu ablace a tepelného poškození tkáně.

Další část popisuje srovnání pulzů DC a AC IRE. Je zde vysvětlena efektivní hodnota a možnost jejího výpočtu jak pro unipolární, tak i pro bipolární pulzy. Výsledkem je, že při vyšších frekvencích elektrického pole se v ideálním případě efektivní hodnota elektrického proudu nemění. To znamená vznik stejných Jouleových ztrát, tedy oteplení tkáně. Protože ale bylo z vědeckých studií zjištěno, že je při bipolárních pulzech potřeba vyšší intenzity elektrického pole pro nevratnou elektroporaci, pro stejný rozsah ablace tedy bude potřeba vyšší napětí, a tím pak také proud procházející tkání bude větší. To znamená, že oteplení tkáně při AC IRE bude vyšší než při DC IRE.

Hlavní částí této diplomové práce bylo vytvoření modelů ablace srdce *in vivo* pomocí elektroporace za použití různých typů katetrů. Byly zde použity znalosti z mnoha studií o elektroporaci a radiofrekvenční ablaci. Nejprve byl vytvořen model s komerčně dostupným RFA katetrem. Parametry elektroporačních pulzů pro následující simulace byly zvoleny jako unipolární pulzy s délkou pulzu 100  $\mu\text{s}$ , mezerou mezi pulzy 1 s a sérií 60 pulzů.

Protože byly zvoleny dvě rychlosti krve, bylo dobré prozkoumat, jak velký vliv bude mít rychlost proudění krve na ochlazování elektrody. Z výsledků plyne, že rozdíl mezi rychlostmi 3 a 8,5  $\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$  je zanedbatelný, viz Obr. 5.8a a 5.8b. Jedná se pouze o to, jak rychle se elektroda zvládne ochladit před dalším pulzem, viz Obr. 5.9a a 5.9b. Při kratší mezeře mezi pulzy může nastat situace, kdy je tok krve malý a elektroda se již nestihne ochladit zpět na bezpečnou teplotu, při které ještě nedojde k tepelnému poškození tkáně. Poté tedy začne docházet k ohřívání okolní krve a tkáně teplem z elektrody. Dále bylo ukázáno, že pokud je část aktivní elektrody

v kontaktu s krví, bude v krvi v místech kolem elektrody největší proudová hustota, viz Obr. 5.6a a Jouleovy ztráty, viz Obr. 5.6b. Proto v těchto místech bude vznikat nejvíce tepla.

Dále následovala analýza vlivu zatlačení elektrody do tkáně, respektive snižování kontaktu aktivní elektrody s krví. Zde bylo zjištěno, že při zatlačování elektrody do tkáně dochází ke snížení procházejícího proudu, protože proud již neuniká do krve, která má vyšší elektrickou vodivost než tkáň, viz Obr. 5.11. Současně bylo ukázáno, že pokud se zmenšuje plocha aktivní elektrody s krví, dochází k horšímu ochlazení elektrody krví, a tím ke zvýšení teploty tkáně, viz Obr. 5.12. Je tedy třeba najít kompromis mezi procházejícím proudem a vzniklým teplem. Při zvětšujícím se proudem unikajícím do tkáně dochází k vytvoření větších svalových stahů okolního svalstva, proto je snaha tento proud omezit. Lze tedy říci, že čím menší proud uniká do krve (je menší plocha aktivní elektrody v kontaktu s krví), tím bude lékařský zákrok pro pacienta bezpečnější. Řešením je například vnitřní chlazení katetru, které bude odvádět teplo z ohřáté elektrody.

Při reálných experimentech nemusí být poloha katetru vůči tkáni přesně kolmá, ale může být pod nějakým úhlem. Proto byla také provedena parametrická analýza, při které byl měněn úhel mezi tkání a katetrem v ose Y. Z výsledků plyne, že při náklonu katetru proti směru proudění krve je elektroda lépe chlazena krví než při náklonu po směru toku krve, viz Obr. 5.16. Na velikost maximální teploty tkáně tato skutečnost nemá velký dopad. Rozdíl je asi 1,5 °C. Z této analýzy lze říci, že neoptimálnější aplikování PEF pomocí katetru s touto geometrií, je přímo kolmo vůči tkáni.

Samotné parametry pulzů z vysokonapětového generátoru ovlivňují z velké části rozsah léčby. Proto zde byly provedeny parametrické analýzy, ve kterých se měnila amplituda napětí pulzů, doba pulzu a doba mezery mezi pulzy. Při zvyšování napětí dochází ke zvětšení hloubky léze, viz 5.22a, a objemu léze, viz 5.22b. Zároveň zde byl ukázán rozdíl vzdálenosti hladiny intenzity elektrického pole od elektrody při změně elektrické vodivosti s teplotou, viz 5.21. Tento rozdíl je ale zanedbatelný, protože se maximální teplota tkáně moc nezvýšila, viz 5.23. Při zkracování doby pulzu bylo ukázáno, že dochází ke snižování teploty tkáně, viz 5.24, protože zde vzniká méně Jouleových ztrát. Zdá se, že s každým prodloužením času doby pulzu o 20  $\mu$ s dojde k nárůstu maximální teploty tkáně po šedesáti pulzech přibližně o 1,1 °C. Na druhou stranu při zkracování doby mezery mezi pulzy dochází ke zvyšování teploty tkáně, viz 5.25. Z výsledku je patrné, že pokud bude doba mezery mezi pulzy kratší než 0,7 s, vzniklé teplo kolem elektrody se už nestihne tak rychle odvést krví a začíná se tedy postupně hromadit. To následně vede k větší maximální teplotě tkáně.

V součinnosti s výzkumným týmem Mezinárodního centra klinického výzkumu Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně byly na půdě Výzkumného ústavu veteri-

nárního lékařství v Brně prováděny experimenty *in vivo* na prasnicích. Z výsledků byla vybrána ablace levé srdeční komory, při které byla přibližně stejně velké napěťová hladina pulzů jako při simulacích. Celkem bylo provedeno šest aplikací PEF na různých místech. Naměřená velikost procházejícího proudu byla větší než v simulacích, viz Tab. 5.2. Z dopočtených hodnot byla také velikost energie ze všech šedesáti pulzů, která také byla větší než vypočtená ze simulací. Z těchto informací lze usuzovat, že v místě aplikace katetru byla tkáň či jiné struktury s odlišnou elektrickou vodivostí. Také lze odhadnout, že velký proud mohl být způsoben malým kontaktem elektrody a tkáně. Vnitřní stěna srdečních dutin není rovná hladká plocha, tak jako byla uvažována při simulaci. Povrch je poměrně členitý, a proto velmi záleží kam operátor katetr umístí, a jak dobře se mu jej podaří na daném místě udržet. Stabilitu katetru narušuje i srdeční aktivita, proudící krev či stahy okolních kosterních svalů vlivem procházejícího proudu. Z těchto a dalších důvodů byly vytvořené léze větší než vyšly v simulacích, viz Tab. 5.3. Při experimentech byla také měřena teplota místa zákroku pomocí termočlánku na špičce katetru. Pro srovnání této teploty se simulací, byla dodatečně vytvořena závislost teploty na špičce katetru na úhlu natočení a počtu period pulzu. Při porovnání dat lze odhadnout, že katetr byl při experimentu dobře chlazen krví, protože se jeho teplota moc nezvýšila. Také lze tvrdit, že měření termočlánkem je nedostačující, protože při srovnání maximální teploty tkáně (Obr. 5.12) a teploty na špičce elektrody (Obr. 5.27) lze vidět, že teplota tkáně je o několik stupňů vyšší. Kdyby tedy došlo k vysoké teplotě, která by mohla poškodit tkáň, termočlánek by ji nemusel zaznamenat. V současné době ale neexistuje jiný způsob měření teploty tkáně, proto by mohlo pomoci zaznamenávat teplotu kontinuálně.

Dále následovalo nasimulování modelu nového typu katetru od firmy OSYPKA AG. První typ je tvořen malou koncovou elektrodou a třemi bočními elektrodami, které jsou mezi sebou pootočený o  $120^\circ$ . V tomto modelu byly zkoumány tři situace, kde byl nejprve katetr přiložen kolmo ke tkáni jako v předchozím modelu a aktivní elektroda byla koncová. Zemnicí elektroda byla vzdálená daleko od tkáně. V dalších dvou situacích už byl katetr přiložen rovnoběžně ke tkáni. Ve druhé situaci byla aktivní elektrodou jedna z bočních elektrod a zemnicí byla opět vzdálená. Třetí situace se zabývá řešením, kdy je aktivní elektroda opět jedna z bočních v kontaktu s tkání a zemnicí elektroda je koncová. Výsledné porovnání těchto situací je shrnuto v Tab. 5.5. V první situaci dochází k největšímu procházejícímu proudu, protože je zde větší plocha aktivní elektrody v kontaktu s krví, než ve druhé situaci. Ale zdá se, že hloubka i objem léze jsou přibližně stejné. Chyba v tomto porovnání je opět způsobena hloubkou zatlačení katetru do tkáně, která ovlivňuje jak velikost procházejícího proudu, tak i hloubku a objem léze. Tento model byl následně optimalizován změnou vzdálenosti mezi koncovou a bočními elektrodami. Z výsledků lze

vidět, že procházející proud se opět snižuje se zvyšující se vzdáleností mezi elektrodami, viz 5.33. Nejprve rychle, ale poté pozvolna. Tato změna měla vliv na velikost maximální teploty tkáně, viz 5.35, kde lze vidět, že při vzdálenosti mezi elektrodami 1 mm dosahuje po šedesáti pulzech teplota tkáně až 55 °C. Při vzdálenosti 5 mm je to už pouhých 46 °C. Z těchto údajů lze tedy konstatovat, že je vhodné využít rozsah vzdáleností elektrod od 1 do 4 mm pro napětí 1300 V.

Druhý typ nového katetru už neobsahuje koncovou elektrodu, ale disponuje třemi bočními elektrodami. Dle požadavků firmy OSYPKA AG, byla zvolena situace, kdy jsou krajní elektrody přivedeny na potenciál a elektroda mezi nimi je nastavena jako zemnicí. Tento model se skládal ze dvou verzí. Nejprve se jednalo o verzi s prstencovými elektrodami, tedy kolem celého katetru, a poté o verzi se zkrácenými elektrodami, které jsou pouze z jedné třetiny katetru. Porovnání výsledků těchto dvou verzí je shrnuto v Tab. 5.6. První verze má prstencové elektrody, proto je zde větší plocha elektrod v dotyku s krví, a tedy je zde větší procházející proud. Tato skutečnost také způsobí o něco větší hloubku a objem léze. Druhá verze má z důvodu nižší plochy elektrod v dotyku s krví horší odvod vzniklého tepla, a tedy maximální teplota tkáně bude vyšší, viz Obr. 5.41. Opět ale záleží jak moc by byla tato elektroda přitlačena ke tkáni. Tento typ katetru byl také optimalizován změnou vzdáleností mezer mezi elektrodami. Změna procházejícího proudu se zvyšující se mezerou mezi elektrodami je zobrazena v Obr. 5.43. Je vidět, že opět s oddalováním elektrod od sebe dochází ke snižování procházejícího proudu. Rozdíl ve velikosti proudu mezi oběma verzemi je přibližně trojnásobný. Co se týče hloubky léze, tak se zdá, že roste do hodnoty mezery mezi elektrodami přibližně 5 mm, kde už jsou elektrody tak vzdálené, že se rozložení intenzity elektrického pole mezi elektrodami moc nemění, viz 5.45. V případě objemu léze se zdá, že pro prstencové elektrody se objem léze zvyšuje až do hodnoty mezery mezi elektrodami přibližně 5 mm a poté klesá. V případě druhé verze je vzdálenost pouze 4 mm, viz 5.46. Tento rozdíl je způsobený změnou šířky léze v ose X. Z těchto údajů lze tedy konstatovat, že je vhodné využít rozsah vzdáleností elektrod od 1 do 4 mm pro napětí 1300 V. Také zde bylo provedeno srovnání maximální teploty tkáně opět na vzdálenosti mezi elektrodami, viz Obr. 5.47 a 5.48.

Diplomová práce se zabývá analyzováním mnoha proměnných, které ovlivňují výsledky léčby srdečních malfunkcí pomocí PEF. Všechny popsané problémy a výsledky budou sloužit jako podklad pro zpřesnění simulací a vývoji nových typů katetrů specializovaných pro PEF. Získané výsledky pomohou nejen k lepšímu pochopení účinků tohoto typu srdeční ablace, ale lze je využít také pro plánování operačních protokolů pro reálné experimenty.

## Literatura

- [1] NOVOTNÁ, Veronika. *Analýza elektrických a tepelných jevů při elektroporaci* [online]. Brno, 2019 [cit. 2021-04-13]. Dostupné z: <https://www.vutbr.cz/studenti/zav-prace/detail/122349>. Dizertační práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav výkonové elektrotechniky a elektroniky.
- [2] ARENA, Christopher B. et al. High-frequency irreversible electroporation (H-FIRE) for non-thermal ablation without muscle contraction. *BioMedical Engineering OnLine* [online]. 2011, roč. 10, č. 1, s. 102 [cit. 2021-04-13]. ISSN 1475-925X. Dostupné z DOI: 10.1186/1475-925X-10-102.
- [3] MAOR, Elad et al. Pulsed electric fields for cardiac ablation and beyond: A state-of-the-art review. *Heart Rhythm*. 2019, roč. 16, č. 7, s. 1112–1120. ISSN 1547-5271. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.01.012>.
- [4] MAOR, Elad et al. The Effect of Irreversible Electroporation on Blood Vessels. *Technology in Cancer Research & Treatment*. 2007, roč. 6, č. 4, s. 307–312. Dostupné z DOI: 10.1177/153303460700600407. PMID: 17668938.
- [5] LI, Wei et al. The Effects of Irreversible Electroporation (IRE) on Nerves. *PloS one*. 2011, roč. 6, e18831. Dostupné z DOI: 10.1371/journal.pone.0018831.
- [6] ČERVINKA, Dalibor a NOVOTNÁ, Veronika. High-Voltage Pulse Source for Cell Electroporation. In: *Mechatronics 2017*. 2018, s. 80–86. ISBN 978-3-319-65960-2. Dostupné z DOI: 10.1007/978-3-319-65960-2\_11.
- [7] STÁREK, Zdeněk et al. *Střídavý elektroporační generátor*. Vynálezce: Zdeněk STÁREK et al. Publ.: 2020-07-28. Patent CZ 308415 B6. Dostupné také z: <https://patents.google.com/patent/CZ308415B6>.
- [8] KOTNIK, Tadej a MIKLAVČIČ, Damijan. Theoretical Evaluation of Voltage Inducement on Internal Membranes of Biological Cells Exposed to Electric Fields. *Biophysical Journal*. 2006, roč. 90, č. 2, s. 480–491. ISSN 0006-3495. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1529/biophysj.105.070771>.
- [9] MIKLOVIC, Tyler et al. A Comprehensive Characterization of Parameters Affecting High-Frequency Irreversible Electroporation Lesions. *Annals of biomedical engineering*. 2017, roč. 45, č. 11, s. 2524–2534. ISSN 0090-6964. Dostupné z DOI: 10.1007/s10439-017-1889-2.



- [10] WEAVER, James C. et al. A brief overview of electroporation pulse strength–duration space: A region where additional intracellular effects are expected. *Bioelectrochemistry*. 2012, roč. 87, s. 236–243. ISSN 1567-5394. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2012.02.007>. International Symposium on Bioelectrochemistry and Bioenergetics, 21st BES 2011.
- [11] SANO, Michael et al. Bursts of Bipolar Microsecond Pulses Inhibit Tumor Growth. *Scientific Reports*. 2015, roč. 5, s. 14999. Dostupné z DOI: [10.1038/srep14999](https://doi.org/10.1038/srep14999).
- [12] ARENA, Christopher B. et al. Theoretical Considerations of Tissue Electroporation With High-Frequency Bipolar Pulses. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2011, roč. 58, č. 5, s. 1474–1482. Dostupné z DOI: [10.1109/TBME.2010.2102021](https://doi.org/10.1109/TBME.2010.2102021).
- [13] AYCOCK, Kenneth N et al. A theoretical argument for extended interpulse delays in therapeutic high-frequency irreversible electroporation treatments. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2021, s. 12. Dostupné z DOI: [10.1109/TBME.2021.3049221](https://doi.org/10.1109/TBME.2021.3049221).
- [14] VROOMEN, L.G.P.H. et al. Irreversible electroporation and thermal ablation of tumors in the liver, lung, kidney and bone: What are the differences? *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2017, roč. 98, č. 9, s. 609–617. ISSN 2211-5684. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diii.2017.07.007>.
- [15] JOURABCHI, Natanel et al. Irreversible electroporation (NanoKnife) in cancer treatment. *Gastrointestinal Intervention*. 2014, roč. 3. Dostupné z DOI: [10.1016/j.gii.2014.02.002](https://doi.org/10.1016/j.gii.2014.02.002).
- [16] HELLER, Richard a HELLER, Loree C. Chapter Eight - Gene Electrotransfer Clinical Trials. In: HUANG, Leaf, LIU, Dexi a WAGNER, Ernst (ed.). *Non-viral Vectors for Gene Therapy*. Academic Press, 2015, sv. 89, s. 235–262. Advances in Genetics. ISSN 0065-2660. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.adgen.2014.10.006>.
- [17] SCHEFFER, Hester J. et al. Irreversible Electroporation for Nonthermal Tumor Ablation in the Clinical Setting: A Systematic Review of Safety and Efficacy. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2014, roč. 25, č. 7, s. 997–1011. ISSN 1051-0443. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2014.01.028>. Special Issue: Interventional Oncology.
- [18] SUGRUE, Alan et al. Irreversible electroporation for the treatment of cardiac arrhythmias. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2018, roč. 16, č. 5, s. 349–360. Dostupné z DOI: [10.1080/14779072.2018.1459185](https://doi.org/10.1080/14779072.2018.1459185). PMID: 29595355.

- [19] REDDY, Vivek Y. et al. Ablation of Atrial Fibrillation With Pulsed Electric Fields: An Ultra-Rapid, Tissue-Selective Modality for Cardiac Ablation. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2018, roč. 4, č. 8, s. 987–995. ISSN 2405-500X. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.04.005>.
- [20] CALUORI, Guido et al. AC Pulsed Field Ablation Is Feasible and Safe in Atrial and Ventricular Settings: A Proof-of-Concept Chronic Animal Study: A Proof-of-Concept Chronic Animal Study. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* [online]. 2020, roč. 8, s. 1374 [cit. 2021-04-13]. ISSN 2296-4185. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fbioe.2020.552357>.
- [21] DESIMONE, Christopher V. et al. Novel balloon catheter device with pacing, ablating, electroporation, and drug-eluting capabilities for atrial fibrillation treatment—preliminary efficacy and safety studies in a canine model. *Translational Research*. 2014, roč. 164, č. 6, s. 508–514. ISSN 1931-5244. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2014.07.002>.
- [22] MCBRIDE, Shauna et al. Ablation Modalities for Therapeutic Intervention in Arrhythmia-Related Cardiovascular Disease: Focus on Electroporation. *Journal of Clinical Medicine*. 2021, roč. 10. Dostupné z DOI: 10.3390/jcm10122657.
- [23] MALONE, Patrick A. *Heart doctors under fire over their pricey practices*. Washington, D.C.: Patrick A. Malone, 2018. Dostupné také z: <https://www.protectpatientsblog.com/heart-doctors-under-fire-over-their-pricey-practices/>.
- [24] *Your Heartbeat*. Boston: Boston Scientific, 2015. Dostupné také z: <http://www.secondscount.org/heart-resources/heart-resources-detail-2/your-heartbeat>.
- [25] *Katetrizační ablace arytmií*. Praha: IKEM, [b.r.]. Dostupné také z: <https://www.ikem.cz/cs/katetrizacni-ablace-arytmii/a-406/>.
- [26] ZENG, Weirong et al. A Novel High-Frequency Bipolar Pulsed Power Generator for Biological Applications. *IEEE Transactions on Power Electronics*. 2020, roč. 35, č. 12, s. 12861–12870. Dostupné z DOI: 10.1109/TPEL.2020.2994333.
- [27] PETRELLA, Ross Aaron et al. Algorithmically Controlled Electroporation: A Technique for Closed Loop Temperature Regulated Pulsed Electric Field Cancer Ablation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2020, roč. 67, č. 8, s. 2176–2186. Dostupné z DOI: 10.1109/TBME.2019.2956537.
- [28] ZAPPATORE, Marco et al. Machine Learning for H-FIRE Protocols: Tuning Parameters for High-Frequency Irreversible Electroporation by Machine Learning. *IEEE Microwave Magazine*. 2021, roč. 22, č. 9, s. 42–59. Dostupné z DOI: 10.1109/MMM.2021.3086316.

- [29] *FARAPULSE™: Pulsed Field Ablation System*. Boston Scientific Corporation, 2022. Dostupné také z: <https://www.bostonscientific.com/en-EU/products/catheters-ablation/farapulse.html>.
- [30] *Ablation Catheter: Ablaze Series*. Tokyo: Japan Lifeline Co.,Ltd., 2021. Dostupné také z: <https://www.j-cath.com/product/ablaze.html>.
- [31] YAVIN, Hagai et al. Circular Multielectrode Pulsed Field Ablation Catheter Lasso Pulsed Field Ablation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2021, roč. 14, č. 2, e009229. Dostupné z DOI: 10.1161/CIRCEP.120.009229.
- [32] *First procedures performed in pivotal trial to evaluate PulseSelect PFA system*. London: Cardiac Rhythm News, 2021. Dostupné také z: <https://cardiacrhythmnews.com/first-procedures-in-pivotal-trial-to-evaluate-pulseselect-pfa-system/>.
- [33] GHZALLY, Yousra, AHMED, Intisar a GERASIMON, Gregg. Catheter Ablation. In: *StatPearls [Internet]*. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Dostupné také z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470203/>.
- [34] PAVELJ, Nataša, ŽUPANIČ, Anže a MIKLAVČIČ, Damijan. Modeling Electric Field Distribution In Vivo. In: *Advanced Electroporation Techniques in Biology and Medicine*. 1st ed. Boca Raton: CRC Press, 2010, s. 299–321. ISBN 9780429103681.
- [35] SWEENEY, Daniel C., NEAL, Robert E. a DAVALOS, Rafael V. Multi-scale Biophysical Principles in Clinical Irreversible Electroporation. In: *Irreversible Electroporation in Clinical Practice* [online]. Cham: Springer International Publishing, 2018, s. 41–66 [cit. 2021-04-13]. ISBN 978-3-319-55113-5. Dostupné z DOI: 10.1007/978-3-319-55113-5\_3.
- [36] MIKLAVČIČ, Damijan, PAVSELJ, Natasa a HART, Francis. Electric Properties of Tissues. In: *Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering*. 2006-04-14, sv. 6. ISBN 9780471740360. Dostupné z DOI: 10.1002/9780471740360.ebs0403.
- [37] NOVOTNÁ, Veronika a ČERVINKA, Dalibor. Current Distribution in The Tissue During Electroporation Process. In: *Proceedings of the 2018 18th International Conference on Mechatronics – Mechatronika (ME)* [electronic, physical medium]. 1. vyd. 2018, kap. 151042, s. 372–376.
- [38] JIANG, Haoyu a YANG, Lei. Study on Electrical Conductivity Measurement System of Porcine Liver Tissue. In: *2021 International Conference on Electronics, Circuits and Information Engineering (ECIE)*. 2021, s. 71–75. Dostupné z DOI: 10.1109/ECIE52353.2021.00022.

- [39] EDD, J.F. et al. In vivo results of a new focal tissue ablation technique: irreversible electroporation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2006, roč. 53, č. 7, s. 1409–1415. Dostupné z DOI: 10.1109/TBME.2006.873745.
- [40] SERSA, G et al. Vascular disrupting action of electroporation and electrochemotherapy with bleomycin in murine sarcoma. *British journal of cancer*. 2008, roč. 98, č. 2, s. 388–398. ISSN 0007-0920. Dostupné z DOI: 10.1038/sj.bjc.6604168.
- [41] BEITEL-WHITE, Natalie et al. Multi-Tissue Analysis on the Impact of Electroporation on Electrical and Thermal Properties. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2021, roč. 68, č. 3, s. 771–782. Dostupné z DOI: 10.1109/TBME.2020.3013572.
- [42] ZURBUCHEN, Urte et al. Determination of the temperature-dependent electric conductivity of liver tissue ex vivo and in vivo: Importance for therapy planning for the radiofrequency ablation of liver tumours. *International Journal of Hyperthermia*. 2010, roč. 26, č. 1, s. 26–33. Dostupné z DOI: 10.3109/02656730903436442.
- [43] SINGH, Sundeep a MELNIK, Roderick. Thermal ablation of biological tissues in disease treatment: A review of computational models and future directions. *Electromagnetic Biology and Medicine*. 2020, roč. 39, č. 2, s. 49–88. Dostupné z DOI: 10.1080/15368378.2020.1741383. PMID: 32233691.
- [44] GONZÁLEZ-SUÁREZ, Ana, PÉREZ, Juan J a BERJANO, Enrique. Should fluid dynamics be included in computer models of RF cardiac ablation by irrigated-tip electrodes? *Biomedical engineering online*. 2018, roč. 17, č. 1, s. 43. ISSN 1475-925X. Dostupné z DOI: 10.1186/s12938-018-0475-7.
- [45] SINGH, Sundeep a MELNIK, Roderick. Computational Modeling of Cardiac Ablation Incorporating Electrothermomechanical Interactions. *Journal of Engineering and Science in Medical Diagnostics and Therapy*. 2020, roč. 3, č. 4. ISSN 2572-7958. Dostupné z DOI: 10.1115/1.4048536.
- [46] FERRÁS, Luis L. et al. Fractional Pennes' Bioheat Equation: Theoretical and Numerical Studies: Theoretical and Numerical Studies. *Fractional Calculus and Applied Analysis* [online]. 2015, roč. 18, č. 4, s. 1080–1106 [cit. 2021-04-13]. Dostupné z DOI: 10.1515/fca-2015-0062.
- [47] HUANG, Huang-Wen a HORNG, Tzyy-Leng. Chapter 1 - Bioheat Transfer and Thermal Heating for Tumor Treatment. In: *Heat Transfer and Fluid Flow in Biological Processes* [online]. Boston: Academic Press, 2015, s. 1–42 [cit. 2021-04-13]. ISBN 978-0-12-408077-5. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-408077-5.00001-8>.

- [48] ANDREOZZI, Assunta et al. Modeling Heat Transfer in Tumors: A Review of Thermal Therapies: A Review of Thermal Therapies. *Annals of Biomedical Engineering*. 2019, roč. 47, č. 3, s. 676–693. ISSN 1573-9686. Dostupné z DOI: 10.1007/s10439-018-02177-x.
- [49] DENG, Zhong-Shan a LIU, Jing. Analytical Solutions to 3-D Bioheat Transfer Problems with or without Phase Change. In: *Heat Transfer Phenomena and Applications* [online]. InTech, 2012, s. 205–242 [cit. 2021-04-13]. ISBN 978-953-51-0815-3. Dostupné z DOI: 10.5772/52963.
- [50] PEARCE, John A. Comparative analysis of mathematical models of cell death and thermal damage processes. *International Journal of Hyperthermia*. 2013, roč. 29, č. 4, s. 262–280. Dostupné z DOI: 10.3109/02656736.2013.786140.
- [51] GARCIA, Paulo et al. A Parametric Study Delineating Irreversible Electroporation from Thermal Damage Based on a Minimally Invasive Intracranial Procedure. *Biomedical engineering online*. 2011, roč. 10, s. 34. Dostupné z DOI: 10.1186/1475-925X-10-34.
- [52] MIKLAVCIC, Damijan, PAVSELJ, Natasa a HART, Francis. Electric Properties of Tissues. In: 2006, sv. 6. ISBN 9780471740360. Dostupné z DOI: 10.1002/9780471740360.ebs0403.
- [53] GRIFFITHS, David J. *Introduction to electrodynamics*. 4th ed. Glenview: Pearson, 2012. ISBN 978-0-321-85686-2.
- [54] HALLIDAY, David, RESNICK, Robert a WALKER, Jearl. *Fyzika: Vysokoškolská učebnice obecné fyziky*. 5th ed. Brno: VUTIUM, 2000. ISBN 80-214-1868-0.
- [55] PÉREZ, Juan J., GONZÁLEZ-SUÁREZ, Ana a BERJANO, Enrique. Numerical analysis of thermal impact of intramyocardial capillary blood flow during radiofrequency cardiac ablation. *International Journal of Hyperthermia*. 2018, roč. 34, č. 3, s. 243–249. Dostupné z DOI: 10.1080/02656736.2017.1336258.
- [56] YANG, Yongji et al. Optimization of Electrode Configuration and Pulse Strength in Irreversible Electroporation for Large Ablation Volumes Without Thermal Damage. *Journal of Engineering and Science in Medical Diagnostics and Therapy*. 2018, roč. 1, s. 021002–6.
- [57] KURATA, Kosaku, NOMURA, Seiji a TAKAMATSU, Hiroshi. Three-dimensional analysis of irreversible electroporation: 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: <https://doi.org/10.1016/j.ijheatmasstransfer.2013.12.065>.

- [58] LONG, G. et al. Histological and Finite Element Analysis of Cell Death Due to Irreversible Electroporation. *Technology in Cancer Research & Treatment*. 2014, roč. 13, č. 6, s. 561–569. Dostupné z DOI: 10.7785/tertexpress.2013.600253. PMID: 24000980.
- [59] KHORASANI, Amir et al. Finite Element Analysis of Tissue Conductivity during High-frequency and Low-voltage Irreversible Electroporation. *Iranian Journal of Medical Physics*. 2017, roč. 14, č. 3, s. 135–140. ISSN 2345-3672. Dostupné z DOI: 10.22038/ijmp.2017.22116.1208.
- [60] MARINO, M. et al. OpenEP: an open-source simulator for electroporation-based tumor treatments. *Scientific Reports*. 2021, roč. 11.
- [61] PERERA-BEL, Enric et al. EView: An electric field visualization web platform for electroporation-based therapies. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2020, roč. 197, s. 105682. ISSN 0169-2607. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2020.105682>.
- [62] MARČAN, Marija et al. Web-based tool for visualization of electric field distribution in deep-seated body structures and planning of electroporation-based treatments. *BioMedical Engineering OnLine*. 2015, roč. 14, S4. Dostupné z DOI: 10.1186/1475-925X-14-S3-S4.
- [63] TURJANSKI, Pablo et al. The Role of pH Fronts in Reversible Electroporation. *PLOS ONE*. 2011, roč. 6, č. 4, s. 1–7. Dostupné z DOI: 10.1371/journal.pone.0017303.
- [64] POTOČNIK, Tjaša, MIKLAVČIČ, Damijan a MAČEK LEBAR, Alenka. Effect of electroporation and recovery medium pH on cell membrane permeabilization, cell survival and gene transfer efficiency in vitro. *Bioelectrochemistry*. 2019, roč. 130, s. 107342. ISSN 1567-5394. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2019.107342>.
- [65] PAVLIN, Mojca et al. Effect of Cell Electroporation on the Conductivity of a Cell Suspension. *Biophysical Journal*. 2005, roč. 88, č. 6, s. 4378–4390. ISSN 0006-3495. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1529/biophysj.104.048975>.

## Seznam symbolů a zkratek

<b>AC IRE</b>	ireverzibilní elektroporace využívající střídavých pulzů (Alternating Current Irreversible Electroporation)
<b>BDF</b>	vzorec zpětné diferenciacce (Backward Differentiation Formula)
<b>CT</b>	počítačová tomografie (Computed Tomography)
<b>DC IRE</b>	ireverzibilní elektroporace využívající stejnosměrných pulzů (Direct Current Irreversible Electroporation)
<b>DNA</b>	deoxyribonukleová kyselina (Deoxyribonucleic Acid)
<b>ECT</b>	elektrochemoterapie (Electrochemotherapy)
<b>EIS</b>	elektrické impedanční spektroskopie (Electrical Impedance Spectroscopy)
<b>EKG</b>	elektrokardiogram (Electrocardiography)
<b>EP</b>	elektroporace (Electroporation)
<b>FEKT</b>	Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií
<b>FNUSA</b>	Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně
<b>HIFU</b>	ablace fokusovaným ultrazvukem (High Intensity Focus Ablation)
<b>H-FIRE</b>	vysokofrekvenční ireverzibilní elektroporace (High-Frequency Irreversible Electroporation)
<b>ICRC</b>	Mezinárodní centrum klinického výzkumu (International Clinical Research Centre)
<b>IRE</b>	ireverzibilní neboli nevratná elektroporace (Irreversible Electroporation)
<b>LITT</b>	laserová intersticiální ablace (Laser Interstitial Thermal Therapy)
<b>MHP</b>	metoda hraničních prvků (BEM - Boundary Element Method)
<b>MKP</b>	metoda konečných prvků (FEM - Finite Element Method)
<b>MRI</b>	magnetická rezonance (Magnetic Resonance)
<b>MWA</b>	mikrovlnná ablace (Microwave Ablation)

<b>nsPEF</b>	nanosekundové pulzní elektrické pole (Nanosecond Pulsed Electric Field)
<b>PEF</b>	pulzní elektrické pole (Pulsed Electric Field)
<b>PFA</b>	ablace pulzním elektrickým polem (Pulsed Field Ablation)
<b>RE</b>	reverzibilní neboli vratná elektroporace (Reversible Electroporation)
<b>RFA</b>	radiofrekvenční ablace (Radiofrequency ablation)
<b>RMS</b>	efektivní hodnota (Root Mean Square)
<b>TID</b>	termální izoeffektní dávka (thermal isoeffective dose)
<b>TMP</b>	transmembránový potenciál (Transmembrane Potential)
<b>VUT</b>	Vysoké učení technické
<b>VÚVEL</b>	Výzkumný ústav veterinárního lékařství
<b>A</b>	vektorový potenciál magnetického pole
<i>A</i>	faktor frekvence, [ $s^{-1}$ ]
<i>a</i>	velikost domény modelu, [mm]
<b>B</b>	vektor magnetické indukce, [T]
<i>c</i>	rychlost elektromagnetických vln ve vakuu, [ $m \cdot s^{-1}$ ]
<i>c<sub>t</sub></i>	měrná tepelná kapacita krve, [ $J \cdot kg^{-1} \cdot K^{-1}$ ]
<i>c<sub>t</sub></i>	měrná tepelná kapacita tkáně, [ $J \cdot kg^{-1} \cdot K^{-1}$ ]
<b>D</b>	elektrická indukce, [ $C \cdot m^{-2}$ ]
<b>E</b>	vektor intenzity elektrického pole, [ $V \cdot m^{-1}$ ]
<i>E<sub>a</sub></i>	aktivační energetická bariéra, [ $J \cdot mol^{-1}$ ]
<b>H</b>	intenzita magnetického pole, [ $A \cdot m^{-1}$ ]
<i>h<sub>b</sub></i>	výška krve v modelu, [mm]
<i>h<sub>l</sub></i>	hloubka léze, [mm]
<i>h<sub>t</sub></i>	výška tkáně v modelu, [mm]



$I_{\text{ef}}$	efektivní hodnota proudu, [A]
$i(t)$	okamžitá hodnota proudu v čase, $t$ [A]
$\mathbf{J}$	vektor proudové hustoty, [ $\text{A}\cdot\text{m}^{-2}$ ]
$\mathbf{J}_{\text{Max}}$	proudová hustota Maxwellova proudu, [ $\text{A}\cdot\text{m}^{-2}$ ]
$\mathbf{J}_{\text{pol}}$	proudová hustota polarizačního proudu, [ $\text{A}\cdot\text{m}^{-2}$ ]
$\mathbf{J}_{\text{vaz}}$	proudová hustota vázaných nosičů náboje, [ $\text{A}\cdot\text{m}^{-2}$ ]
$\mathbf{J}_{\text{vol}}$	proudová hustota volných nosičů náboje, [ $\text{A}\cdot\text{m}^{-2}$ ]
$k$	tepelná vodivost, [ $\text{W}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ ]
$k_0$	tepelná vodivost při teplotě $T_0$ , [ $\text{W}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ ]
$k_t$	tepelná vodivost tkáně, [ $\text{W}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ ]
$k(T)$	tepelná vodivost závislá na teplotě, [ $\text{W}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ ]
$\mathbf{P}$	elektrická polarizace, [ $\text{C}\cdot\text{m}^{-2}$ ]
$P$	elektrický výkon, [W]
$P$	počet pulzů, [–]
$p_e$	měrný elektrický výkon, [ $\text{W}\cdot\text{m}^{-3}$ ]
$q$	elektrický náboj, [C]
$q_{\text{ext}}$	měrné teplo na jednotku objemu v důsledku externě aplikovaného prostorového ohřevu, [ $\text{W}\cdot\text{m}^{-3}$ ]
$q_{\text{met}}$	měrné teplo generované metabolismem na jednotku objemu tkáně, [ $\text{W}\cdot\text{m}^{-3}$ ]
$R$	univerzální plynová konstanta, [ $\text{J}/(\text{mol}\cdot\text{K})$ ]
$s$	střída periody signálu, [–]
$t$	čas ablačního procesu, [s]
$t_1$	doba trvání pulzu, [s]
$t_2$	doba mezery mezi pulzy, [s]
$T$	teplota tkáně, [ $^{\circ}\text{C}$ ]

$T_b$	teplota krve v tepnách zásobující tkáň, [°C]
$v_b$	rychlost průtoku krve, [m·s <sup>-1</sup> ]
$v_1$	objem léze, [cm <sup>3</sup> ]
$W$	elektrická práce, [W·s]
$W_c$	celková energie, [J]
$y_e$	vzdálenost mezi elektrodami, [mm]
$z_e$	hloubka zatlačení katetru do tkáně, [mm]
$\gamma$	úhel natočení katetru vůči tkáni ve směru osy Y, [°]
$\Delta\sigma_0$	pokles elektrické vodivosti tkáně při zvýšení teploty, [°]
$\Delta k_0$	přírůstek tepelné vodivosti při zvýšení teploty, [W·m <sup>-1</sup> ·K <sup>-1</sup> ]
$\varepsilon$	permitivita, [F·m <sup>-1</sup> ]
$\varepsilon_r$	relativní permitivita materiálu, [-]
$\varepsilon_0$	permitivita vakua, [F·m <sup>-1</sup> ]
$\mu$	permeabilita, [H·m <sup>-1</sup> ]
$\mu_r$	relativní permeabilita materiálu, [H·m <sup>-1</sup> ]
$\mu_0$	permeabilita vakua, [H·m <sup>-1</sup> ]
$\rho$	hustota elektrického náboje [C·m <sup>-3</sup> ]
$\rho$	hustota materiálu, [kg·m <sup>-3</sup> ]
$\rho_b$	hustota krve, [kg·m <sup>-3</sup> ]
$\rho_t$	hustota tkáně, [kg·m <sup>-3</sup> ]
$\rho_{vol}$	hustota volných nosičů náboje, [C·m <sup>-2</sup> ]
$\sigma$	elektrická vodivost, [A·m <sup>-1</sup> ]
$\sigma_0$	elektrická vodivost tkáně při teplotě $T_0$ , [A·m <sup>-1</sup> ]
$\sigma(T)$	elektrická vodivost závislá na teplotě, [A·m <sup>-1</sup> ]
$\tau_{pm}$	doba nabíjení plazmatické membrány buňky, [s]

$\varphi$	skalární potenciál elektrického pole
$\mathcal{X}$	souřadnice systému, ve kterém probíhá analýza
$\Omega$	analyzovaná oblast v prostoru
$\Omega(t)$	míra odumření tkáně, někdy také nazvaný integrál poškození, [–]
$\omega_{\mathbf{b}}$	perfuze krve tkáně, [ $\text{s}^{-1}$ ]
$\omega_{\mathbf{b},0}$	perfuze krve tkáně při teplotě $T_0$ , [ $\text{s}^{-1}$ ]