



Ústav výkonové elektrotechniky a elektroniky

Simulace fyzikálních účinků el. pole při elektroterapii tkáně

Ing. Veronika Novotná, Ph.D.

Bc. Roman Kafka

28. 5. 2021, Zaječí

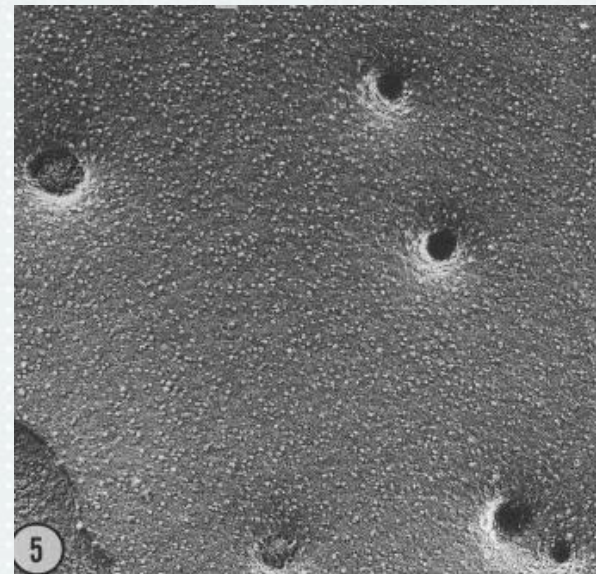
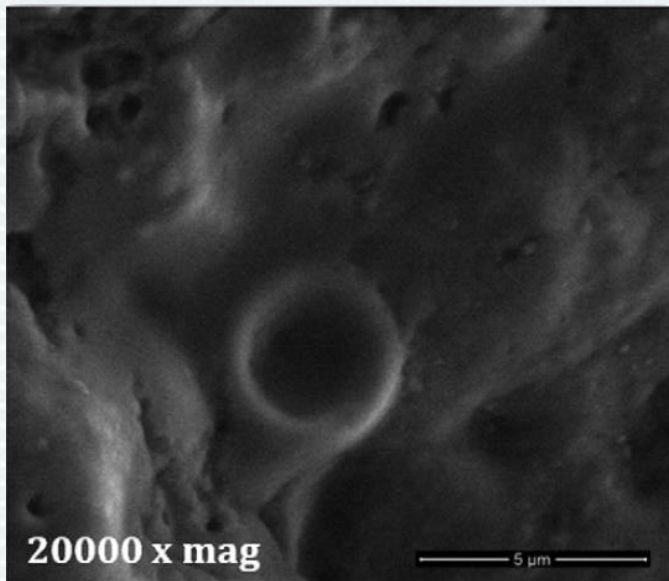
Obsah

- Princip a typy elektroporace
- Simulace elektroporace
- Závěry
- Diskuze

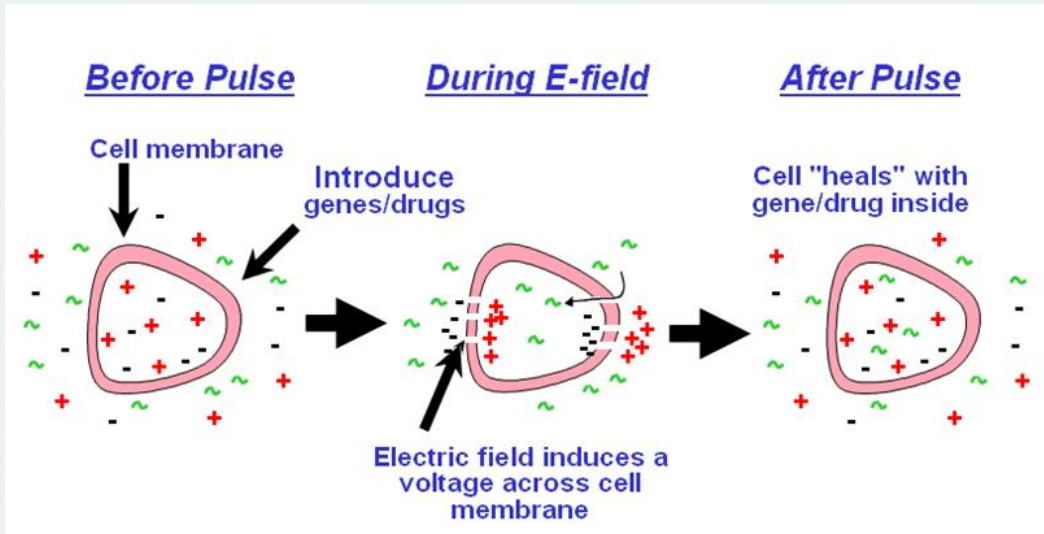


Co je to elektroporace?

- Zvýšení propustnosti buněčných membrán po aplikaci krátkého vysokonapěťového pulzu
- Porušení homeostázy a případná smrt buňky



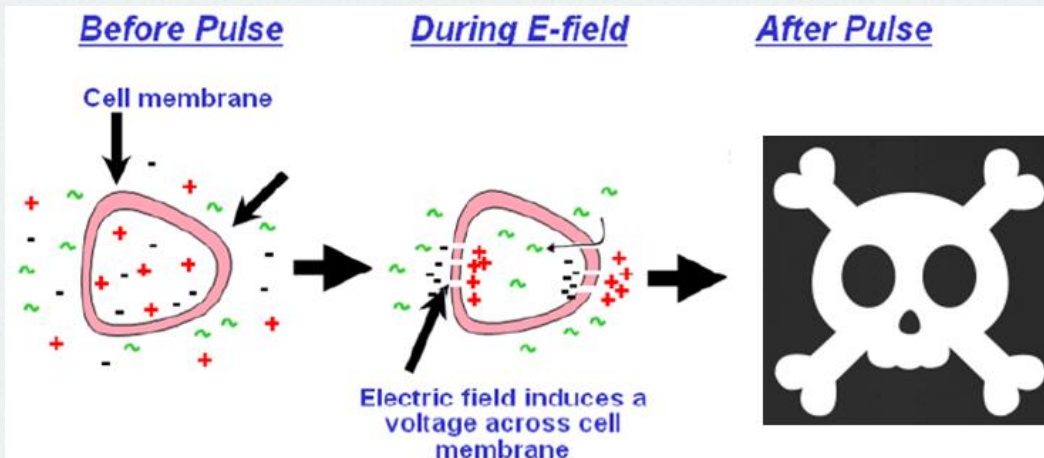
Reverzibilní elektroporace



- Dočasné póry
- Zavádění léků, proteinů, barev atd. do buněk

$$\left| \vec{E}_{rev} \right| \leq \left| \vec{E} \right| \leq \left| \vec{E}_{irrev} \right|$$

Ireverzibilní elektroporace



- Trvalé póry
- Sterilace, buněčná ablace

$$\left| \vec{E}_{irrev} \right| \leq \left| \vec{E} \right| \leq \left| \vec{E}_{therm} \right|$$

Buněčná ablace

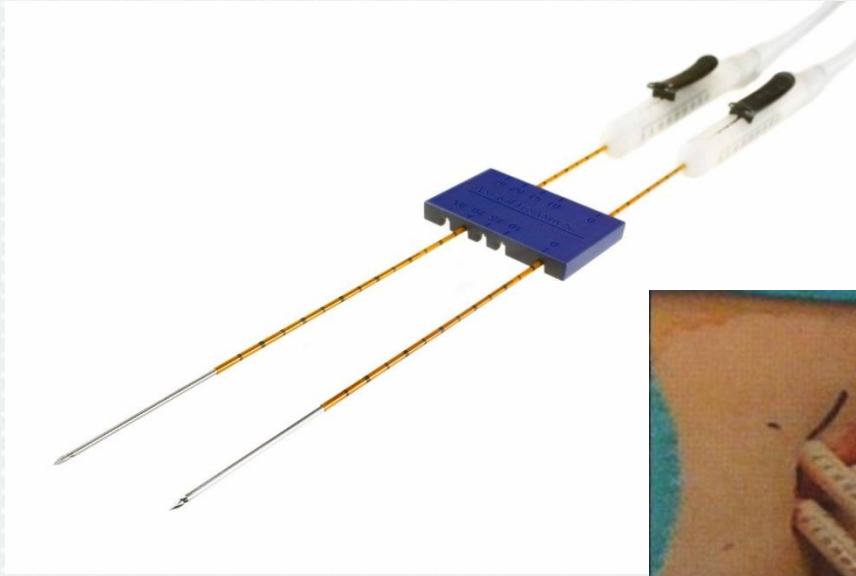
Ireverzibilní elektroporace

- Netermální, minimálně invazivní
- Cílené odstranění tkáně
- Bez zánětu, imunoreakce, fibrózy
- Kratší délka zákroku
- Minimální teplotní rozptyl
- Chladicí efekt krve
- Regenerace tkáně

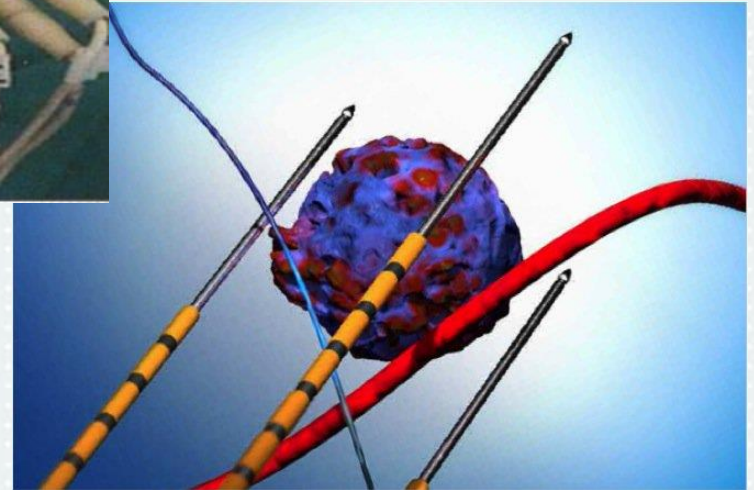
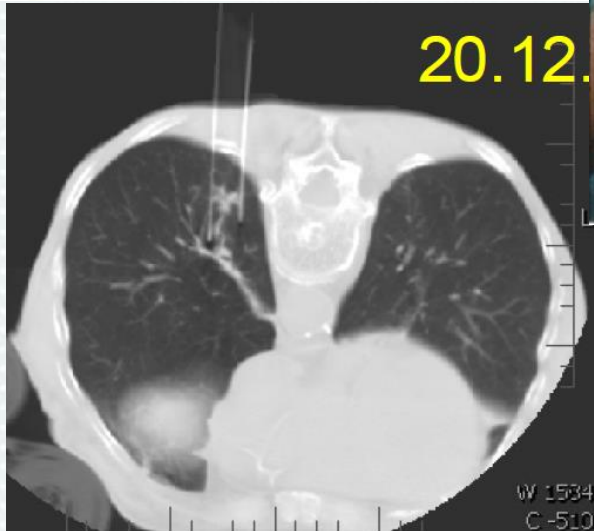
Radiofrekvenční ablace

- Standard
- Termální
- Vysoká frekvence 460 – 1000 kHz
- Neselektivní ablace
- Menší ložiska
- Proliferace

Aplikace pulzů

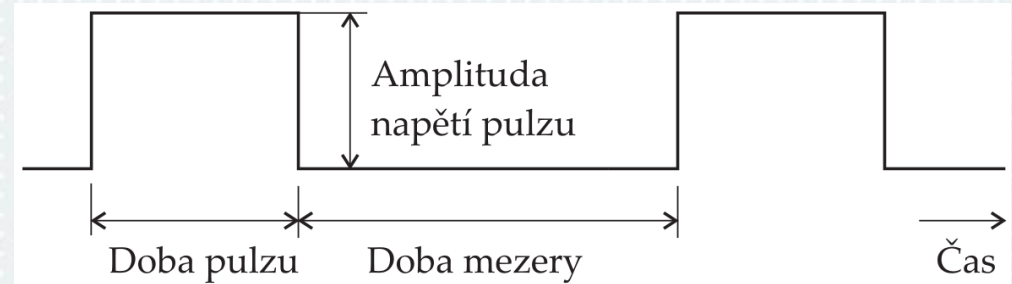


- 1.5 kV – 3 kV
- 90 pulzů
- 100 μ s
- 1s mezi pulzy



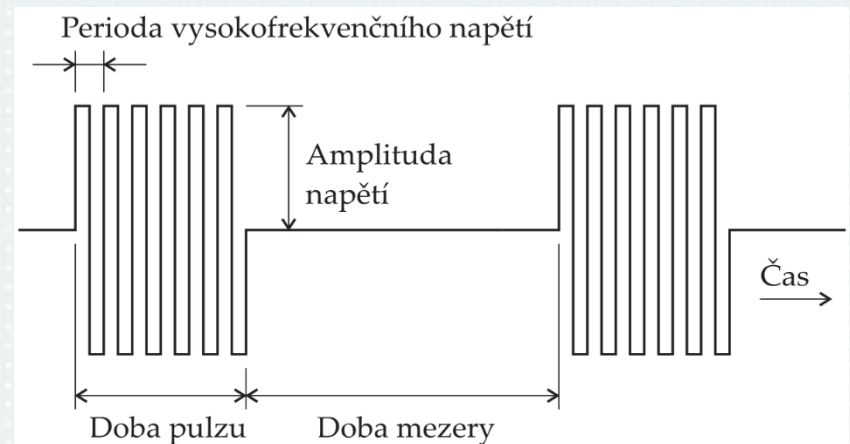
VN zdroj stejnosměrných pulzů

- Výstupní napětí až 5000 V
- Výstupní proud až 100 A
- Až 3 elektrody
- Doba pulzu 20 – 150 μs
- Doba mezery 0,2 – 2 s
- Ideální pro experimentální účely
- Vysoká bezpečnost díky několikanásobnému oddělení

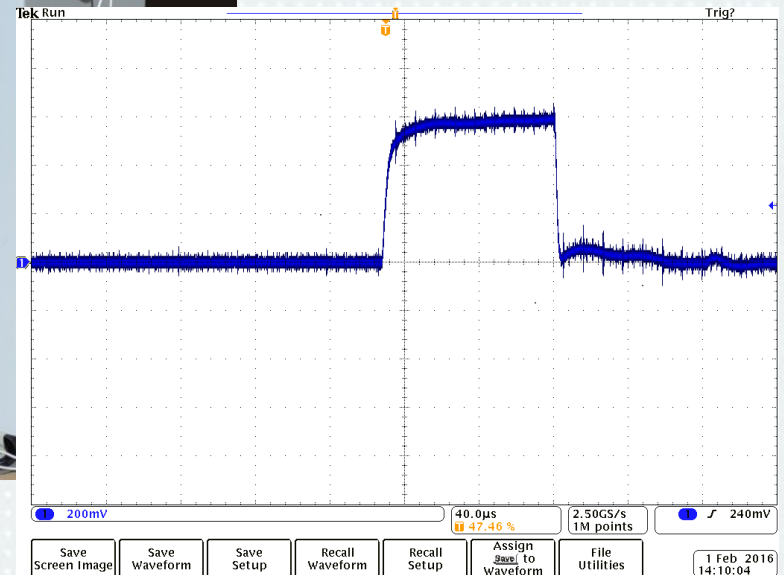


VN zdroj střídavých pulzů (H-FIRE)

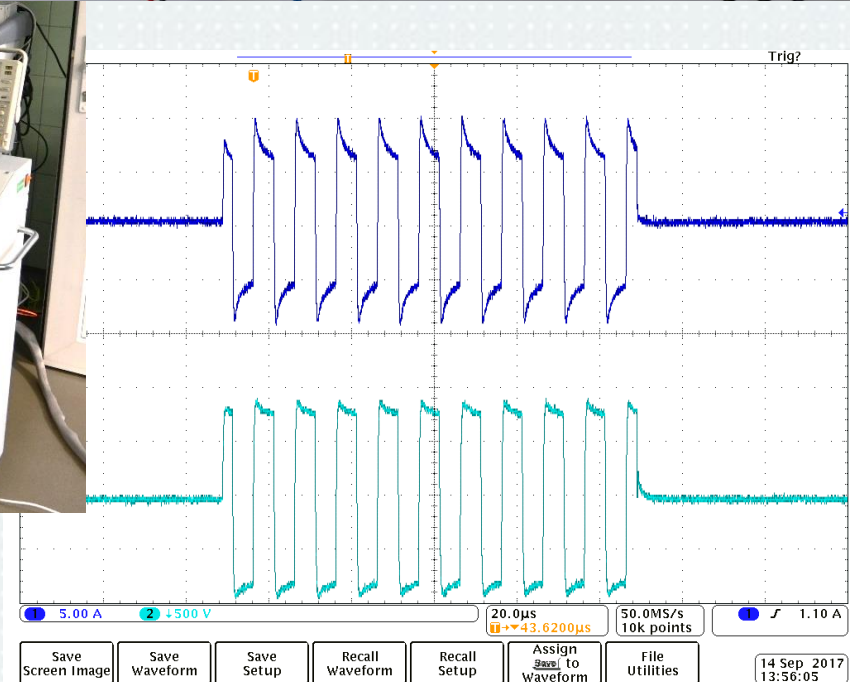
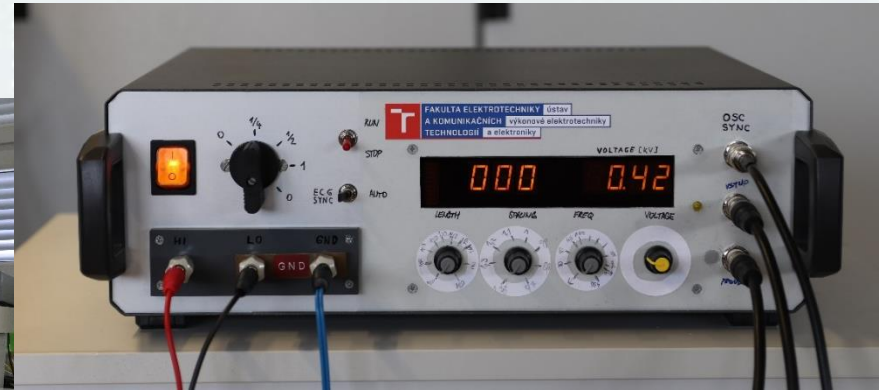
- Frekvence: 90 – 440 kHz
- Max. proud: 12 A
- Max. napětí: 1500 V
- Délka pulzu: 40 – 120 μs
- Vzdálenost mezi pulzy: 1,5 – 0,45 s
- Nezpůsobuje téměř žádné kontrakce



VN zdroj stejnosměrných pulzů



VN zdroj střídavých pulzů



Simulace účinků el. pole při elektroporaci

Analýza elektrického pole

$$\nabla \cdot (\sigma \nabla \varphi)$$

Intenzita elektrického pole

$$\mathbf{J} = \sigma \mathbf{E}$$

Proudová hustota

$$p_e = \frac{dP}{dV} = \frac{J^2}{\sigma}$$

Jouleovy měrné objemové ztráty

Pennesova rovnice přenosu tepla v tkáni

$$\rho_t c_t \frac{\partial T_t}{\partial t} = \nabla \cdot (k \nabla T_t) - \rho_b \omega_b c_b (T_t - T_b) + q_m + p_e$$

$$\rho_t c_t \frac{\partial T_t}{\partial t} \quad \text{akumulované teplo}$$

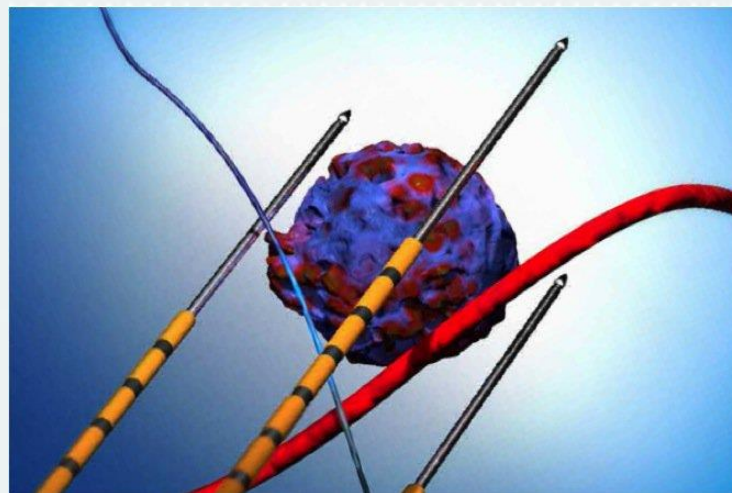
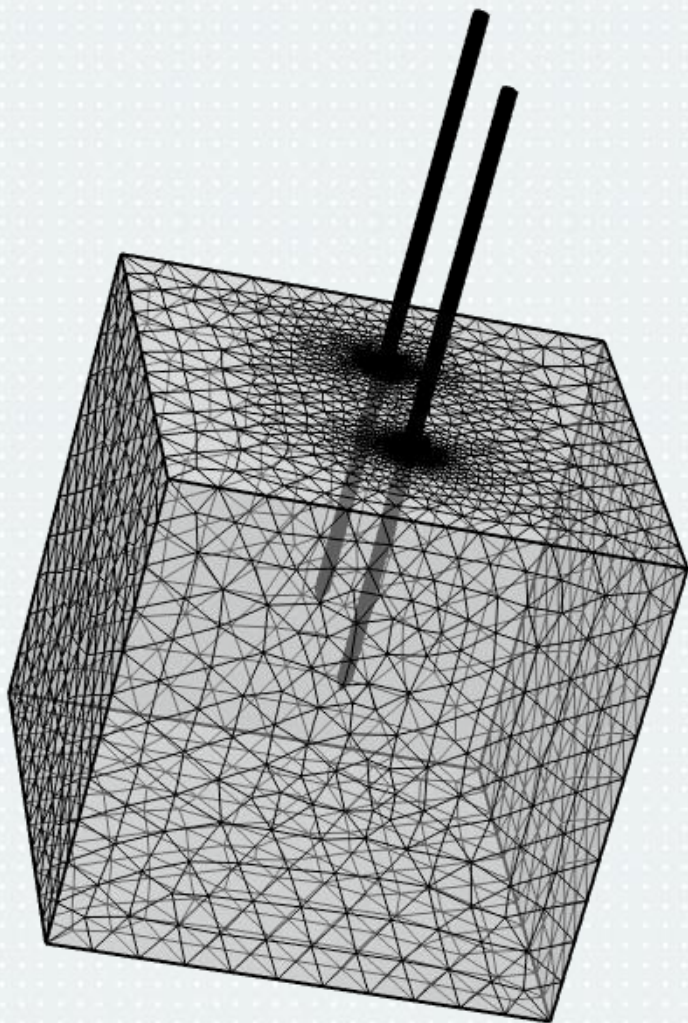
$$\nabla \cdot (k \nabla T_t) \quad \text{vedení tepla v těle teplotním gradientem}$$

$$\rho_b \omega_b c_b (T_t - T_b) \quad \text{vedení tepla mezi tkání a perfuzí krve v kapilárách}$$

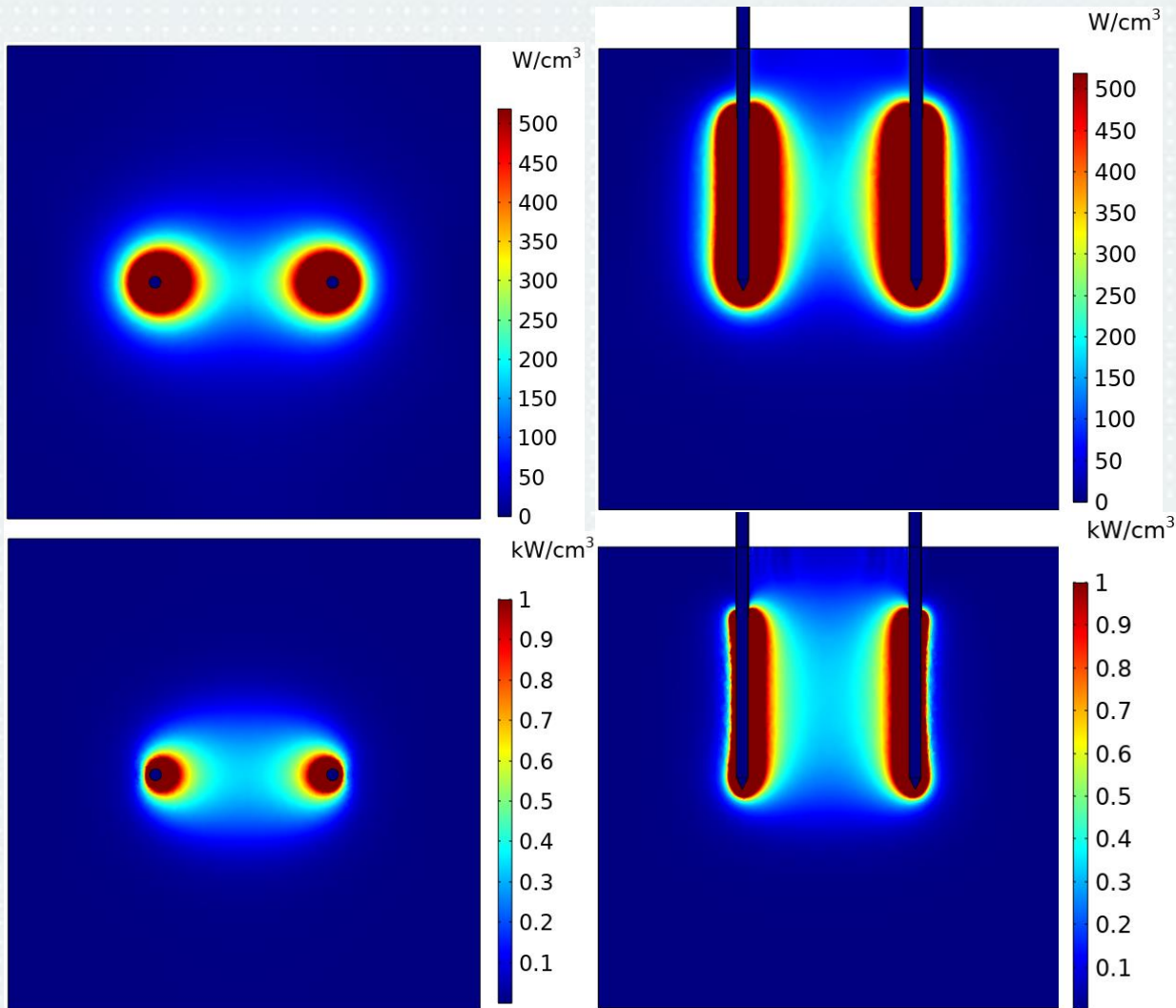
$$q_m \quad \text{metabolické teplo}$$

$$p_e \quad \text{teplo způsobené elektroporací}$$

Simulace elektroporace jehlovými elektrodami



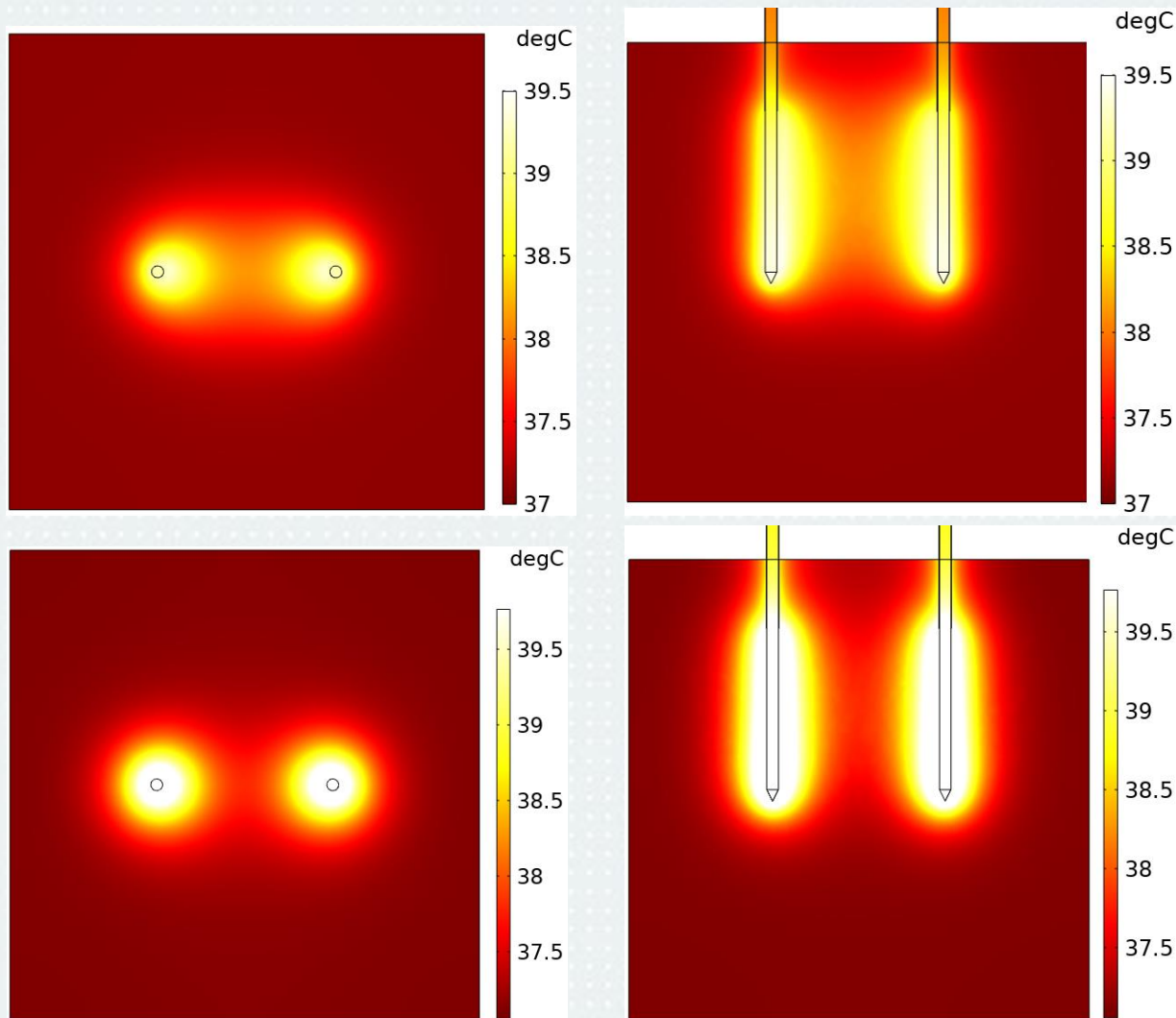
Simulace elektroporace jehlovými elektrodami



- Rozložení Jouleových ztrát pro případ vodivosti **nezávislé** na intenzitě el. pole.

- Rozložení Jouleových ztrát pro případ vodivosti **závislé** na intenzitě el. pole.

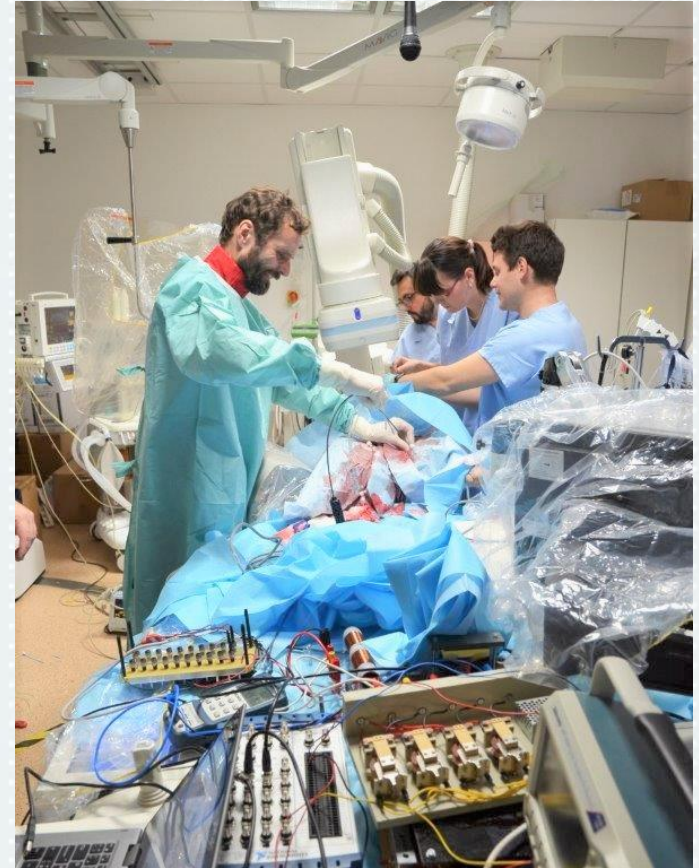
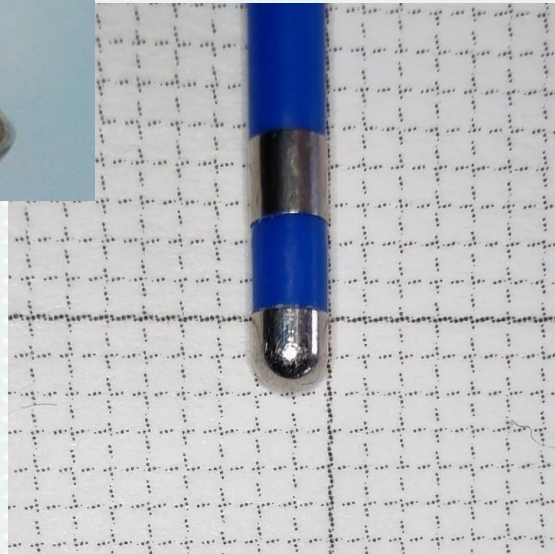
Simulace elektroporace jehlovými elektrodami



- Rozložení teploty po 50s pro případ vodivosti **nezávislé** na intenzitě el. pole.

- Rozložení teploty po 50s pro případ vodivosti **závislé** na intenzitě el. pole.

Simulace elektroporace endokardiálním katetrem



Simulace elektroporace endokardiálním katetrem

▼ Element Size Parameters

Maximum element size:

0.3 cm

Minimum element size:

0.0041 cm

Maximum element growth rate:

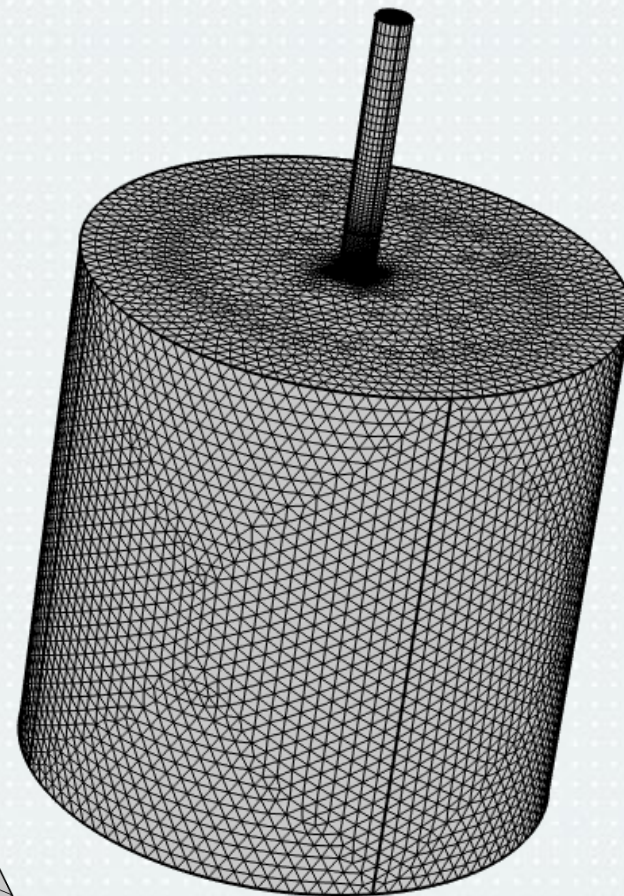
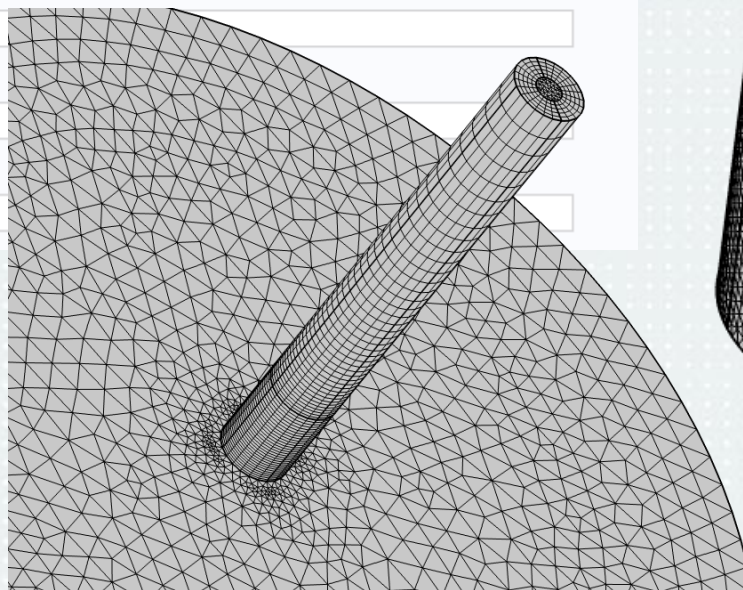
1.1

Curvature factor:

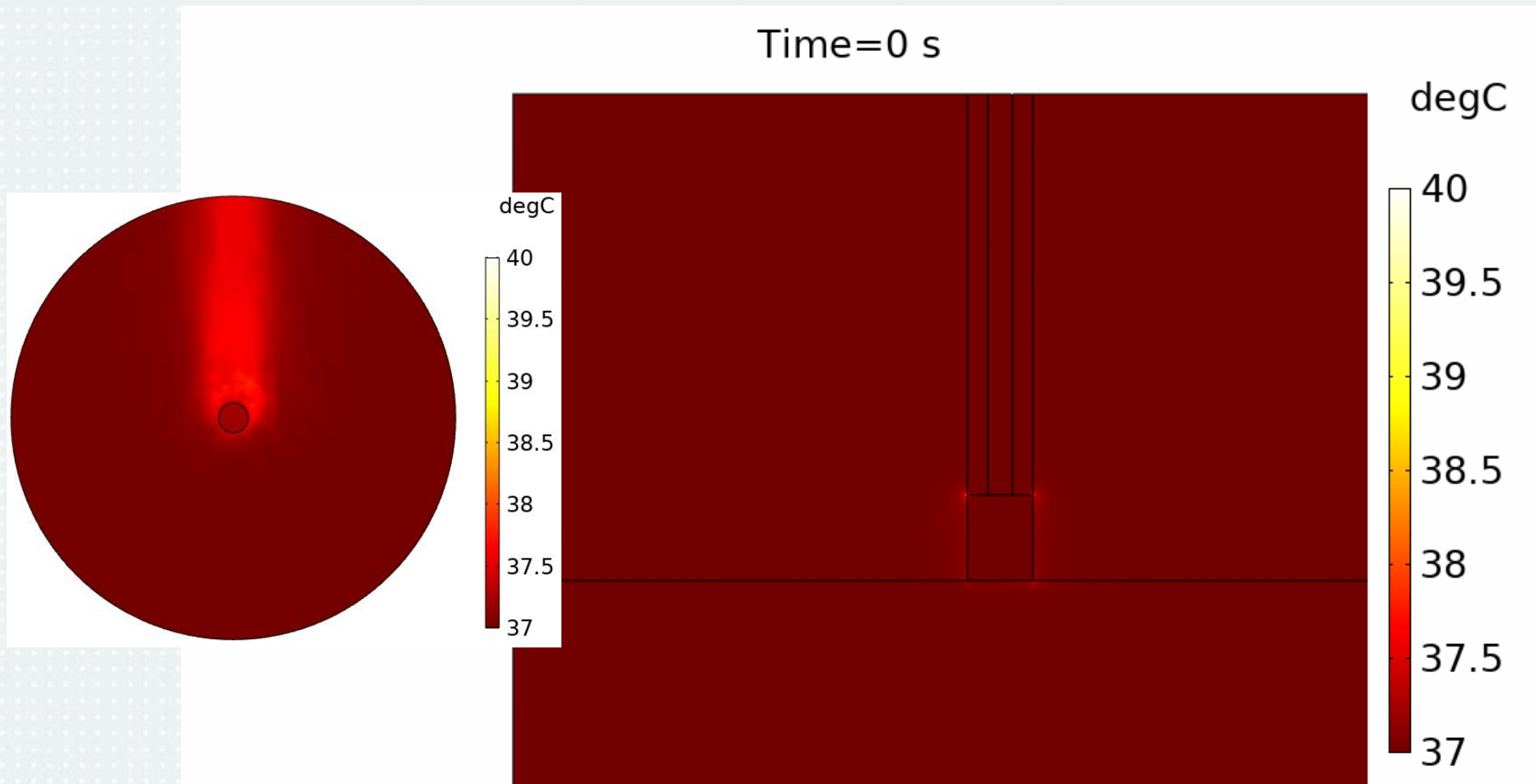
0.4

Resolution of narrow regions:

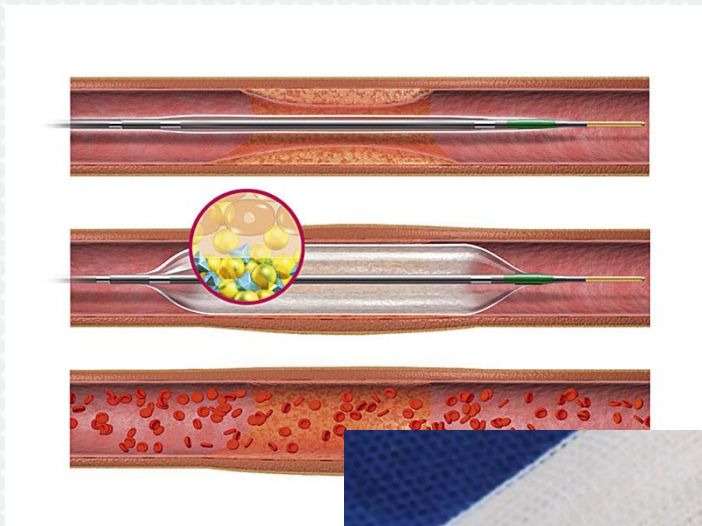
0.9



Simulace elektroporace endokardiálním katetrem

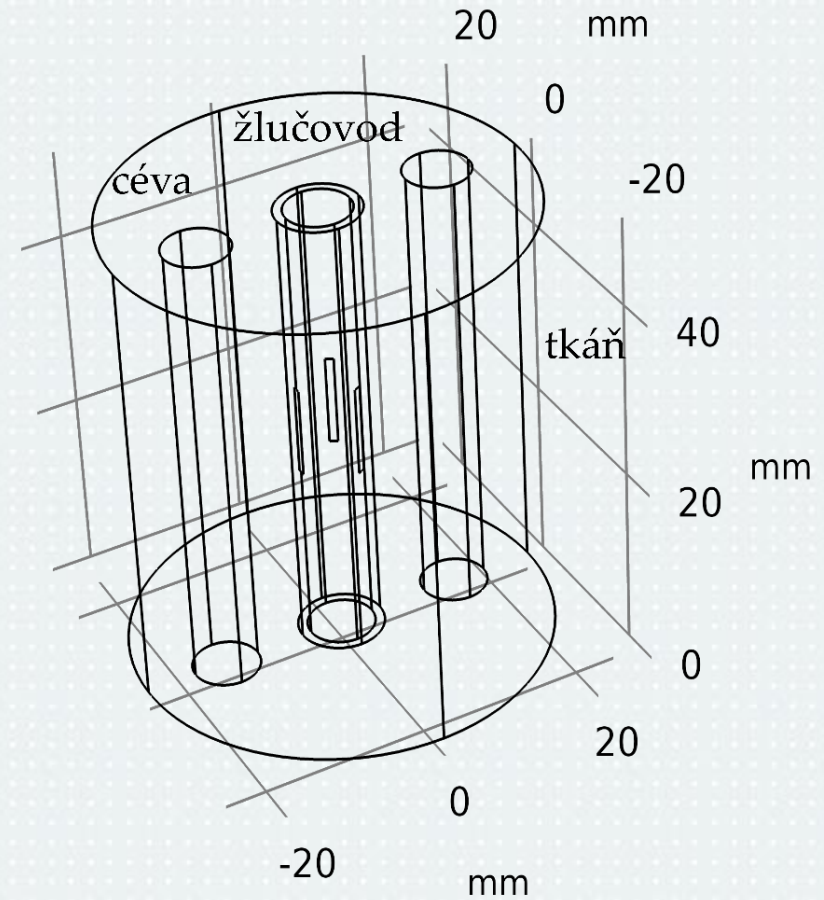


Simulace elektroporace balónkovým katetrem



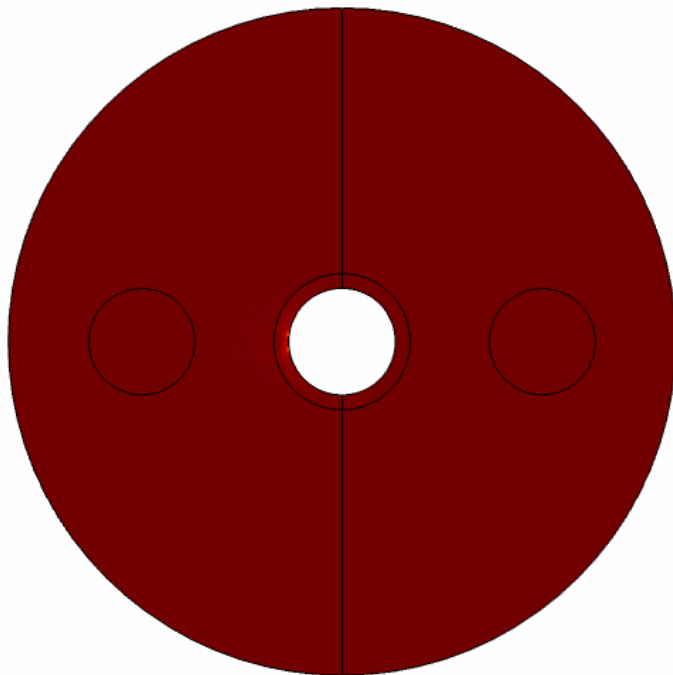
Simulace elektroporace balónkovým katetrem

Parametr	Symbol	Hodnota	Jednotka
Velikost ocelové elektrody	d	1×10	mm
Výška segmentu jaterní tkáně	D_t	5	cm
Hustota jaterní tkáně	ρ_t	1079	$\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$
Tepelná vodivost tkáně a krve	k	0,52	$\text{W} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$
Měrná tepelná kapacita tkáně	c_t	3540	$\text{J} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$
Elektrická vodivost tkáně	σ_t	0,0221	$\text{S} \cdot \text{m}^{-1}$
Relativní permitivita tkáně a krve	ϵ_t	1	-
Hustota krve	ρ_b	1060	$\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$
Elektrická vodivost krve	σ_t	0,66	$\text{S} \cdot \text{m}^{-1}$
Měrná tepelná kapacita tkáně	c_t	3617	$\text{J} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$
Tepelná vodivost žlučovodu	k	0,58	$\text{W} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$
Měrná tepelná kapacita žlučovodu	c_t	3500	$\text{J} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$
Elektrická vodivost žlučovodu	σ_t	1,4	$\text{S} \cdot \text{m}^{-1}$
Relativní permitivita žlučovodu	ϵ_t	120	-
Hustota krve	ρ_b	1050	$\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$
Průtok krve v cévě	v_b	23	$\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$
Počáteční teplota	T_0	37	$^{\circ}\text{C}$
Perfúze krve na jednotku objemu	ω_b	10	$\text{kg} \cdot \text{m}^{-3} \cdot \text{s}^{-1}$
Měrné objemové metabolické teplo	q_m	9930	$\text{W} \cdot \text{m}^{-3}$
Délka pulzu	T_p	100	μs
Počet pulzů	N_p	270	-
Napětí pulzů	U_p	1500	V



Simulace elektroporace balónkovým katetrem

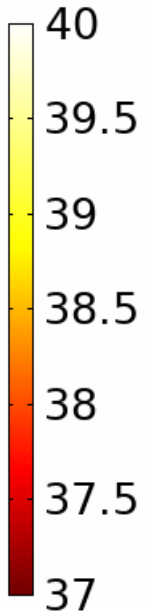
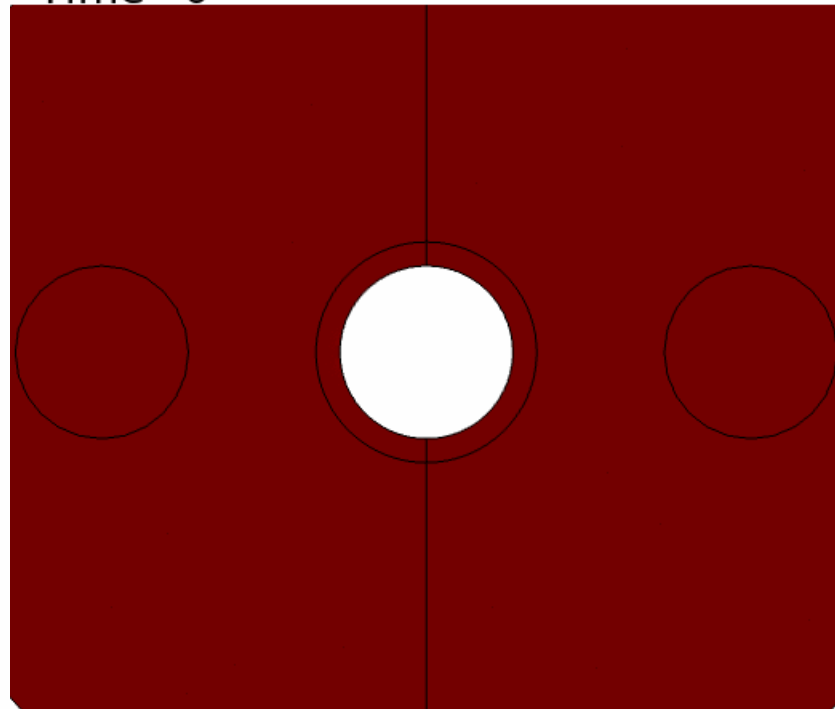
Time=0



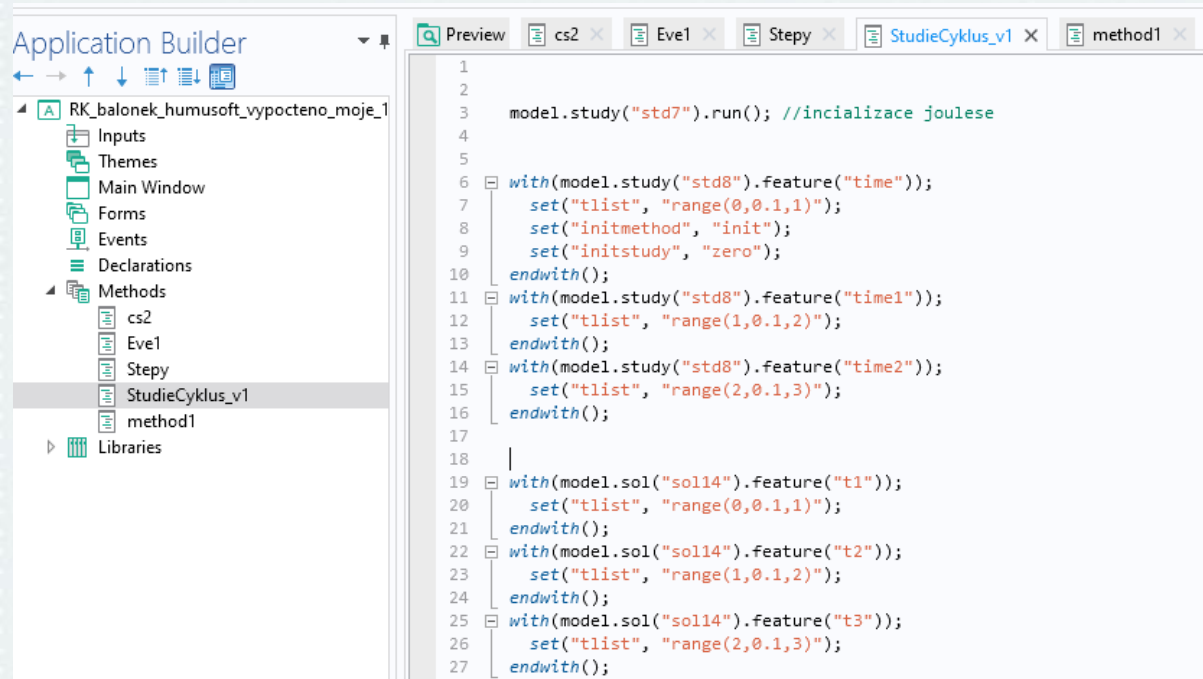
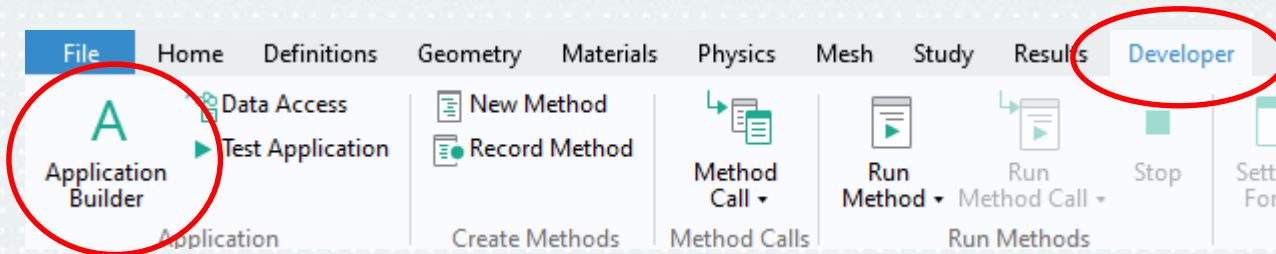
degC



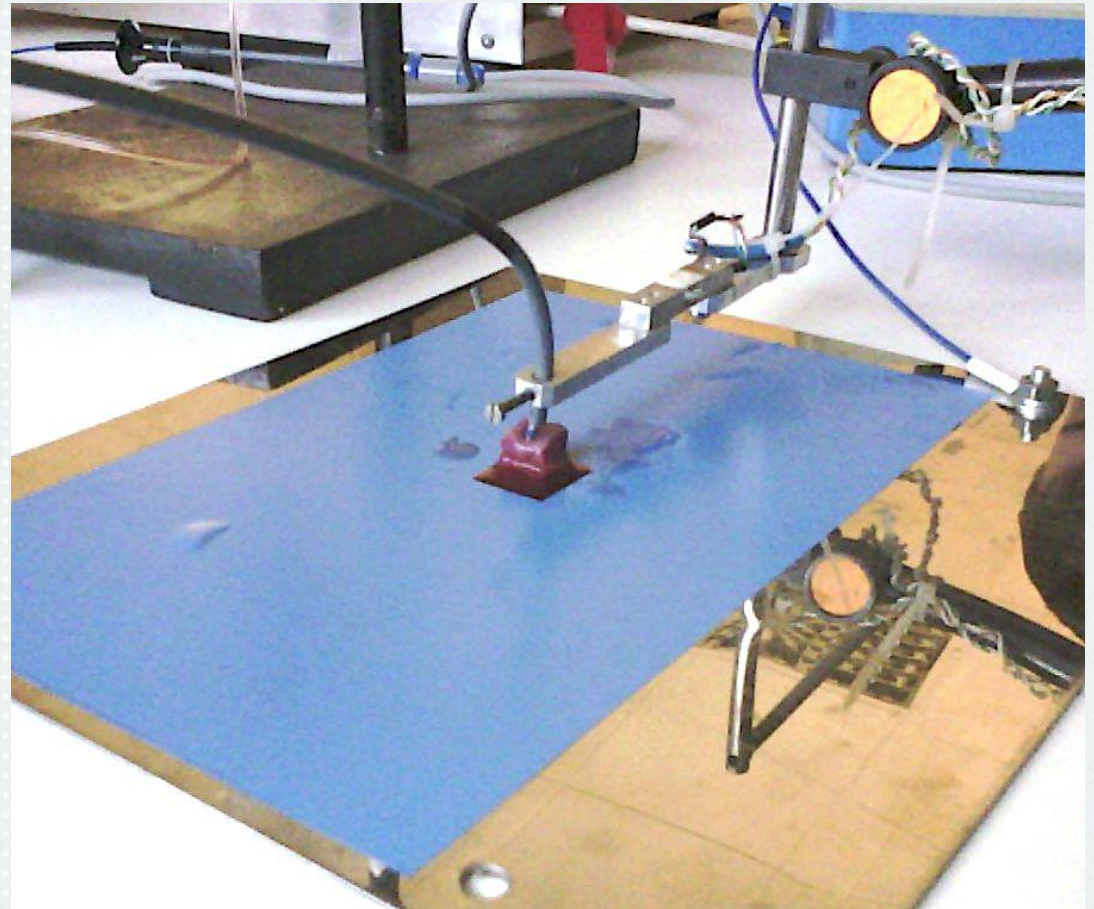
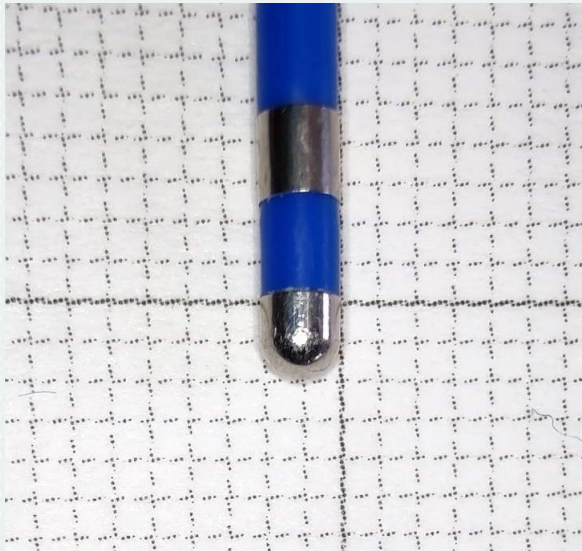
Time=0



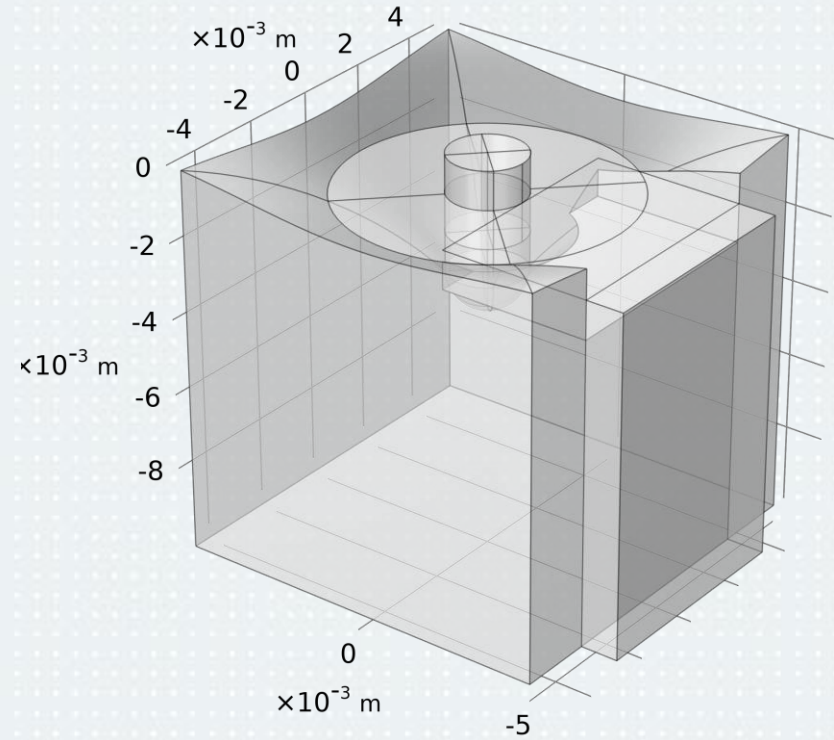
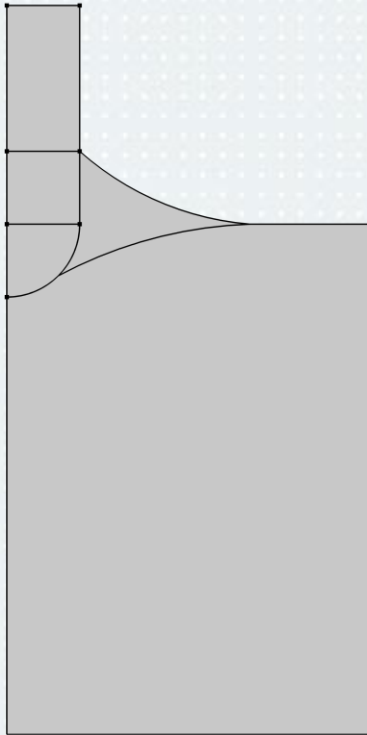
Simulace elektroporace balónkovým katetrem



Provedený experiment



Vytvořené modely



Využití nástroje pro výpočet

- Rozložení intenzity elektrického pole

$$\nabla \times \mathbf{E} = 0 \rightarrow \mathbf{E} = -\nabla \varphi$$

- Zákon zachování elektrického náboje

$$\nabla \cdot \mathbf{J} = -\frac{\partial \rho}{\partial t}$$

- Ohmův zákon v diferenciálním tvaru

$$\mathbf{J} = \sigma \mathbf{E}$$

- Jouleovy měrné objemové ztráty

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

Využití nástroje pro výpočet

- Pennesova rovnice přenosu tepla v tkáni

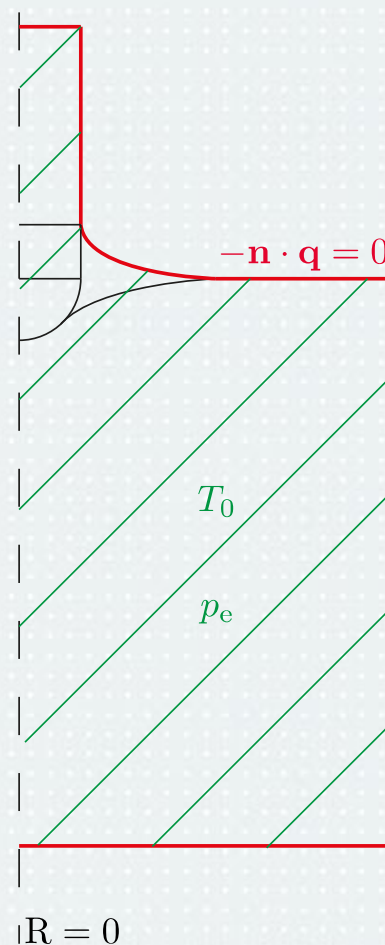
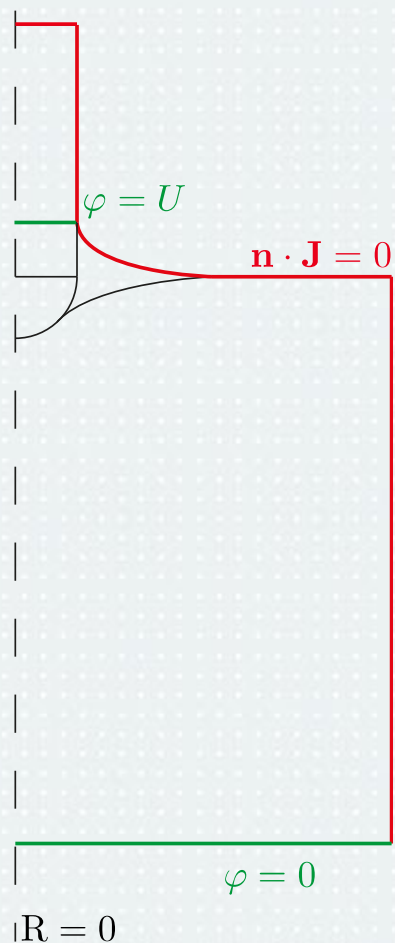
$$\rho_t c_t \frac{\partial T(t)}{\partial t} = \nabla \cdot k_t \nabla [T(t)] + \rho_b c_b \omega_b [T_b - T(t)] \\ + q_{\text{met}}(t) + q_{\text{ext}}(t)$$

- Zjednodušený tvar pro výpočet

$$\rho_t c_t \frac{\partial T(t)}{\partial t} = \nabla \cdot k_t \nabla [T(t)] + p_e(t)$$

Využití nástroje pro výpočet

- Okrajové podmínky



- ▼ Electric Currents (ec)
 - ▢ Current Conservation 1
 - ▢ Electric Insulation 1
 - ▢ Initial Values 1
 - ▢ Electric Potential 1
 - ▢ Ground 1
- ▼ Bioheat Transfer (ht)
 - ▶ ▢ Biological Tissue 1
 - ▢ Initial Values 1
 - ▢ Thermal Insulation 1
 - ▢ Blood
 - ▢ Electrode
 - ▢ Isolation
 - ▢ Heat Source 1
- ▼ Events (ev)
 - ▢ Discrete States 1
 - ▢ Explicit Event 1
 - ▢ Explicit Event 2

▼ **Heat Source**

General source

Q_0

W/m³

▼ **Discrete States**

$u(t_0) = u_0$

Name	Initial value (u0)	Description
OnOff	1	
	0	

▼ **Event Timings**

Start of event:
 t_i s

Period of event:
 T s

Use consistent initialization

▼ **Reinitialization**

Variable	Expression
OnOff	1
	0

▼ **Event Timings**

Start of event:
 t_i s

Period of event:
 T s

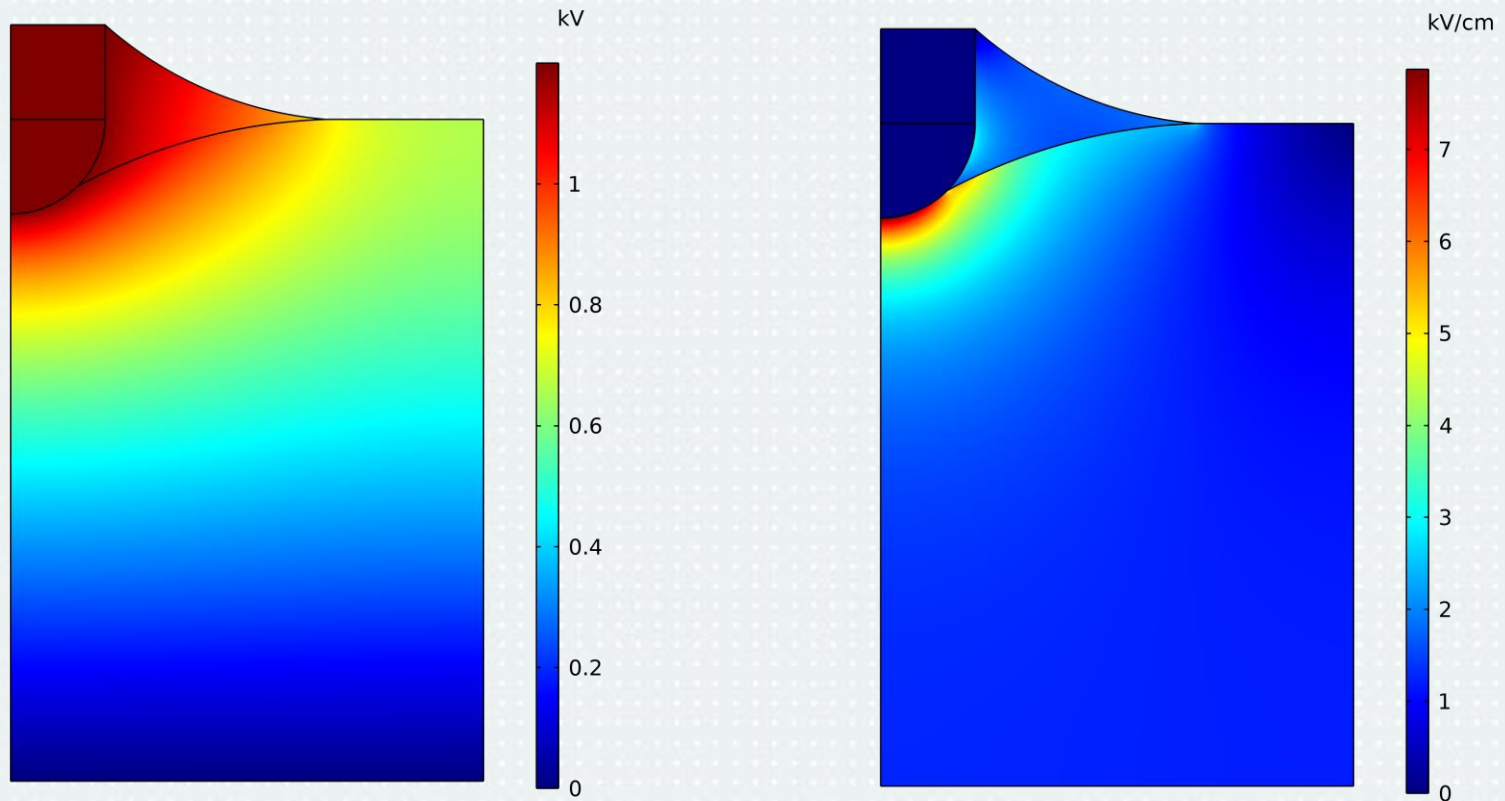
Use consistent initialization

▼ **Reinitialization**

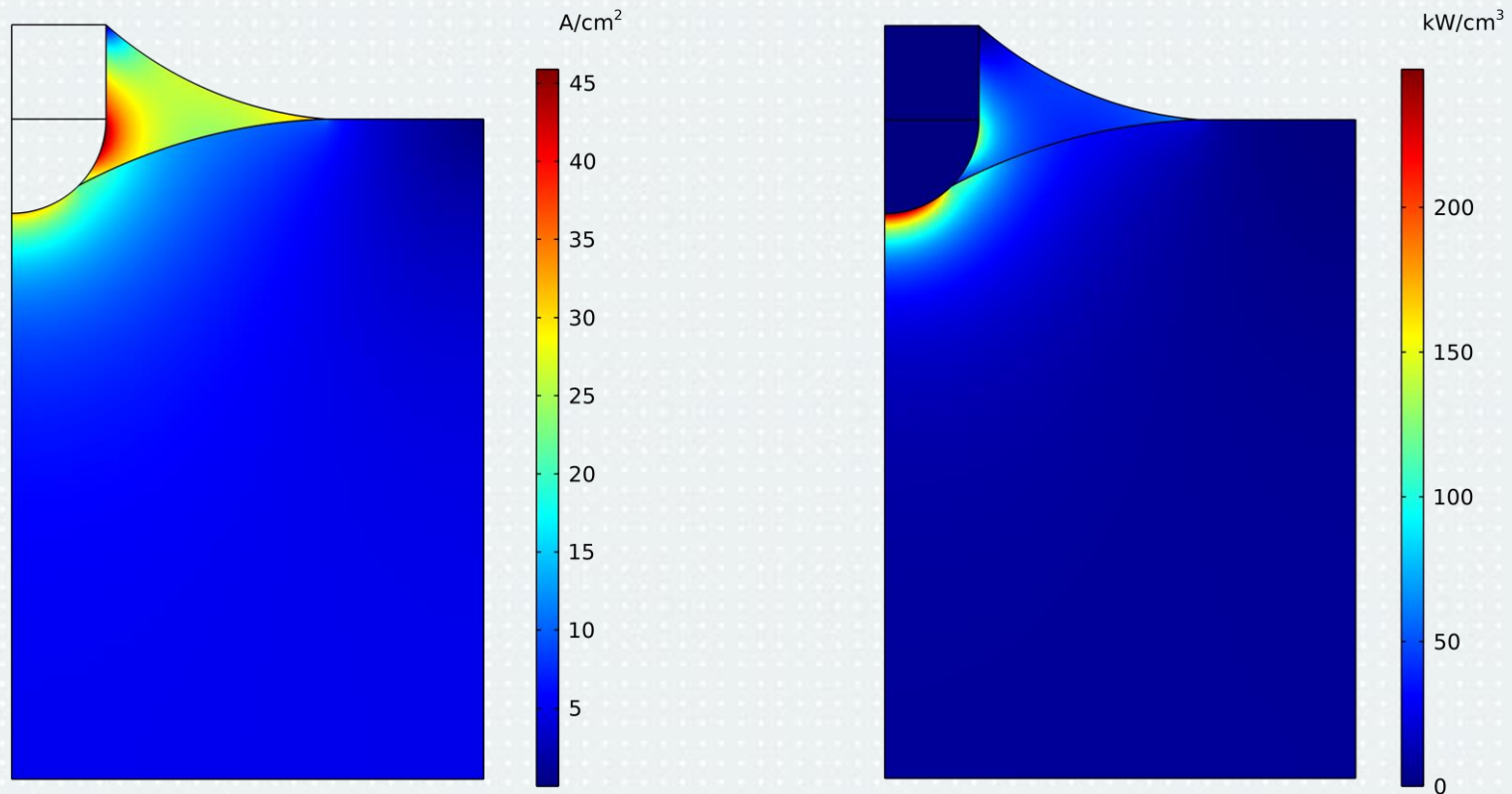
Variable	Expression
OnOff	0
	0



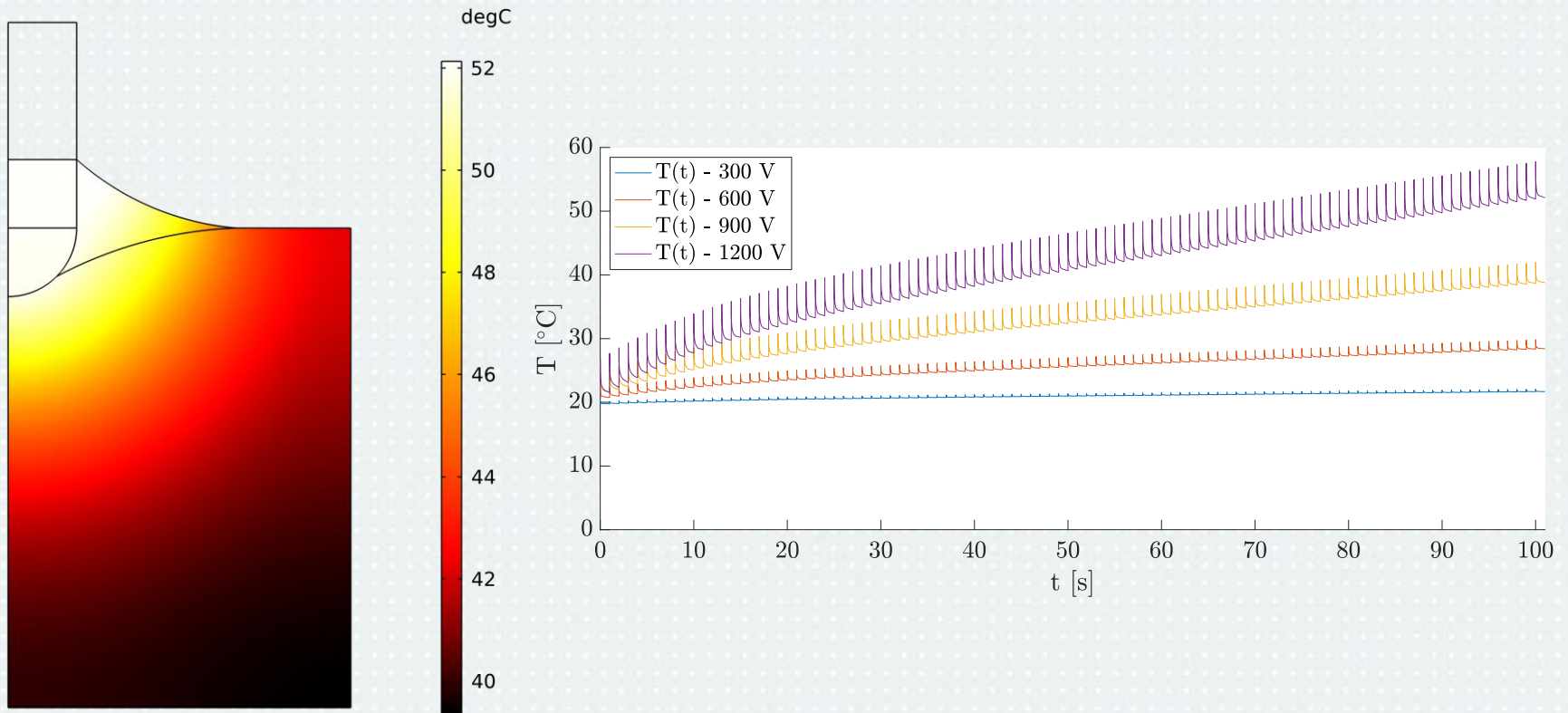
Výsledky



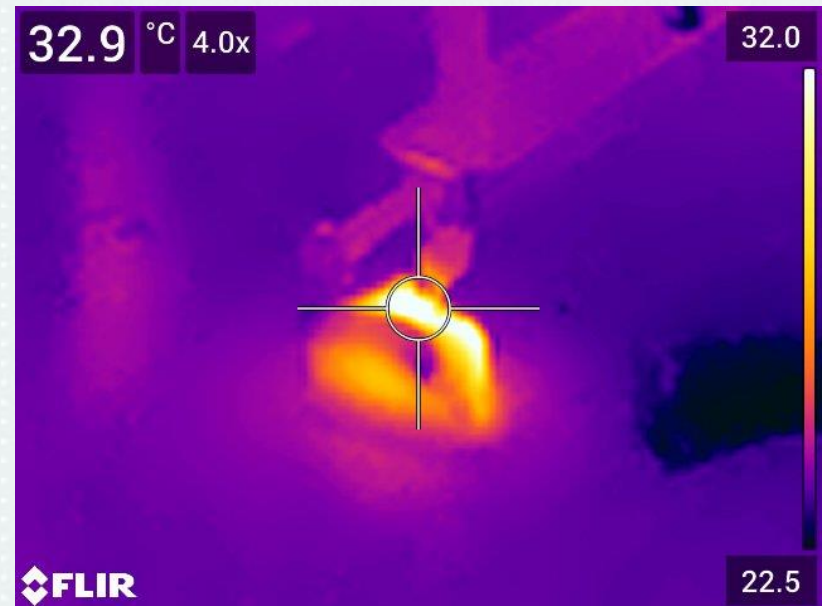
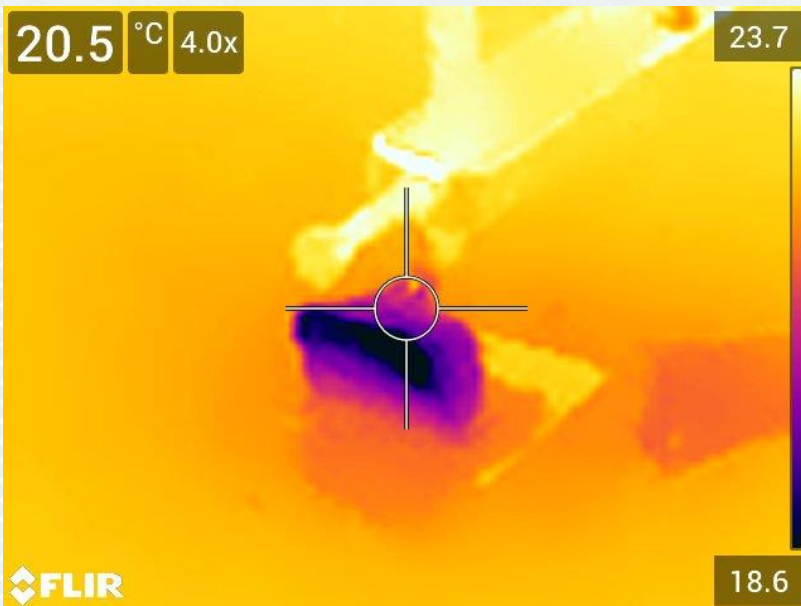
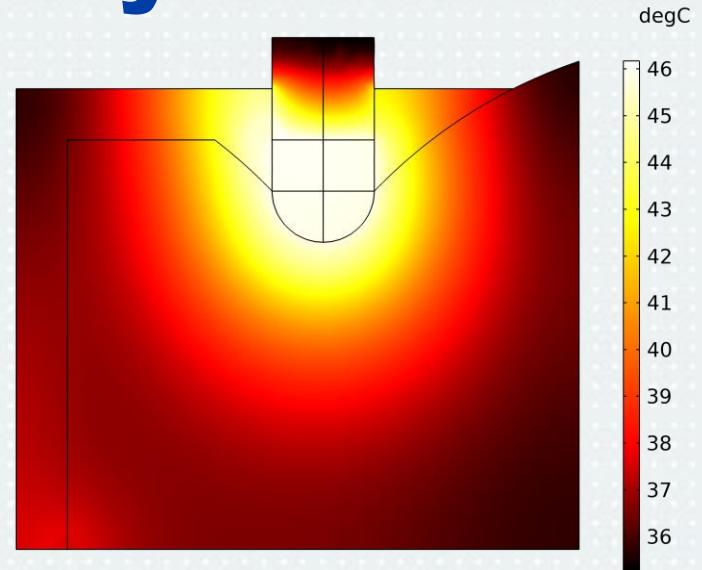
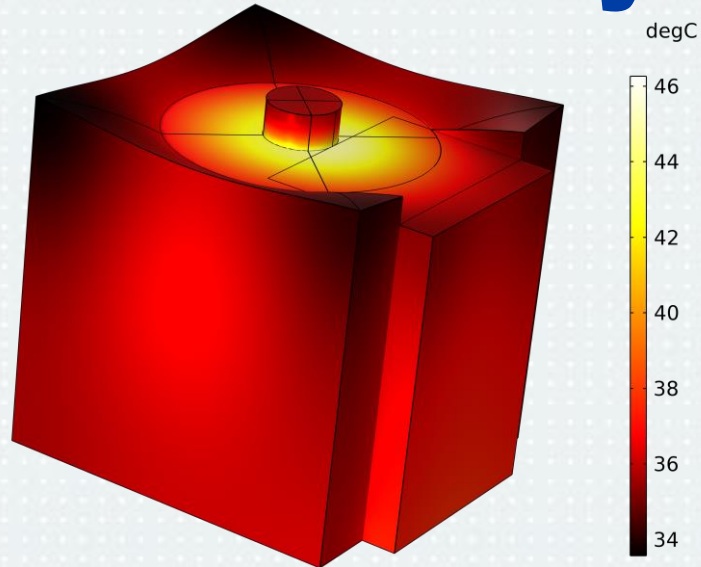
Výsledky



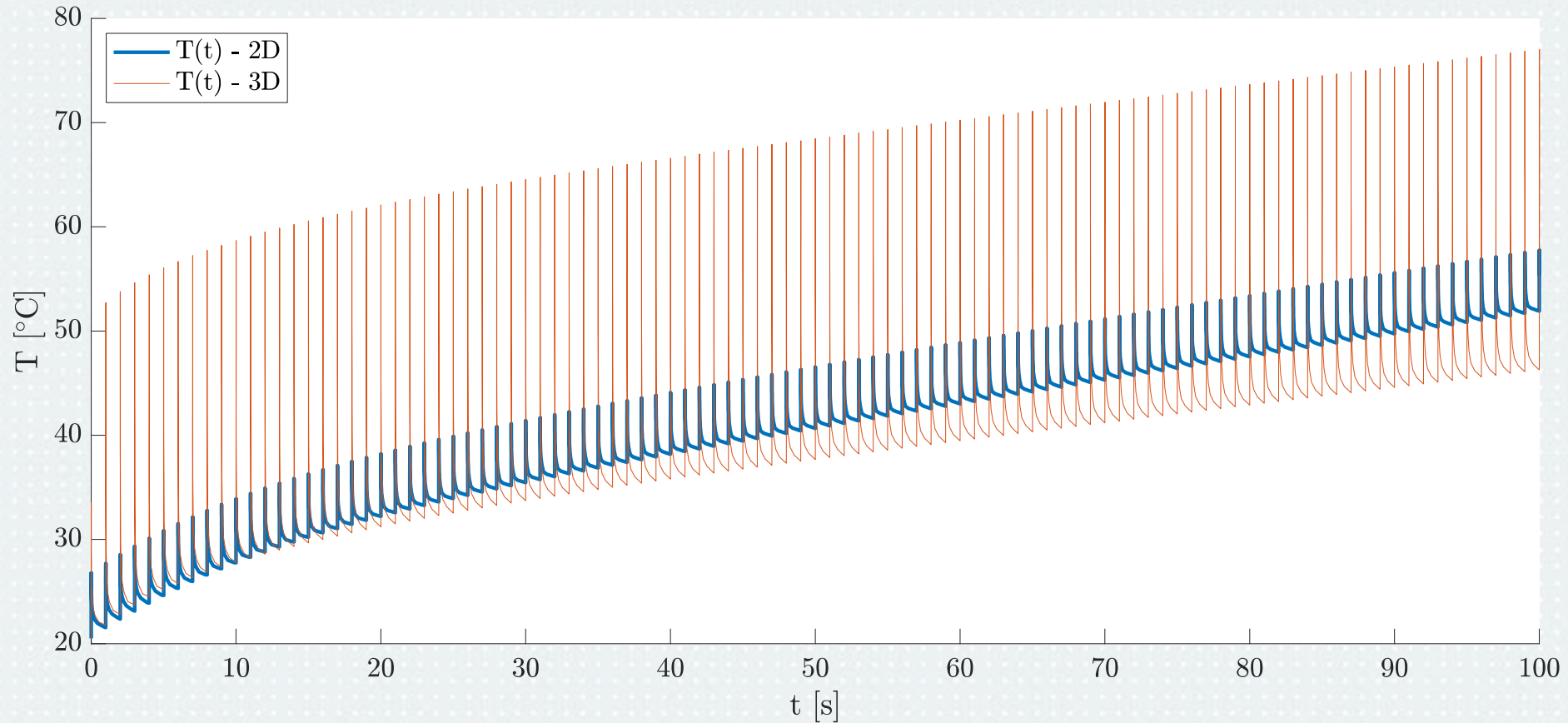
Výsledky



Výsledky



Výsledky



Závěry

- Optimalizace parametrů pulzu a elektrod
- Podklady pro vývoj nových katetrů a elektrod
- Chlazení katetru není nutné
 - zjednodušení konstrukce katetru
- Katetry s co nejmenším kontaktem s krví
- 2D vs 3D model
- Měření teploty

Děkuji za pozornost

Reference

1. CHANG, Donald C. a Thomas S. REESE. Changes in membrane structure induced by electroporation as revealed by rapid-freezing electron microscopy. *Biophysical Society*. 1990, **58**, 1-12.
2. JOURABCHI, Natanel, Kouros BEROUKHIM, Bashir A. TAFTI, Stephen T KEE a Edward W. LEE. Irreversible electroporation (NanoKnife) in cancer treatment. *Gastrointestinal Intervention*. 2014, **3**(1), 8-18.
3. Electrical pulse treatment pokes tiny holes to kill cancer. *Kurzweil accelerating intelligence* [online]. KurzweilAINetwork, 2000 [cit. 2017-04-12]. Available at: <http://www.kurzweilai.net/electrical-pulse-treatment-pokes-holes-to-treat-tumors>
4. Electroporation. *BTX - the electroporation expert* [online]. USA: BTX [cit. 2017-04-12]. Available at: <http://www.btxonline.com/technical-resources/faq.html>
5. BERNARD, Vladan, Tomáš ANDRAŠINA, Dalibor ČERVINKA, Jan MARTIŠ, Petr PROCHÁZKA, Vojtěch MORNSTEIN and Vlastimil VÁLEK. A Thermographic Comparison of Irreversible Electroporation and Radiofrequency Ablation. *IRBM*. 2016, **38**(1), 26-33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.irbm.2016.11.001>.
6. PATOČKA, Miroslav. *Magnetické jevy a obvody ve výkonové elektronice, měřicí technice a silnoproudé elektrotechnice*. 1. Brno: VUTIUM, 2011. ISBN 978-80-214-4003-3.