

SIMULATION OF ELECTROPORATION PROCESS IN STENT OCCLUSION THERAPY

Martin Hemzal

Master Degree Programme (5), FEEC BUT

E-mail: xhemza03@stud.feec.vutbr.cz

Supervised by: Veronika Novotná

E-mail: novotnav@vutbr.cz

Abstract: The main focus of this work is to compare the simulations of electroporation in the biliary tract with and without the stent. The aim of this paper is to determine the ablated areas using different combinations of electrodes and different amplitudes of applied voltage. The results of the simulations show the distribution of intensity of electric field and joule heating. Presented simulations are done using finite element method (FEM) software COMSOL MULTYPHISIC 5.4.

Keywords: Biliary tract, electroporation, FEM, IRE, occlusion, stent

1 ÚVOD

U pacientů s maligní obstrukcí žlučových cest, kteří vyžadují perkutánní drenáž, je nejvhodnější léčbou umístění samoexpandibilního kovového stentu (SEMS). Při aplikaci SEMS dochází dle [1] u 5–40 % pacientů k uzávěru stentu neboli jeho okluzi. Mezi nejčastější příčiny uzávěru stentu patří prorůstání tumoru stentem (68,8 %), přerůstání okrajů stentu tumorem (11,7 %), hyperplazie, tvorba žlučového kalu a migrace stentu (10,4 %). Při léčbě okluze stentu se dnes využívá mnoho metod, vždy záleží, čím je okluze způsobena. V některých případech je dostatečné mechanické vyčištění pomocí balónkového katetru. Dochází-li k přerůstání, či prorůstání stentu je možné aplikovat druhý stent. Jako vhodnější se však jeví použít minimálně invazivních ablačních technik. Mezi ty patří radiofrekvenční ablace, která využívá k destrukci buněk vysokofrekvenční proud v rozsahu 450 MHz až 1000 MHz, nebo mikrovlnná ablace, která využívá dielektrické hystereze k produkci tepla a následnému zničení buněk. Nevýhodou těchto technik je, že dochází k zahřívání tkáně a může dojít k zničení zdravých buněk. Předmětem tohoto článku je zkoumání použití netermální irreverzibilní elektroporace při řešení okluze stentu.

2 ELEKTROPORACE

Elektroporace je jev, při kterém dochází k navýšování membránové propustnosti pro makromolekuly a ionty. Toho je dosaženo pomocí krátkých vysokonapěťových pulzů. Navýšování permeability je spojeno s formací nanopórů v membránách buněk. Za určitých podmínek dochází k rozpadu buněčné membrány a k smrti buňky. Tato metoda se nazývá nevratná neboli ireverzibilní elektroporace (IRE).

Na základě několika experimentů bylo určeno, že elektroporace buňky nastane v okamžik dosažení určité hodnoty membránového napětí. Tato hodnota závisí na vlastnostech použitých pulzů (počet, tvar, délka pulzu atd.). Většina autorů uvádí hranici membránového napětí pro elektroporaci mezi 200 mV a 1 V [2]. Aby bylo dosaženo nevratné elektroporace je nutné dosáhnout určité intenzity elektrického pole v daném místě, kdy pro jaterní buňky je tato hodnota 800 V cm^{-1} [1]. Jelikož buněčná smrt při IRE je způsobena změnou propustnosti buněčné membrány a netermálního procesu, nemá vliv na mimobuněčné části, jako důležité krevní řečiště a nervové spojení, nezpůsobuje zánět ani nežádoucí imunoreakci. Toto umožňuje léčbu nádorů, které by byly normálně považovány za neoperovatelné kvůli blízkosti k těmto strukturám [1].

3 STENT

Stenty jsou trubicovité zdravotnické prostředky z plastu nebo kovu viz Obr.1, které mají zajistit průchodnost blokované trubicovité struktury. V rámci tohoto článku je simulována elektroporace okluze samoexpandibilního stentu (SEMS). Tento typ stentu se vyrábí z různých kovových slitin (nitinol, Elgiloy, platinol). Tyto materiály jsou použity, aby bylo dosaženo adekvátní radiální expanzivní síly, aniž by byla omezena flexibilita a přizpůsobivost žlučovodu. Velikosti SEMS se pohybují v rozmezí 4 až 12 cm v délce a 6 až 10 mm v průměru.



Obrázek 1: Samoexpandibilní stent [3]



Obrázek 2: unikátní balónkový katetr [4]

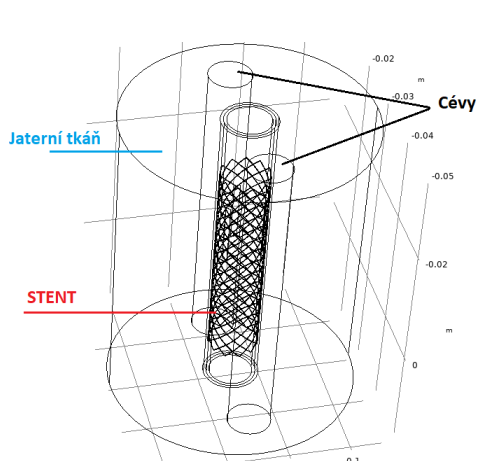
4 MODEL

V rámci tohoto článku byly vytvořeny dva modely jaterní tkáně o výšce 5 cm a poloměru 4 cm. Jaterní tkáň prochází žlučovod a dvě cévy. Do lumenu žlučovodu byl v obou případech vložen unikátní balónkový katetr viz Obr.2. Na jeho povrchu se nachází tři zlaté elektrody svírající mezi sebou úhel 120° s aktivní plochou 10 mm^2 . Vnitřní a vnější plochy byly brány jako elektricky nevodivé. Elektrický potenciál byl vždy přiváděn mezi dvě aktivní elektrody.

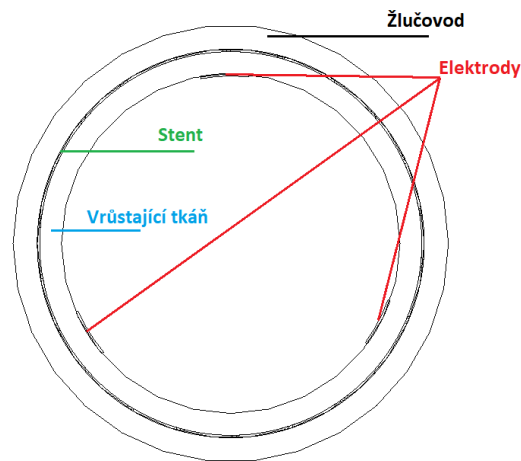
První model slouží jako referenční, kdy byl do lumenu žlučovodu vložen jen unikátní balónkový katetr. U druhého modelu viz Obr.3 a Obr.4 byl do lumenu vložen navíc nitinolový stent, kterým prorůstá tkáň. Simulace byly provedeny pomocí metody konečných prvků (FEM) v softwaru COMSOL MULTIPHYSICS 5.4. Parametry pulzů a materiálové konstanty použitých tkání (játra, žlučovod, krev) [5] a nitinolového stentu [6] jsou uvedeny v Tab.1.

Parametr	Hodnota	Jednotka
Výška segmentu jaterní tkáně	5	cm
Elektrická vodivost jaterní tkáně	0,0227	S/m
Relativní permitivita jaterní tkáně	$1,57 \cdot 10^7$	-
Relativní permitivita krve	$5,26 \cdot 10^3$	-
Elektrická vodivost krve	0,66	S/m
Elektrická vodivost žlučovodu	1,4	S/m
Relativní permitivita žlučovodu	120	-
Napětí	1500	V
Elektrická vodivost nitinolového stentu	$1 \cdot 10^6$	S/m
Relativní permitivita nitinolového stentu	1	-

Tabulka 1: Hodnoty materiálových konstant použitých při simulaci



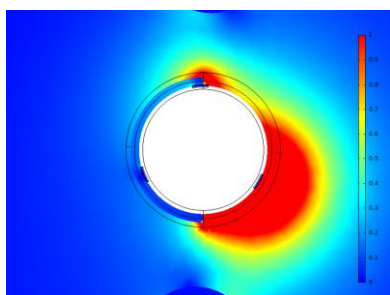
Obrázek 3: Drátový model se stentem



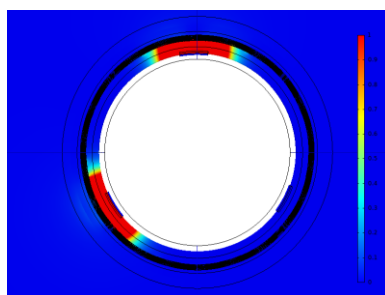
Obrázek 4: Detail žlučovodu s vloženým stentem a balónkovým katetrem

4.1 VÝSLEDKY SIMULACÍ

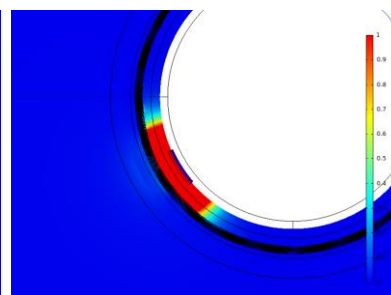
Na Obr.5, 6 a 7 je zobrazeno rozložení intenzity elektrického pole ($\text{kV}\cdot\text{cm}^{-1}$) v obou modelech. V modelu bez stentu Obr.5 se elektrické pole šíří v celém objemu a může dojít k nežádoucímu poškození tkáně. Zatímco u modelu se stentem Obr.6 je šíření elektrického pole omezeno do objemu tkáně mezi katetrem a stentem, jelikož stent zde působí jako Faradayova klec a chrání zdravou tkáň před poškozením. Aby došlo k odstranění nežádoucí tkáně v celém objemu, bylo by třeba provést proceduru IRE několikrát a natáčet diskutovaný balónkový katetr.



Obrázek 5: Rozložení intenzity elektrického pole v modelu bez stentu.

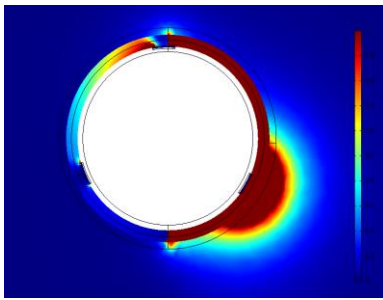


Obrázek 6: Rozložení intenzity elektrického pole v modelu se stentem.

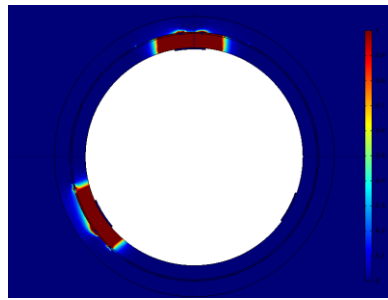


Obrázek 7: Detail rozložení intenzity elektrického pole v modelu se stentem.

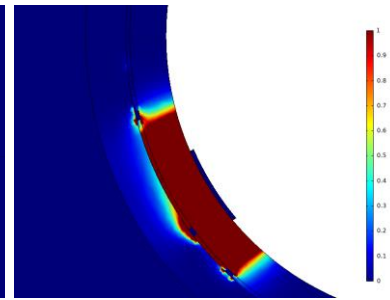
Na Obr.8, 9 a 10 je zobrazeno rozložení Jouleových ztrát ($\text{kW}\cdot\text{cm}^{-3}$). Aby mohlo být určeno, zdali dojde k tepelnému poškození tkáně je třeba provést tepelnou analýzu. Cévy by měly zůstat nepoškozené, protože by měly být chlazeny protékající krví. Z Obr. 6 a 7 je patrné, že Jouleovův efekt je omezen na oblast mezi stentem a balónkovým katetrem, kde je nežádoucí tkáň, což je výhodné, protože by nemělo docházet zahřívání zdravé tkáně. Zároveň je potřebné provést simulace, kdy by se elektrody katetru dotýkaly vodivého stentu a došlo ke zkratu, jelikož by mohlo dojít k tepelnému poškození tkáně.



Obrázek 8: Rozložení Jouleových ztrát v modelu bez stent.



Obrázek 9: Rozložení Jouleových ztrát v modelu se stentem.



Obrázek 10: Detail rozložení Jouleových ztrát v modelu se stentem.

5 ZÁVĚR

Metoda IRE se jeví jako slibná terapie při řešení okluze stentu. Díky tomu, že je stent vodivý, tak se elektrické pole uzavírá mezi stentem a balónkovým katetrem, právě v oblasti nežádoucí tkáně. Z toho vyplývá, že okolní zdravá tkáň a citlivé struktury nejsou touto metodou ohroženy. Tato strategie je zejména výhodná v oblastech s komplikovaným přístupem a velkým výskytem cév, nervů a dalších citlivých tkání.

Na základě Obr. 5 lze předpokládat, že hranice pro elektroporaci $800 \text{ V}\cdot\text{cm}^{-1}$ je dosažena ve větším objemu než v případě s nitinolovým stentem. To znamená, že může dojít k nežádoucí destrukci zdravé tkáně. V případě simulace bez stentu jsou Jouleovy ztráty největší v nejbližší oblasti elektrod a žlučovodu mezi nimi, ale zasahují i do okolní tkáně. Zatímco v případě simulace se stentem jsou Jouleovy ztráty koncentrovány jen mezi elektrodou a stentem.

Další simulace budou vytvořeny na základě požadavků z lékařské praxe. Bude se pracovat s různými konfiguracemi kontaktu elektrod, stentu a tkáně. Stěžejním úkolem bude tranzientní tepelná analýza a určení tepelného namáhání tkáně. Získané výsledky jsou přínosné pro pochopení účinků zkoumané metody a jsou velmi hodnotné pro další výzkum.

REFERENCE

- [1] RUBINSKY, Boris. *Irreversible Electroporation*. 1. Berlin: Springer-Verlag, 2010. ISBN 978-3-642-05419-8.
- [2] RIDTITID, Wiriyaporn a Rungsun RERKNIMITR. Management of an occluded biliary metallic stent. *World J Gastrointest Endosc.* 2012, **4**(5), 157-161. Dostupné z: doi:10.4253/wjge.v4.i5.157
- [3] BONASTENT® biliary stent. In: *Aseptinmed* [online]. [cit. 2021-03-08]. Dostupné z: <http://www.aseptinmed.fr/en/stents-metalliques/74-biliary-stent.html>
- [4] NOVOTNÁ, Veronika. *ANALÝZA ELEKTRICKÝCH A TEPELNÝCH JEVŮ PŘI ELEKTROPORACI*. Brno, 2019. Dizertační práce. Vysoké učení technické. Vedoucí práce Dalibor Červinka.
- [5] Dielectric Properties. *ITIS foundation* [online]. [cit. 2021-01-04]. Dostupné z: <https://itis.swiss/virtual-population/tissue-properties/database/dielectric-properties/>
- [6] D. Rafiroiu, R. V. Ciupa, A. Iancu, A. Lazar, I. Tiseanu and T. Craciunescu, "Numerical analysis of the electric field and temperature changes around carotid stents," *2011 7TH INTERNATIONAL*