

SISTEMAS COMPLEJOS EN MÁQUINAS PARALELAS

TRABAJO PRÁCTICO 5

**MODELACIÓN DE ABLACIÓN TUMORAL POR ELECTROPORACIÓN IRREVERSIBLE MEDIANTE
MODELOS COMPUTACIONALES EMPLEANDO COMSOL®**



Estudiante

**FREDY ANDRÉS MERCADO NAVARRO
DNI: 94.872.342**

Maestría en Simulación Numérica y Control

Docentes: Guillermo Marshall, Alejandro Soba y Francisco Eijo.

Cuatrimestre: I-2012

Entrega: 02 de Junio/2013

**Universidad de Buenos Aires
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Argentina
2013**

INDICE DE CONTENIDOS

1. AGRADECIMIENTOS.....	4
2. RESUMEN	5
3. INTRODUCCIÓN	6
4. OBJETIVOS PRIMARIOS.....	8
5. OBJETIVOS SECUNDARIOS	8
6. JUSTIFICACIÓN	9
7. SOBRE COMSOL®	9
8. ECUACIONES A RESOLVER	9
8.1 PARA EL MÓDULO ELECTRIC CURRENTS	10
8.2 PARA EL MÓDULO BIOHEAT TRANSFER	11
9. DIMENSIONES DEL MODELO 3D	12
10. MATERIALES.....	14
11. CONDICIONES INICIALES.....	15
11.1 PARA MODULO ELECTRIC CURRENTS.....	15
11.2 PARA MÓDULO BIOHEAT TRANSFER.....	15
12. CONDICIONES DE BORDE.....	16
12.1 PARA MÓDULO ELECTRIC CURRENTS.....	16
12.2 PARA MÓDULO BIOHEAT TRANSFER.....	16
13. MALLADO.....	17
14. RESULTADOS ESPERADOS.....	17
15. PRUEBAS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	19
15.1 ESTUDIOS PARA DIFERENTES MODELOS DE CONDUCTIVIDAD ELÉCTRICA	19
15.1.1 Temperatura máxima.....	19
15.1.2 Volumen de IRE	20
15.1.3 Volumen de daño térmico	20
15.2 ESTUDIOS CON MODELO DE CONDUCTIVIDAD ELÉCTRICA DINÁMICA	21
15.2.1 Temperatura máxima.....	21
15.2.2 Volumen de IRE	22
15.2.3 Volumen de daño térmico	22
15.3 GRÁFICOS DE VOLTAJE, CONDUCTIVIDAD ELÉCTRICA, TEMPERATURA, VOLUMEN DE IRE Y VOLUMEN DE DAÑO TÉRMICO (MODELO DE CONDUCTIVIDAD Y VOLTAJE CONSTANTES)	23
16. DIFICULTADES ENCONTRADAS	25
17. CONCLUSIONES Y OBSERVACIONES.....	26
18. POSIBILIDADES DE MEJORA.....	27
19. BIBLIOGRAFÍA	28

INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. TEMPERATURA MÁXIMA VS. MODELO DE CONDUCTIVIDAD ELÉCTRICA. V=3000V.....	20
FIGURA 2. VOLUMEN DE IRE vs. MODELO DE CONDUCTIVIDAD ELÉCTRICA. V=3000V.....	20
FIGURA 3. VOLUMEN DE DAÑO TÉRMICO ($T > 50^\circ\text{C}$) VS MODELO DE CONDUCTIVIDAD ELÉCTRICA. V=3000V.....	21
FIGURA 4. TEMPERATURA MÁXIMA VS. VOLTAJE APLICADO. CONDUCTIVIDAD DINÁMICA ($\Sigma=F(T,E)$).....	21
FIGURA 5. VOLUMEN DE IRE vs. VOLTAJE APLICADO. CONDUCTIVIDAD DINÁMICA ($\Sigma=F(T,E)$).....	22
FIGURA 6. VOLUMEN DE DAÑO TÉRMICO ($T > 50^\circ\text{C}$) VS. VOLTAJE APLICADO. CONDUCTIVIDAD DINÁMICA ($\Sigma=F(T,E)$).....	22

INDICE DE ILUSTRACIONES

ILUSTRACIÓN 1. FUNCIÓN RAMPA UNITARIA. EJE X: NORMA DEL CAMPO ELÉCTRICO E [V/M]. EJE Y: ADIMENSIONAL.....	11
ILUSTRACIÓN 2. VISTAS DE LA GEOMETRÍA DEL MODELO.....	13
ILUSTRACIÓN 3. POSICIÓN DE LOS ELECTRODOS RELATIVA AL TUMOR.....	13
ILUSTRACIÓN 4. VISTAS DEL MALLADO EXTERIOR DEL MODELO.....	17
ILUSTRACIÓN 5. A) CAMPO ELÉCTRICO, B) POTENCIAL ELÉCTRICO, C) ISO-SUPERFICIE A 500 V/CM Y D) CONDUCTIVIDAD ELÉCTRICA A $t = 100\mu\text{s}$. E) TEMPERATURA Y F) ISO-SUPERFICIE A 50°C A $t = 1.911\text{ s}$	24

INDICE DE TABLAS

TABLA 1. DIMENSIONES DE TEJIDOS Y ELECTRODOS DEL MODELO TRI-DIMENSIONAL.....	12
TABLA 2. PROPIEDADES FÍSICAS EMPLEADAS EN LAS SIMULACIONES NUMÉRICAS.	14
TABLA 3. RESUMEN DE VARIABLES DE LOS ESTUDIOS REALIZADOS CON COMSOL®	19

1. AGRADECIMIENTOS

Al profesor Guillermo Marshall, Alejandro Soba y Francisco Eijo, y en especial a la investigadora y miembro del Laboratorio de Sistemas Complejos de la UBA, Cecilia Suárez, por toda su colaboración durante el desarrollo de este trabajo.

2. RESUMEN

En el presente trabajo se realizaron modelaciones numéricas de Electroporación Irreversible (IRE) empleando Comsol® para estimar la respuesta de un tejido tumoral ante la aplicación de campos eléctricos inducidos por electrodos. Se implementaron cuatro modelos de conductividad eléctrica para los tejidos y se modeló la aplicación de los pulsos mediante Steps de Comsol, lo que permitió controlar la frecuencia y el tiempo de aplicación de los pulsos eléctricos. Al final se realizó un estudio paramétrico con el modelo más completo, buscando determinar variables como temperaturas máximas, volúmenes de tejido dañado, volúmenes de IRE y conductividades eléctricas. Se encontró que empleando los modelos de conductividad más completos se alcanza hasta 4 veces el valor de conductividad eléctrica base del tejido y temperaturas máximas que casi duplican a las temperaturas del modelo más simple.

3. INTRODUCCIÓN

Este trabajo busca realizar modelaciones numéricas de la respuesta de un tejido tumoral ante la aplicación de campos eléctricos al interior de un cerebro humano. La aplicación de los campos está basada en una técnica conocida como Electroporación Irreversible (IRE).

La IRE es una técnica de ablación de tejidos en la cual se entregan pulsos eléctricos a un tejido indeseable para producir necrosis mediante la permeabilización irreversible de la membrana de las células que lo constituyen (1). Los pulsos crean un campo eléctrico que induce un incremento en el potencial transmembranal (TMP) de las células en el tejido (2). El TMP y el grado de electroporación dependen del campo eléctrico local al cual están expuestas las células, que a su vez es dependiente del pulso eléctrico (voltaje, duración, frecuencia, forma y cantidad) y de la configuración física de los electrodos usados para entregar los pulsos (3), y dado que las transiciones en la respuesta celular a los pulsos eléctricos es instantánea las regiones tratadas están muy bien delimitadas. En consecuencia, se requiere de modelos numéricos para simular las distribuciones de campo eléctrico en el tejido para predecir la extensión de la región bajo tratamiento (4-6).

Una de las principales ventajas de la IRE sobre otras técnicas de ablación focal es que no emplea daño térmico por calentamiento Joule para matar las células. Como resultado, los vasos sanguíneos, la matriz extracelular y otras estructuras críticas se mantienen a salvo (4,5). Se han realizado varios intentos teóricos por investigar la respuesta térmica de tejidos a los tratamientos basados en electroporación y de medir el grado de daño térmico (si se presenta). Para estimar el daño algunos estudios calculan la duración del pulso requerida para alcanzar una temperatura máxima de 50°C, que asumen como temperatura a partir de la cual el daño existirá (4,5). Otros calculan la dosis térmica equivalente de daño térmico asociado con uno o varios pulsos para determinar la cantidad de tejido dañado por exposición a altas temperaturas (2, 6-10). Finalmente, otros artículos muestran la dosis térmica equivalente para un tratamiento IRE de 80 pulsos (11). En este trabajo modelaremos con una duración del pulso constante y asumiremos que el daño térmico se produce a temperaturas instantáneas por encima de 50°C.

Los estudios realizados en este trabajo buscaron determinar las temperaturas máximas de los tejidos, los volúmenes de tejido tratado con IRE y los volúmenes de daño térmico para diferentes modelos de conductividad. Para delimitar el alcance sólo a la variación del modelo de conductividad se decidió mantener constantes la duración del pulso eléctrico (100 microsegundos), su frecuencia de aplicación (1 Hz), el tiempo total modelado (2 segundos), el tamaño de la malla (normal) y la geometría. Luego se realizó un estudio paramétrico, en donde sólo se consideraron como variables el modelo de conductividad y el voltaje aplicado. Para un primer grupo de estudios se mantuvo el voltaje constante, variando el modelo de conductividad, mientras que para un segundo grupo de estudios se mantuvo constante el modelo de conductividad, y se varió el voltaje. El modelo de conductividad eléctrica elegido para el estudio paramétrico es el más completo de los cuatro, en donde la conductividad es función de la temperatura de los tejidos y de la magnitud del campo eléctrico.

Un aspecto muy importante de las simulaciones realizadas es la manera como se simularon los pulsos eléctricos, donde se logró modelar cada pulso en forma individual mediante el empleo de Steps de Comsol® (se emplearon 3 Steps por ciclo para un total de 6 Steps). Otra alternativa a esta forma de modelar los pulsos es la empleada por *García et al* en la referencia (12). Allí, en lugar de modelar 80 pulsos individuales, modifican el modelo para lograr un suministro continuo del campo eléctrico, lo que permite al solver correr más rápida y suavemente dado que no existen cambios numéricos abruptos a causa de los pulsos.

El modelo tridimensional utilizado trata de replicar un cerebro humano, que en su interior posee un tumor rodeado por una zona de transición, que llamaremos zona de infiltración. Los electrodos fueron modelados como dos cilindros largos y delgados, que sobresalen, con sus puntas situadas al interior del tumor. Este constituye el modelo 3D que fue discretizado y al cual se aplicaron condiciones iniciales y de borde para ser solucionado mediante el método de Elementos Finitos en cada estudio de Comsol®.

4. OBJETIVOS PRIMARIOS

- Desarrollar conocimiento acerca del correcto empleo del Comsol ® y del acople de los módulos “Electric Currents” y “Bioheat Transfer” para la modelación computacional de problemas de ablación tumoral.
- Modelar la aplicación de pulsos eléctricos mediante Steps en Comsol ®, permitiendo simular la aplicación de un tren de pulsos, donde el software resuelva cada Step en forma individual, empleando las condiciones iniciales y de borde del Step anterior.
- Calcular la solución del Campo Eléctrico y la Temperatura de los tejidos, teniendo en cuenta el efecto que tienen ambas variables en la función de Conductividad Eléctrica.

5. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Estimar la distribución del campo eléctrico y de temperatura en un tumor cerebral sometido a pulsos eléctricos correspondientes a IRE y predecir, en función de ésta distribución, volúmenes de tejido tratados y volúmenes de tejido sujetos a daño térmico ($T>50^{\circ}\text{C}$).
- Estudiar la respuesta de los tejidos a la aplicación del voltaje máximo que otorga el equipo de Electroporación presente en el Laboratorio de Sistemas Complejos (3000 V).
- Analizar el efecto del campo eléctrico y la temperatura sobre la conductividad eléctrica durante la aplicación de IRE en un tumor cerebral.

6. JUSTIFICACIÓN

La modelación numérica del fenómeno de Electroporación Irreversible puede justificarse al revisar las ventajas que ofrece. Algunas de ellas son:

- Permite planear tratamientos y estimar el campo eléctrico, temperaturas y volúmenes de tejido a tratar, para asegurar que sólo las regiones de interés sean sometidas a Electroporación (12).
- Permite predecir temperaturas del tejido sin dañar los artefactos (termistores, termopares, etc.) de medición que se ven afectados por la aplicación de los pulsos eléctricos.
- Permiten calibrar modelos numéricos por comparación con mediciones experimentales. Estos modelos calibrados pueden luego ser empleados, disminuyendo la necesidad de seguir estudiando sobre animales vivos.

7. SOBRE COMSOL®

Comsol® es una poderosa herramienta interactiva cuyo propósito es modelar problemas de la vida real mediante el acople de múltiples formulaciones físicas. Este software permite trabajar sobre modelos complejos sin requerir conocimientos profundos de matemática y análisis numérico por parte del usuario.

Para hacer frente a estos problemas, Comsol® emplea la formulación del Método de los Elementos Finitos, en donde se busca resolver un sistema con tantas ecuaciones como nodos tenga la discretización de la geometría del modelo. En cada nodo se aplicarán entonces las ecuaciones diferenciales que modelan las diferentes físicas que se quieren tener en cuenta en cada problema.

Habiendo dicho lo anterior, salta a la vista la gran ventaja que ofrece Comsol®, que es acoplar y resolver en forma simultánea, diferentes físicas de un mismo problema, mejorando la calidad de los resultados al involucrar la influencia de más variables a la misma situación (13).

8. ECUACIONES A RESOLVER

Como se mencionó anteriormente, Comsol® es un software que acopla ecuaciones diferenciales de diferentes físicas. A continuación se realiza un resumen de las ecuaciones diferenciales que intervienen en la modelación de la Electroporación Irreversible (IRE),

teniendo en cuenta los módulos Electric Currents, que proporciona herramientas para la modelación del Campo Eléctrico, y el módulo Bioheat Transfer, para modelar el comportamiento térmico del tejido biológico.

8.1 Para el módulo Electric Currents

Comsol® propone las siguientes ecuaciones para el modelo dependiente del tiempo:

Continuidad

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

J : densidad de corriente.

ρ : densidad de carga eléctrica.

Potencial eléctrico

La ecuación proviene de la Ley de Faraday.

$$E = -\nabla V$$

E : campo eléctrico.

V : campo escalar de potencial eléctrico.

Relaciones constitutivas

Permiten describir las propiedades macroscópicas del medio:

$$J = \sigma E + \frac{\partial D}{\partial t} + J_e$$

Para materiales lineales, como el del modelo para éste trabajo, la relación para D es:

$$D = \epsilon_0 \epsilon_r E = \epsilon E$$

D : desplazamiento eléctrico o densidad de flujo eléctrico (electric flux).

E : campo eléctrico.

σ : conductividad eléctrica.

ϵ_0 : permisividad del vacío.

ϵ_r : permisividad relativa.

ϵ : permisividad del material.

J_e : corriente generada externamente.

Conductividad eléctrica

La conductividad eléctrica de un tejido también es función de su temperatura y de cualquier electroporación inducida por los campos eléctricos (14) (15) (16). Por esta razón, el modelo de conductividad más completo simuló la conductividad dinámicamente para introducir la variación con la electroporación (que depende de la intensidad del campo eléctrico E) y la temperatura. En este trabajo se asume que la conductividad se incrementará por un factor de 3.0 a causa de la electroporación (12), así:

$$\sigma(E, T(t)) = \sigma_0 [1 + 2 * \text{rampa}(E) + \alpha(T(t) - T_0)]$$

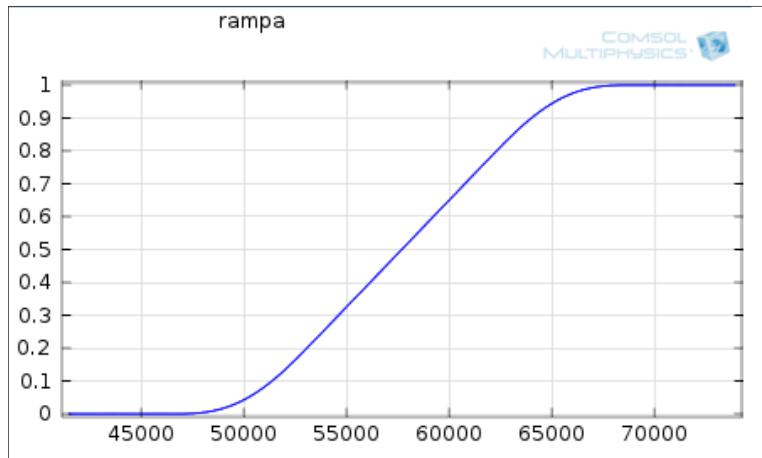


Ilustración 1. Función rampa unitaria. Eje X: norma del campo eléctrico E [V/m]. Eje Y: adimensional.

Donde:

σ_0 : Conductividad base.

α : Coeficiente de temperatura.

rampa: función de Heavyside definida en Comsol® de acuerdo a lo especificado en (12).

E: intensidad del campo eléctrico.

Aislamiento eléctrico

El aislamiento eléctrico empleado en los modelos puede ser expresado como:

$$-n \cdot J = 0$$

n: dirección normal a la superficie aislada.

Condiciones de borde e interfase

La condición de interfase, derivada para la densidad de corriente (*J*) es:

$$n_2 \cdot (J_1 - J_2) = -\frac{\partial \rho_s}{\partial t}$$

Las ecuaciones anteriores y más información acerca de los modelos matemáticos pueden ser hallados en (13).

8.2 Para el módulo Bioheat Transfer

El modelo empleado es la ecuación del Biocalor de Pennes incluyendo un término de calentamiento por efecto Joule (12):

$$\nabla \cdot (k \nabla T) - \rho_b c_b \omega_b (T - T_a) + Q_{met} + Q_{ext} = \rho c_p \frac{\partial T}{\partial t}$$

$$Q_{ext} = \sigma |\nabla \varphi|^2$$

Donde:

- k : conductividad térmica del tejido.
 T : variable. Es la temperatura que estará por encima de la temperatura arterial.
 ω_b : tasa de perfusión de la sangre.
 c_b : capacidad calorífica de la sangre.
 ρ_b : densidad de la sangre.
 T_a : temperatura arterial.
 Q_{met} : generación metabólica de calor.
 σ : conductividad eléctrica.
 φ : potencial eléctrico.
 c_p : capacidad calorífica del tejido.
 t : tiempo.

Aislamiento térmico

La condición de aislamiento térmico es modelada mediante la siguiente ecuación:

$$-n. (-k \nabla T) = 0$$

Las variables son las mismas que han sido definidas en los puntos anteriores.

9. DIMENSIONES DEL MODELO 3D

En la Tabla 1 se encuentran consignadas las dimensiones de la geometría de los tejidos y electrodos del modelo.

Tabla 1. Dimensiones de tejidos y electrodos del modelo tri-dimensional.

Objeto	Geometría	Dimensión	Valor	Unidad
Tumor	Esfera	Radio	0.026	m
Zona de infiltración	Esfera	Radio	0.01328	m
Aislante entre electrodos (cilindro sólido)	Cilindro	Radio	0.001	m
		Longitud	0.06328	m
Aislante del cuerpo de los electrodos	Capa	Espesor	0.0005	m
Punta de electrodos	Cilindro	Radio	0.0005	m
		Longitud	0.01328	m
Cuerpo de electrodos	Cilindro	Radio	0.0005	m
		Longitud	0.05	m
Cerebro	Elipsoide	Semieje a	0.1	m
		Semieje b	0.08	m
		Semieje c	0.09	m

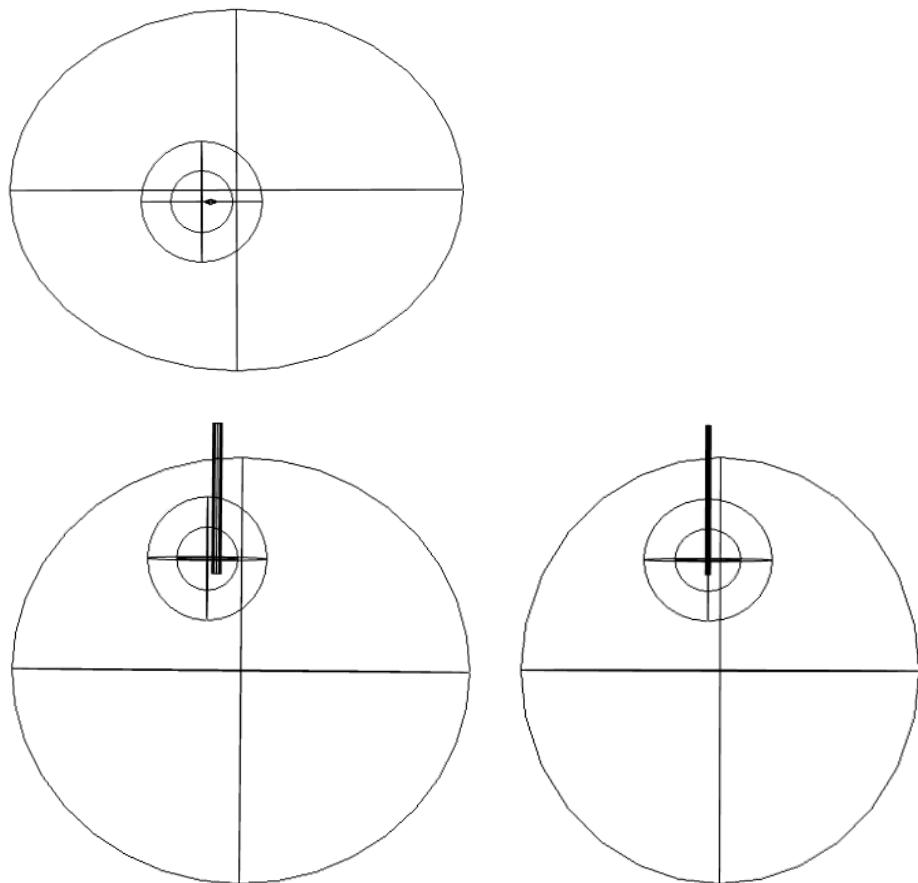


Ilustración 2. Vistas de la geometría del modelo.

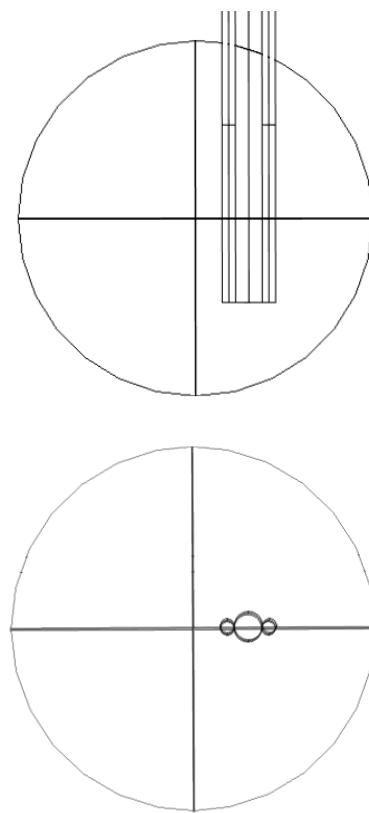


Ilustración 3. Posición de los electrodos relativa al tumor.

10. MATERIALES

Sólo hay presentes en el modelo 5 materiales diferentes, que son aquellos asociados a:

- **Cerebro**: tejido biológico.
- **Zona de Infiltración**: tejido biológico.
- **Tumor**: tejido biológico.
- **Electrodos**: acero.
- **Aislante**: polímero.

Sólo se requirieron 5 propiedades para determinar por completo cada material. Dichas propiedades son:

- Conductividad eléctrica.
- Conductividad térmica.
- Densidad.
- Capacidad calorífica a presión constante.
- Permisividad relativa.

Los valores numéricos de todas las propiedades para cada material están consignados en la Tabla 2.

Tabla 2. Propiedades físicas empleadas en las simulaciones numéricas.

	Parámetro	Valor	Unidad	Detalle	Referencia
Cerebro	σ_{br}	0.27	S/m	Conductividad eléctrica sin permeabilizar.	(17)
	α_{br}	0.032	1/°C	Coeficiente de temperatura	(12)
	K_{br}	0.565	W/(m*K)	Conductividad térmica	(12)
	c_{pbr}	3680	J/(kg*K)	Capacidad calorífica	(12)
	ρ_{br}	1039	Kg/m ³	Densidad	(12)
	q_{br}	10437	W/m ³	Generación metabólica de calor	(12)
	ε_{br}	4000	-	Permisividad relativa	Comsol*
Tumor	σ_{tum}	0.4	S/m	Conductividad eléctrica sin permeabilizar	(18)
	α_{tum}	0.032	1/°C	Coeficiente de temperatura	(12)
	K_{tum}	0.55	W/(m*K)	Conductividad térmica	**
	c_{ptum}	3750	J/(kg*K)	Capacidad calorífica	**
	ρ_{tum}	1030	Kg/m ³	Densidad	Comsol*
Sangre	ε_{tum}	10000	-	Permisividad relativa	Comsol*
	c_{bbl}	3840	J/(kg*K)	Capacidad calorífica	(12)
	ρ_{bbl}	1060	Kg/m ³	Densidad	(12)
	ω_{bbl}	7.15e-3	1/s	Tasa de perfusión	(12)
	T_{bbl}	37	°C	Temperatura de la sangre	(12)

Aislante	σ_{insul}	1e-5	S/m	Conductividad eléctrica	(12)
	K_{insul}	0.01	W/(m*K)	Conductividad térmica	(12)
	c_{pinsul}	3400	J/(kg*K)	Capacidad calorífica	(12)
	ρ_{insul}	800	Kg/m ³	Densidad	(12)
	ϵ_{rinsul}	2.9	-	Permisividad relativa	Comsol*
Acero	σ_{steel}	2.22e6	S/m	Conductividad eléctrica	(12)
	K_{steel}	15	W/(m*K)	Conductividad térmica	(12)
	c_{psteel}	500	J/(kg*K)	Capacidad calorífica	(12)
	ρ_{steel}	7900	Kg/m ³	Densidad	(12)
	ϵ_{rsteel}	1	-	Permisividad relativa	
	h	10	W/(m ² .K)	Coeficiente de transferencia de calor por convección	(12)
	ξ	0.81	-	Emisividad de la superficie	(19)
Zona de Infiltración	σ_{infil}	0.335	S/m	Conductividad eléctrica sin permeabilizar	***
	K_{infil}	0.557	W/(m*K)	Conductividad térmica	***
	ρ_{infil}	1034.5	Kg/m ³	Densidad	***
	c_{pinfil}	3715	J/(kg*K)	Capacidad calorífica	***
	ϵ_{rinfil}	7000	-	Permisividad relativa	Comsol*
Temperaturas	T_0	37	°C	T. inicial y de frontera	(12)
	T_{env}	25	°C	T. ambiente	Asumida

Notas:

*Valores por defecto otorgados por Comsol®.

**Valor promedio entre las propiedades del cerebro y la sangre, dado que es un tejido necrótico, con una consistencia intermedia entre ambos.

***Valor promedio entre las propiedades del cerebro y del tumor.

11. CONDICIONES INICIALES

Los valores de los parámetros mencionados a continuación también se encuentran tabulados en el Anexo.

11.1 Para modulo Electric Currents

La única condición inicial existente es Voltaje=0 en todo el dominio.

11.2 Para módulo Bioheat Transfer

- Temperatura de la sangre: aplicada al dominio de los tres tejidos biológicos. Tumor, Zona de Infiltración y Cerebro.
- Temperatura ambiente: fue aplicada a todo el dominio de ambos electrodos y al aislante ubicado entre ellos.

12. CONDICIONES DE BORDE

12.1 Para módulo Electric Currents

- Aislamiento eléctrico: fue aplicado a toda la frontera exterior del modelo, que incluye las superficies exteriores del cerebro y de los electrodos y aislante que sobresalen. De igual manera, a toda la superficie de ambos electrodos y al aislante ubicado entre ellos. La única frontera exenta de aislamiento corresponde a la punta de los dos electrodos.
- Potencial eléctrico: a una de las puntas se aplicó el voltaje deseado, mientras que a la punta restante se le asignó un potencial de cero.

12.2 Para módulo Bioheat Transfer

- Aislamiento térmico: fue aplicado a toda la frontera exterior del cerebro y del aislante entre los electrodos.
- Enfriamiento convectivo: la frontera que corresponde a esta condición de borde es la superficie exterior de ambos electrodos. Disipan calor a una tasa $h = 10 \frac{W}{m^2 \cdot K}$ (12).
- Radiación entre superficie y ambiente: la frontera que corresponde a esta condición de borde es también la superficie exterior de ambos electrodos.

13. MALLADO

Se empleó una malla 3D de elementos tetraédricos para todo el dominio del problema. El mallado fue generado de forma automática. Bajo Mesh>Mesh Settings>Sequence type se eligió Physics-controlled mesh, y bajo Mesh>Mesh Settings>Element size, Normal. En la Ilustración 4 se aprecia el mallado exterior del modelo, con una malla más fina en la zona de los electrodos.

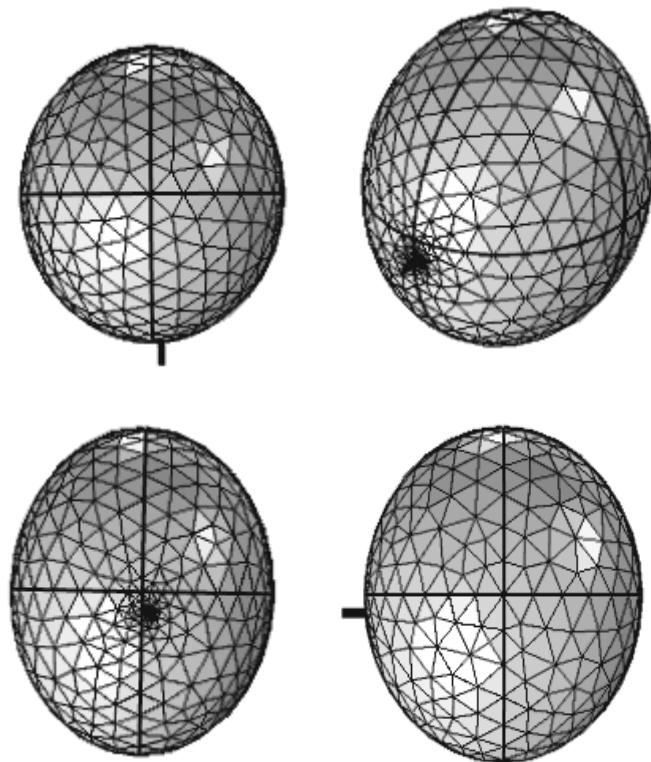


Ilustración 4. Vistas del mallado exterior del modelo.

14. RESULTADOS ESPERADOS

El estudio realizado por *García et al*, referenciado en (12) fue empleado como punto de partida para lograr las modelaciones expuestas en este documento. A pesar de haber utilizado la referencia (12) como guía para las modelaciones, se conservan algunas diferencias entre los modelos, motivadas por la adaptación de la modelación a los objetivos de este trabajo que fueron mencionados antes:

- Las dimensiones de la geometría: la elipsoide y los electrodos poseen medidas diferentes y ubicación relativa diferente.

- Cilindro aislante entre los dos electrodos: adicionado para modelar el catéter empleado en las pruebas reales que realiza el Laboratorio de Sistemas Complejos para evitar arcos eléctricos entre los electrodos.
- Enfoque empleado para simular los pulsos: *García et al* multiplica el término de calentamiento por efecto Joule por el ciclo de trabajo (duración/periodo) con tal de entregar la misma cantidad de energía que en una aproximación por pulsos, evitando correr múltiples Steps, reduciendo el tiempo de cómputo y facilitando la convergencia del Solver.
- El tiempo modelado: los resultados publicados por *García et al* corresponden a un tiempo transcurrido de 80 segundos, mientras que los resultados expuestos en este trabajo a 2 segundos (2 pulsos, más su respectivo tiempo de descanso para cada uno).
- Adición de zona de Infiltración: a diferencia del modelo de la referencia (12), el modelo 3D de éste trabajo posee una zona de transición entre el tumor y el tejido cerebral, llamado Zona de Infiltración. Las propiedades físicas de los tejidos de esta zona son diferentes al resto del modelo.

Los resultados numéricos de *García et al* y de éste trabajo no son comparables hasta este punto. Para hacerlos comparables se deben modificar todos los puntos mencionados, pero tal vez el más crítico es la aproximación de los pulsos. Teniendo en cuenta el tiempo que lleva realizar el cómputo de una solución, para alcanzar 80 pulsos a 1 Hz serían necesarios alrededor de 8.3 días de trabajo de máquina, lo cual es un problema que debe ser estudiado considerando que el Comsol® posee posibilidades de paralelización.

15. PRUEBAS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Para las pruebas se realizaron seis simulaciones numéricas. Durante todas ellas se mantuvieron constantes la duración del pulso eléctrico, la frecuencia de entrega de los pulsos, el tiempo total modelado, el tamaño del mallado y la geometría. En las primeras tres simulaciones se estudió el comportamiento de la temperatura máxima, volumen de IRE y volumen de daño térmico variando el modelo de conductividad (voltaje constante), mientras que en las tres simulaciones restantes se estudió la respuesta de las mismas variables empleando el modelo de conductividad más completo (voltaje variable). Ver Tabla 3.

Para cada simulación se aplicaron dos pulsos de $100 \mu\text{s}$ (1.0e-4 s) de duración a una frecuencia de 1 Hz, donde la simulación completa incluye los dos tiempos de descanso que le corresponden a cada pulso, para un tiempo total modelado de 2 segundos.

Tabla 3. Resumen de variables de los estudios realizados con Comsol®.

Parámetros	Estudios de Comsol®					
	1	2	3	4	5	6
Modelo de conductividad eléctrica de los tejidos σ	cte	$f(T)$	$f(E)$	$f(T, E)$		
Potencial eléctrico entre electrodos (Voltaje)	3000 V			1000V	2000 V	3000 V
Duración del pulso eléctrico	$100 \mu\text{s}$					
Frecuencia de entrega de los pulsos	1 Hz					
Tiempo total modelado	2 segundos					
Tamaño del mallado	Normal					

15.1 Estudios para diferentes modelos de conductividad eléctrica

En los siguientes estudios se obtienen resultados derivados de diferentes modelos de conductividad con complejidad creciente. En todos ellos el voltaje permanece constante.

15.1.1 Temperatura máxima

En la Figura 1 se grafican las temperaturas máximas alcanzadas por el tumor para mostrar su variación con la función de conductividad elegida. Es evidente la dependencia tan importante que tiene la temperatura del valor de la conductividad eléctrica. Para $\sigma = cte$ la temperatura máxima alcanza los 52.3°C y para $\sigma = f(T, E)$ alcanza 99.8°C , casi el doble que empleando el modelo de conductividad eléctrica constante.

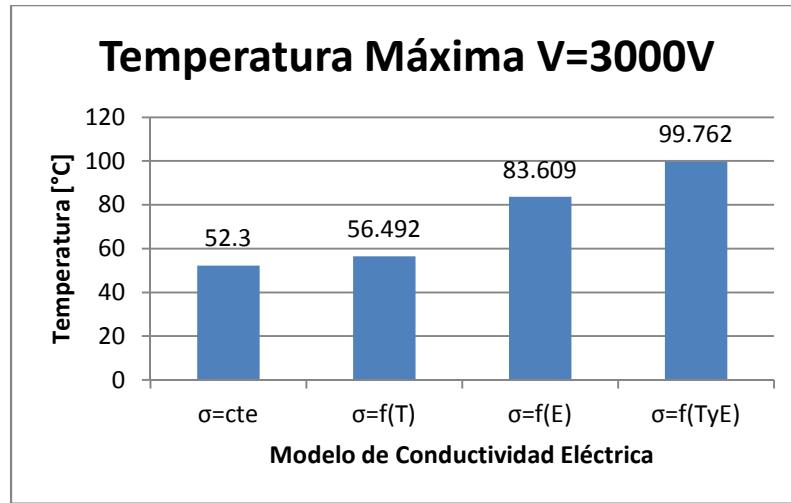


Figura 1. Temperatura máxima vs. Modelo de Conductividad Eléctrica. V=3000V.

15.1.2 Volumen de IRE

Los volúmenes de tejido tratados con IRE reportados a continuación corresponden a aquellos que han sido expuestos a una magnitud de campo eléctrico mínima de 500 V/cm, que corresponde al umbral para IRE empleado por *García et al* (12) (ver Figura 2).

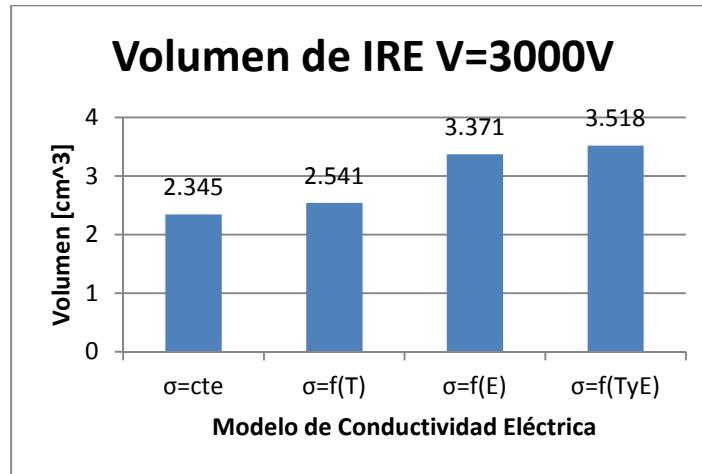


Figura 2. Volumen de IRE vs. Modelo de conductividad eléctrica. V=3000V.

15.1.3 Volumen de daño térmico

En la Figura 3 se observa la influencia que tiene la conductividad eléctrica sobre el volumen de tejido dañado, que corresponde con el que alcanza temperaturas mayores a 50°C. Estos tejidos corresponden a la zona más cercana a la superficie de la punta de los electrodos. El volumen de daño del modelo que emplea conductividad dinámica $\sigma = f(T, E)$ es alrededor de 5 veces mayor que el volumen tratado con una conductividad estática $\sigma = f(T)$ y 22 veces mayor que el tratado con conductividad constante.

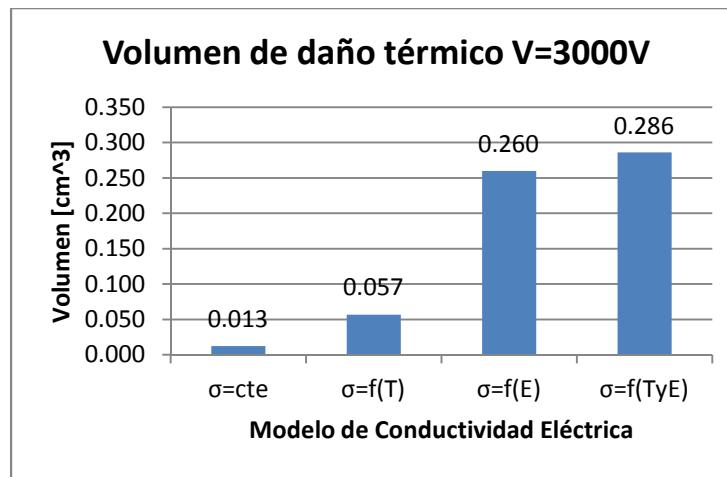


Figura 3. Volumen de daño térmico ($T > 50^\circ\text{C}$) vs Modelo de Conductividad Eléctrica. $V=3000\text{V}$.

15.2 Estudios con Modelo de conductividad eléctrica dinámica

En los siguientes estudios se mantuvo constante el modelo de conductividad eléctrica, donde $\sigma = f(T, E)$. El modelo dinámico es el más completo, en donde la conductividad de los tejidos es función de las conductividades eléctricas de base, de la temperatura de los tejidos (que evoluciona con el tiempo) y de la magnitud del campo eléctrico. Se tomó como variable independiente el voltaje aplicado entre electrodos.

15.2.1 Temperatura máxima

En la Figura 4 se grafican las temperaturas máximas alcanzadas por el tumor para mostrar su variación con el voltaje aplicado entre los electrodos. La variación de la temperatura máxima es no lineal y se ajusta muy bien a una curva cuadrática en el dominio estudiado.

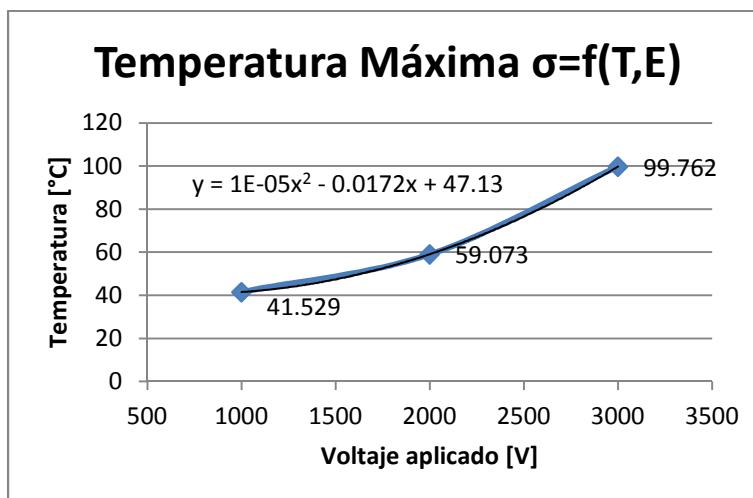


Figura 4. Temperatura máxima vs. Voltaje aplicado. Conductividad dinámica ($\sigma = f(T, E)$).

15.2.2 Volumen de IRE

En la Figura 5 observamos la influencia del voltaje aplicado en el volumen de tejido tratado empleando el modelo de conductividad dinámica. Las tres mediciones indican que el volumen de IRE cambia en forma lineal con el voltaje aplicado, dentro del dominio estudiado (ver línea de tendencia).

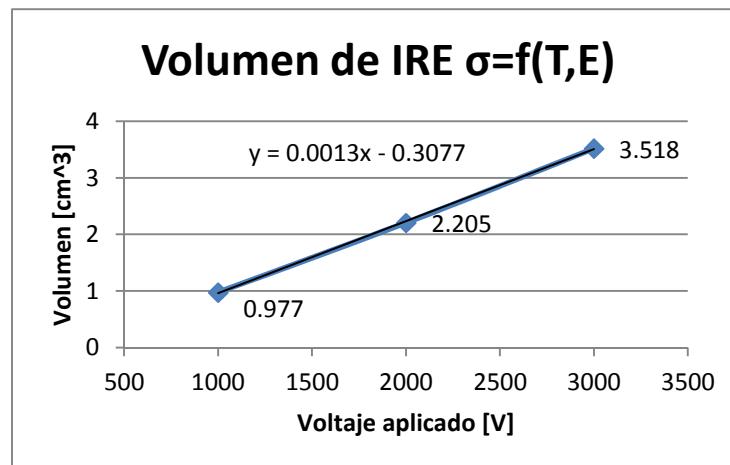


Figura 5. Volumen de IRE vs. Voltaje aplicado. Conductividad dinámica ($\sigma=f(T,E)$).

15.2.3 Volumen de daño térmico

La Figura 6 presenta la variación del volumen de daño térmico con el voltaje. Existe un valor de voltaje entre 1000 y 2000 V para el cual comienza a existir volumen de tejido dañado. Este valor de voltaje no fue estudiado en este trabajo y se deja como un estudio futuro. La razón por la cual no existe volumen de daño es debida a que la simulación de este estudio no arrojó temperaturas por encima de 50°C para V=1000V. Nótese que se podría interpolar el volumen de daño térmico entre 2000 y 3000V, pero no entre 1000 y 2000V debido a que no conocemos el voltaje a partir del cual el volumen de daño es diferente de cero.

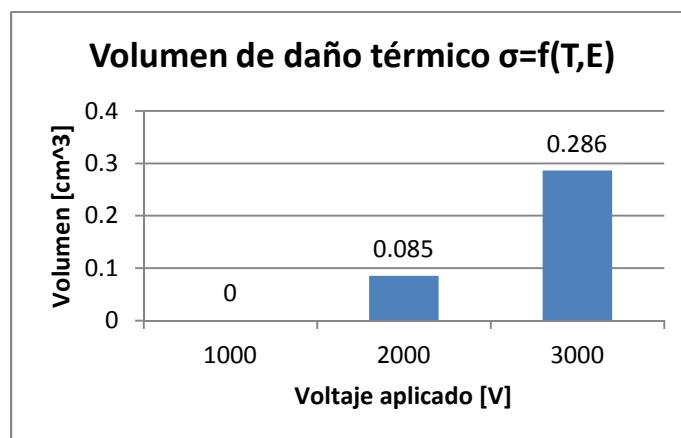


Figura 6. Volumen de daño térmico ($T>50^{\circ}\text{C}$) vs. Voltaje aplicado. Conductividad dinámica ($\sigma=f(T,E)$).

15.3 Gráficos de Voltaje, Conductividad eléctrica, Temperatura, Volumen de IRE y Volumen de daño térmico (Modelo de conductividad y Voltaje constantes)

En la Ilustración 5a e Ilustración 5b se grafican el campo y el potencial eléctrico respectivamente. El plano sobre el cual están graficados los resultados de todas las Ilustraciones coincide con la mitad de la longitud de las puntas de los electrodos, observable también como la línea horizontal en la Ilustración 5f.

En la Ilustración 5c se observa en verde el volumen de IRE, que parece extenderse más allá del volumen del tumor. En la Ilustración 5d se grafica la conductividad eléctrica, que al ser modelada dinámicamente, logra alcanzar valores 4 veces superiores a la conductividad base del tejido tumoral ($\sigma_0 = 0.4 \text{ S/m}$). Cerca de los electrodos, donde las temperaturas y la intensidad del campo son los más altos, la conductividad es inclusive superior a $4\sigma_0$.

En la Ilustración 5e e Ilustración 5f se observan la temperatura y una iso-superficie que delimita aquel volumen de tejido tumoral que se encuentra a una temperatura superior a 50°C. Dentro de este volumen (amarillo) se considera que habrá daños instantáneos por temperatura. Todas las ilustraciones fueron obtenidas con $\sigma = f(T, E)$ y $V = 3000V$.

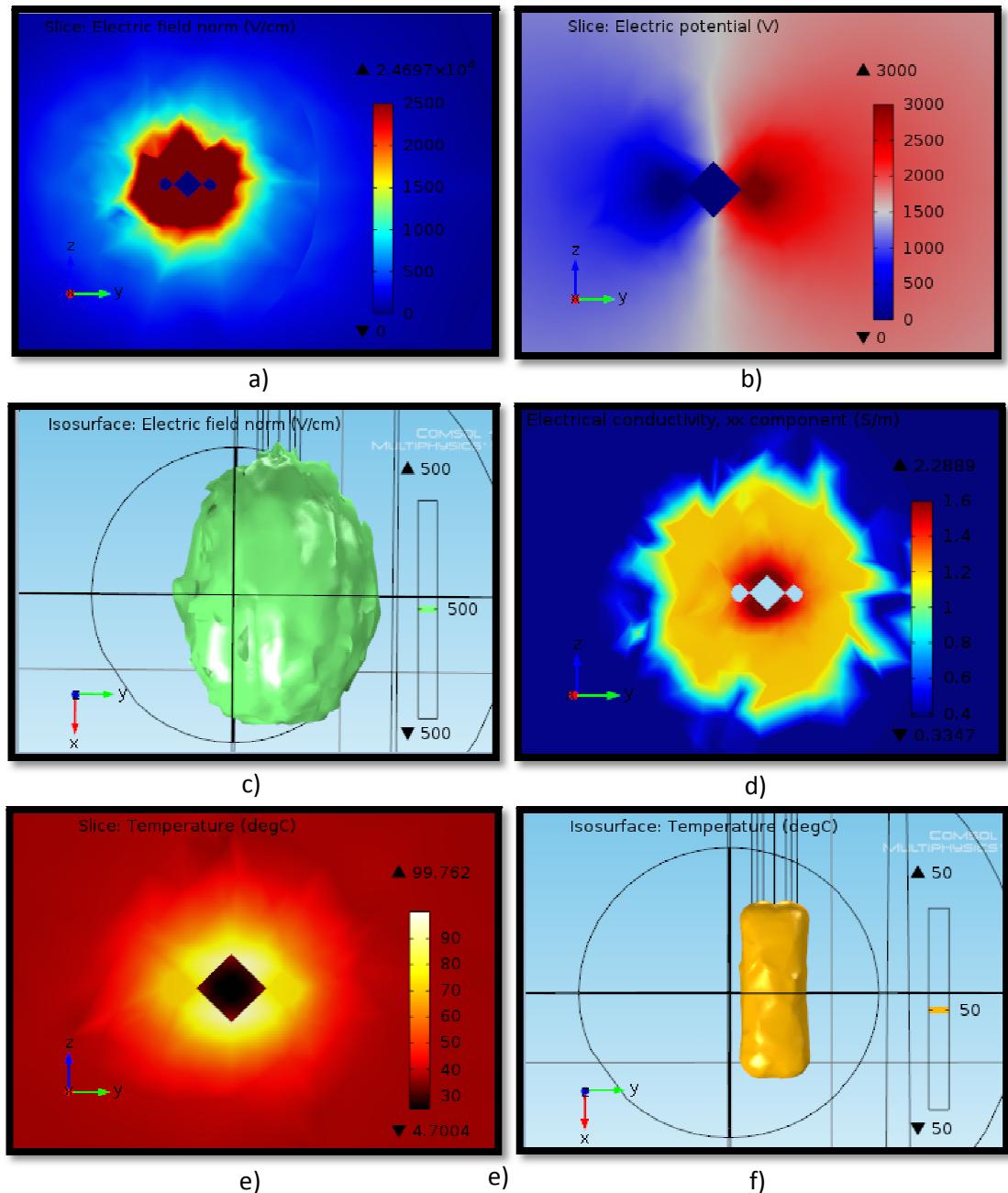


Ilustración 5. a) Campo Eléctrico, b) Potencial Eléctrico, c) Iso-superficie a 500 V/cm y d) Conductividad Eléctrica a $t = 100\mu\text{s}$. e) Temperatura y f) Iso-superficie a 50°C a $t = 1.911\text{ s}$.

16. DIFICULTADES ENCONTRADAS

- Es necesario tener especial cuidado con los rangos de los datos de las gráficas del Comsol®. Al emplear gráficas del tipo Slice se debe tener en cuenta que la propiedad graficada puede estar presente en varios materiales, lo que en algunas ocasiones provoca una malinterpretación de los resultados al tener valores con órdenes de magnitud diferentes al de la zona que nos interesa. En estos casos se puede suprimir la visualización de los datos con órdenes de magnitud distinta simplemente ocultando la malla del dominio que no nos interesa.
- Bajo Study>Solver Configurations>Solver>Dependent Variables>mod es importante tener en cuenta la habilitación o inhabilitación de la casilla Store in output. Si solucionamos el modelo con ella inhabilitada no podremos generar gráficos que requieran de estos números que se eligió no almacenar al final del Step.
- Para modelar las contribuciones de la temperatura y la electroporación (campo eléctrico) fue necesario emplear funciones analíticas. Estas funciones deben ser programadas por el usuario en los campos correctos. Comsol® no posee botones para implementar este tipo de dependencias, de modo que es función del usuario programarlas correctamente para lograr que el proceso de solución funcione.
- Durante el Post-procesamiento de los datos se requirió calcular el volumen de tejido abarcado por temperaturas superiores a 50°C (323.15 K). Para lograr delimitar la integral sólo al volumen de interés es necesario programar el operador lógico $> o >=$ en el campo Expression, donde $>323.15=0$ para $T>=323.15$ y $>323.15=1$ para $T<=323.15$, de modo que sólo suman los cálculos de la integral donde $T>323.15$ K.
- Durante el Post-procesamiento de los datos, para el cálculo de integrales de volumen es necesario seguir Results>Derived Values>Volume Integration. Allí, bajo el campo Expression, al utilizar operadores lógicos es necesario tener en cuenta que las unidades en las cuales se deben ingresar los límites de temperatura deben coincidir con las que presenta el campo Unit. De lo contrario los resultados serán erróneos.

17. CONCLUSIONES Y OBSERVACIONES

- Las temperaturas máximas obtenidas incluyendo la variación de la conductividad eléctrica con la intensidad del campo eléctrico y la temperatura es un 48% mayor que dejando la conductividad constante para los modelos de 3000V. Esto indica lo importante que es considerar la influencia de la electroporación y la temperatura de los tejidos en el cálculo de la conductividad.
- Es posible modelar IRE empleando dos enfoques diferentes para la aplicación de los pulsos. Una opción consiste en multiplicar el calor por efecto Joule por el ciclo de trabajo (duty cycle), afectando este término para obtener la misma tasa de suministro de energía. La segunda opción implica emplear varios Steps, habilitando o inhabilitando las físicas del problema que correspondan a un Step en específico.
- El tiempo de solución de los modelos numéricos es función del tamaño de la malla, de la discretización (lineal, cuadrática, etc.), del tipo de estudio y del número de Steps empleados. Computando con un equipo con procesador Intel Core i7 2630QM y con 4Gb de memoria RAM se obtuvieron tiempos de procesamiento de entre 5 y 6 horas para obtener cada solución (6 Steps por modelo).
- La conductividad eléctrica se incrementa notoriamente al modelarla dinámicamente. Bajo los parámetros de este trabajo, se mostró que puede alcanzar valores superiores a 4 veces la conductividad eléctrica base.
- Dependiendo del modelo de conductividad que se emplee, existe un valor de voltaje por debajo del cual no existe daño por temperatura. Este valor resulta de enorme interés para limitar los equipos de electroporación a éste voltaje siempre que no se desee inducir daños por efecto Joule.
- En la Figura 1, Figura 2 y Figura 3 se muestra que es más importante la acción del campo eléctrico que la acción de la temperatura en éste estudio, para el cálculo del volumen de daño, volumen de IRE y temperatura máxima alcanzada.
- El volumen de IRE varía linealmente con el voltaje aplicado en el intervalo estudiado (1000V a 3000V).

18. POSIBILIDADES DE MEJORA

- Para minimizar la acumulación de carga eléctrica en la superficie de los electrodos es posible alternar la polaridad de las puntas entre la aplicación de cada pulso (12). Durante este trabajo este aspecto no fue tenido en cuenta, por lo cual se deja como una posibilidad de mejora para modelaciones futuras.
- Para modelar una cantidad de pulsos significativa se requieren muchas horas de trabajo de máquina, que pueden reducirse considerablemente si se aprende a emplear la paralelización del Comsol®. Esta es una posibilidad de mejora importante y puede ser explorada para implementarse en futuros trabajos de ésta misma clase.
- Una posibilidad de mejora importante para este trabajo es la determinación de los valores de voltaje a partir de los cuales comienza a existir daño por temperatura. Para el estudio de la Figura 6 éste valor de voltaje se encuentra entre 1000 y 2000V.

19. BIBLIOGRAFÍA

1. *Irreversible Electroporation: A New Ablation Modality - Clinical Implications.* **Rubinsky, Boris, Onik, Gary and Mikus, Paul.** Number 1, s.l. : Adenine Press, February 2007, Technology in Cancer Research and Treatment, Vol. Volume 6.
2. *Tissue ablation with irreversible electroporation.* **Davalos, R. Mir, L. Rubinsky, B.** 33(2), 2005, Ann Biomed Eng, pp. 223-231.
3. *Irreversible electroporation in Medicine.* **Rubinsky, Boris.** Number 4, 2007, Technology in cancer research and treatment, Vol. Volume 6, pp. 255-259.
4. *Theoretical analysis of thermal effects during in vivo tissue electroporation.* **Davalos, R. Rubinsky, B. Mir, L.** 2003, Bioelectrochemistry, Vols. 61(1-2), pp. 99-107.
5. *Temperature considerations during irreversible electroporation.* **Davalos, R. Rubinsky, B.** 51(23-24), 2008, International Journal of Heat and Mass Transfer, pp. 5617-5622.
6. *Thermal injury kinetics in electrical trauma.* **Tropea, B. Lee, R.** 114(2), 1992, J Biomech Eng, pp. 241-250.
7. *Biophysical injury mechanisms in electrical shock trauma.* **Lee, R. Zhang, D. Hannig, J.** 2(1), 2000, Annual Review of Biomechanical Engineering, pp. 477-509.
8. *Numerical modeling of in vivo plate electroporation thermal dose assessment.* **Becker, S. Kuznetsov, A.** 128(1), 2006, Journal of Biomechanical Engineering, pp. 76-84.
9. *A Preliminary Study to Delineate Irreversible Electroporation from Thermal Damage using the Arrhenius Equation.* **Shafiee, H. Garcial, P. Davalos, R.** 131(7):074509, 2009, Journal of Biomechanical Engineering.
10. *Three dimensional finite element analysis of joule heating in electrochemotherapy and in vivo gene electrotransfer.* **Lackovic, I. Magjarevic, R. Micklavcic, D.** 16(5), 2009, IEEE Transactions on Dielectrics and Electrical Insulation, pp. 1338-1347.
11. *Tumor ablation with irreversible electroporation.* **Al-Sakere, B. Andre, F. Bernat, C. Connault, E. Opolon, P. Davalos, R. Rubinsky, B. Mir, L.** 2(11), 2007, PLoS ONE, p. e1135.
12. *A Parametric Study Delineating Irreversible Electroporation from Thermal Damage Based on a Minimally Invasive Intracranial Procedure.* **García, Paulo A.** 2011, Biomedical Engineering Online.
13. **COMSOL.** COMSOL Multiphysics User's Guide para Comsol 4.2a. 2011.
14. *Electrical impedance tomography for imaging tissue electroporation.* **Davalos, RV, et al.** 51(5):761-767, 2004, IEEE Transactions on Biomedical Engineering.
15. *In vivo electrical impedance measurements during and after electroporation of rat liver.* **Ivorra, A and Rubinsky, B.** 70(2):287-95, 2007, Bioelectrochemistry.

16. *Sequential finite element model of tissue electroporabilization.* **Sel, D, et al.** 52(5):816-827, 2005, IEEE Transactions in Biomedical Engineering.
17. *Conductivity of living intracranial tissues.* **Latikka, J. Kuurne, T. Eskola, H.** 46, 2001, Physics in Medicine and Biology, pp. 1611-1616.
18. *Electrical conductivity changes during irreversible electroporation treatment of brain cancer.* **García, P. Rossmeisl, J. Dávalos, R.** 2011. IEEE Annual international Conference Proceedings. pp. 739-42.
19. *The effects of emissivity on the performance of steel in furnace tests.* **Staggs, J. Phylaktou, H.** 1-10, 2008, Fire Safety Journal, Vol. 43.
20. *Mathematical modeling of irreversible electroporation for treatment planning.* **Edd JF, Dávalos RV.** 2007, Technology in Cancer Research and Treatment, Vols. 6: 275-286.
21. **COMSOL.** *Hepatic Tumor Ablation. Tutorial para Comsol 4.2a.* 2011.
22. *Electrochemotherapy: advantages and drawbacks in treatment of cancer patients.* **Sersa, G. Cemazar, M. Rudolf, Z.** 2003, Cancer Therapy, Vol. 1, pp. 133-142.
23. *A validated model of in vivo electric field distribution in tissues for electrochemotherapy and for DNA electrotransfer for gene therapy.* **Miklavcic, D, et al.** s.l. : Biochimica et Biophysica Acta, 2000, Vols. 1523(1): 73-83.
24. *The importance of electric field distribution for effective in vivo electroporation of tissues.* **Miklavcic, D, et al.** 74(5):2152-2158, 1998, Biophysical Journal.
25. *Mathematical modeling of irreversible electroporation for treatment planning.* **Edd, JF and Dávalos, RV.** 6:275-286, 2007, Technology in Cancer Research and Treatment.
26. *In vivo results of a new focal tissue ablation technique: irreversible electroporation.* **Edd, JF, et al.** 53(7):1409-1415, 2006, IEEE Transactions in Biomedical Engineering.
27. *Intracranial nonthermal irreversible electroporation: In vivo analysis.* **García, PA, et al.** 236(1):127-136., 2010, The Journal of Membrane Biology.

ANEXOS

PARÁMETROS DE ENTRADA – FUNCIÓN RAMP

Rampa	
Location	50000
Slope	0.000065
Cutoff	1
Size of transition zone	7000
Smooth at start	Si
Smooth at cutoff	Si

PARÁMETROS DE ENTRADA – STUDY

Time Dependent	Times	Electric Currents	Bioheat Transfer	Values of variables not solved for	
				Method	Study
Step 1	0,0.0001	Si	Si	Initial expression	Zero solution
Step 2	Range(0.0001,0.0001,0.0010)	No	Si	Solution	Step 1
Step 3	Range(0.0010,0.1,1.0100)	No	Si	Solution	Step 2
Step 4	1.0100,1.0101	Si	Si	Solution	Step 3
Step 5	Range(1.0101,0.0001,1.0110)	No	Si	Solution	Step 4
Step 6	Range(1.0110,0.1,2)	No	Si	Solution	Step 5

PARÁMETROS DE ENTRADA – SOLVER

	Configuración		Solve for this field	Store in output
Pulso 1	Dependent variables 1	mod1.V	Si	No
		mod1.T	Si	Si
	Dependent variables 2	mod1.V	No	Si
		mod1.T	Si	Si
	Dependent variables 3	mod1.V	No	Si
		mod1.T	Si	Si
Pulso 2	Dependent variables 4	mod1.V	Si	No
		mod1.T	Si	Si
	Dependent variables 5	mod1.V	No	Si
		mod1.T	Si	Si
	Dependent variables 6	mod1.V	No	Si
		mod1.T	Si	Si