



Facultad de Ingeniería de la Universidad Nacional de La Plata

DEPARTAMENTO DE ELECTROTECNIA
TESINA DE GRADO - INGENIERÍA EN TELECOMUNICACIONES

Optimización de estimulación eléctrica transcraneal para el tratamiento de glioblastomas

Alumno: *Dante Camilo Andrinolo-Olivares N°71298/7*

Director: *Dr. Mariano Fernández-Corazza*

Co-director: *Dr. Carlos Horacio Muravchik*

La Plata, Marzo 2024

Resumen

La estimulación eléctrica transcraneal (tES) es un campo que investiga los efectos de aplicar corriente eléctrica de baja intensidad al cerebro, utilizando electrodos colocados sobre el cuero cabelludo. Tumor Treating Fields (TTFields) es una aplicación de tES, que consiste en aplicar campos eléctricos de frecuencia ($\sim 300\text{KHz}$) e intensidad ($\sim 1\text{V/cm}$) a una región tumoral para detener su crecimiento. El principio fisiológico es que el campo eléctrico aplicado retarda o detiene la mitosis (subdivisión celular) si está lo suficientemente alineado con la dirección de división de la célula. El protocolo convencional involucra comutar entre dos patrones intuitivos de estimulación entre las zonas anterior-posterior e izquierda-derecha de la cabeza humana. El problema de estos patrones es que no consideran la ubicación del tumor ni la curvatura de los campos eléctricos aplicados debido a las propiedades geométricas y eléctricas de los diferentes tejidos de la cabeza. Existen técnicas de tES que permiten tener en cuenta estos factores para encontrar patrones de aplicación de corriente que generen, lo mejor posible, los patrones deseados en la zona de interés, en este caso, en el tumor. Esto se conoce como optimización de tES. Sin embargo, esta técnica no ha sido estudiada ni aplicada para TTFields. La hipótesis de esta tesis es entonces que mediante el uso de técnicas de optimización de tES es posible mejorar la eficacia de TTFields.

Como primer objetivo de este trabajo, se aplican métodos de optimización para obtener patrones de inyección óptimos para estimular el área tumoral, que maximicen la intensidad promedio de campo eléctrico o la direccionalidad promedio del campo eléctrico a lo largo de una dirección determinada. Métodos como el teorema de reciprocidad, el filtro de restricción lineal con mínima varianza, y un software de optimización convexa, fueron utilizados para optimizar los patrones de inyección de corriente usando dos distintos arreglos: el arreglo convencional de 36 electrodos de TTFields llamado Optune, y el arreglo de 64 electrodos 10-20 para electroencefalografía. Para resolver el problema directo de tES a partir del método de elementos finitos se utilizó un modelo realista de la cabeza humana, incluyendo 5 tejidos y un tumor. El desempeño fue medido utilizando métricas que miden la intensidad y la direccionalidad promedio del campo eléctrico, en las direcciones cartesianas dentro del tumor. Los resultados obtenidos muestran mejoras en el desempeño en términos de la direccionalidad y la intensidad comparado con el protocolo convencional.

Un segundo objetivo de esta tesis es estimar cuánto mejora la eficacia de TTFields a partir de las mejoras en direccionalidad e intensidad obtenidas luego de cumplir el primer objetivo. Para ello se propone un modelo estadístico que describe la duración del tiempo de división de las distintas fases de la mitosis que son afectadas por TTFields. Este modelo es utilizado para calcular y validar la probabilidad de muerte celular. Datos disponibles en la bibliografía sobre experimentos realizados *in vitro*, son utilizados para calcular los parámetros de una función densidad de probabilidades propuesta. El modelo estadístico es calibrado usando los datos experimentales disponibles para experimentos

in-vitro en platos de cultivo (bidimensionales) estimulando en una dirección o alternadamente en dos direcciones ortogonales. Una vez calibrado, el modelo es extrapolado al caso tridimensional, para modelar una situación más realista. Se simularon estimulaciones en dos y en tres direcciones y se obtuvo que es posible aumentar la probabilidad de muerte aplicando los patrones optimizados. Los resultados obtenidos en ambos objetivos permiten validar la hipótesis planteada mediante el uso de simulaciones computacionales y con las suposiciones realizadas al armar los modelos.

Abstract

Transcranial electrical stimulation (tES) is a field that investigates the effects of applying low-intensity electrical currents to the human brain using electrodes placed on the scalp. Tumor Treating Fields (TTFields) is one application of tES, that consists of applying alternating electric fields ($\sim 300\text{KHz}$) to a tumoral region to arrest its growth. The physiological principle is that tumoral cells are killed during mitosis if the fields are aligned with the cell subdivision direction. The conventional protocol involves switching between two ad-hoc and intuitive anterior-posterior and left-right stimulation patterns. The problem is that these patterns do not consider the tumor location, nor the geometrical and electrical properties of the different tissues of the brain that affect the electric field. There are techniques to mitigate these problems and get the best possible electric field within the tumor. This is known as optimization. However, this technique has not been studied or applied to TTFields. The hypothesis of this work is to enhance TTFields technique by applying optimization methods.

The first objective of this work focuses on optimizing the current injection patterns to stimulate the tumoral region, maximizing the average electric field intensity or the average electric field directionality inside the tumor along predefined electric field orientations. Optimization methods such as reciprocity theorem, linearly constrained minimum variance filter, and convex optimization software are used to optimize the current injection using two electrode arrays: the conventional 36-electrode TTFields array called Optune, and the 64-electrode 10-20 electroencephalography array. A realistic head model, including brain tissues and a tumor, is used to solve the forward problem of tES using the finite element method. Performance is evaluated based on the directionality and intensity metrics of the electric field within the tumor. The results show improved performance in terms of directionality and intensity for the optimized patterns compared to the conventional protocol. The proposed optimization approach has the potential to enhance efficiency of TTFields.

A second objective of this work is to estimate the efficacy enhancement after the intensity and directionality obtained by the previous applied methods. A statistical model is proposed to describe the division duration of the mitosis phases that are affected by TTFields. This model is then used to validate and calculate the probability of cancer cell death. For this, the empirical data is taken from the available bibliography, and then the parameters of a proposed density probability function are estimated to fit the data. The statistical model is fully defined using the available experimental data from dish-based (two-dimensional) in-vitro experiments, stimulating in one and two orthogonal directions. Then, to analyze a more realistic case, this model is extrapolated to the three-dimensional case. tES along two and three directions were simulated, enhancing the probability of cell death. The results of both objectives validate the hypothesis through the use of computational simulations and the assumptions of the models.

Agradecimientos

Primero que nada, quiero agradecer a mi familia por el cariño y apoyo que me dan diariamente. Gracias a mi hermana Sofía, y a mis viejos, Darío y Natalia, por bancarme y ayudarme en todo lo que quise y pude hacer en estos 5 años de carrera. Mamá, Papá, los quiero con todo mi corazón. Son lo más grande que tengo, gracias por haberme formado de la manera que lo hicieron.

Gracias a mi novia Melina, por siempre estar, por tu cariño y entender todo el tiempo que tuve que dedicarle al estudio. Gracias a mis amigos, Mati, Brai y Rodri, que a pesar de que en estos 5 años estuvimos todos ocupados y no pudimos vernos tanto como antes, siempre estuvieron en lo importante.

Gracias a mis directores, Mariano y Carlos, por la gran guía en este trabajo, por toda la atención y buena onda que le pusieron (sobre todo en la parte de la escritura...). Gracias por todas las conversaciones que me introdujeron a un mundo (o varios) súper interesante, interminable, y que sin ustedes, no hubiera podido conocer. Fueron, son y serán un motor muy importante en mi entusiasmo y motivación. Gracias también al instituto LEICI, y toda su gente, en particular a Juli, Mati y Luca, que me ayudaron siempre que pudieron en todo lo que pregunté y necesité.

Agradezco también a Javi Smidt, por tener siempre la mejor predisposición con todos las dudas y consultas respecto a la carrera y en general. Muchas gracias.

No quiero perder la oportunidad de agradecer a mis compañeros y amigos, que hicieron de esta carrera algo mucho más lindo y llevadero, sobretodo en los primeros años cuando la adaptación cuesta. Muchas gracias al Coye, Chaca, Andy, Martin, Tomy, Gero, Fran, Manu, Chapa, Joaco, Nico, Delfi, Mark, Kevo, Pablo, Leo, Arian, Fermín, y una lista interminable de gente increíblemente valiosa que conocí en la facultad por la que todo esto valió completamente la pena.

Muchas gracias a todos.

Índice general

1. Introducción	1
1.1. Contexto	1
1.1.1. Estimulación Eléctrica Transcraneal	1
1.1.2. Problema inverso	2
1.1.3. Tumor Treating Fields	3
1.2. Motivación	4
1.3. Objetivos	4
2. Modelado y Optimización	7
2.1. Construcción de modelos realistas	7
2.2. Problema directo en tES	8
2.2.1. Formulación del problema	8
2.2.2. Resolución numérica	9
2.3. Métodos de optimización para el problema inverso en tES	11
2.3.1. Máxima direccionalidad	11
2.3.2. Máxima intensidad	13
2.3.3. Algoritmos de optimización convexa	14
3. Optimización espacial	15
3.1. Modelo, arreglos y métricas	15
3.1.1. Modelo realista utilizado	15
3.1.2. Arreglos	16
3.1.3. Métricas	18
3.2. Reciprocidad	20
3.3. LCMV	22
3.4. CVX Iterativo	25
3.5. Conclusiones	29
4. Modelo estadístico	31
4.1. Estimulación en una dirección	31
4.1.1. Efectos de TTFields	31
4.1.2. Formulación del Problema	34
4.1.3. Modelo estadístico	35
4.1.4. Resultados	36
4.2. Estimulación en dos direcciones	36
4.3. Extrapolación a tres dimensiones	37
4.3.1. Cálculo de las probabilidades	38
4.3.2. Superposición de estimulaciones	40
4.4. Conclusiones	42

5. Conclusiones Generales y trabajo futuro	43
A. Resolución numérica con FEM	47
A.1. Residuos pesados	47
A.2. Mallado y Matriz elemental	48
A.2.1. Cambio de dominio	51
A.3. Vector independiente	52
A.4. Ensamblado	53
B. Cálculo de la matriz de transferencia	55

Índice de figuras

1.1.	Comportamiento de los dipolos y cargas durante la etapa de división. Imagen tomada de [1]	3
1.2.	Arreglo de electrodos comercial Optune. A izquierda y centro, un modelo realista de como se vería el arreglo. A derecha, una proyección del arreglo en el plano. Imagen 3D tomada de [2].	4
1.3.	Arreglo 10-20 EEG de 64 electrodos. A izquierda, un modelo realista de como se vería el arreglo en una persona. A derecha, una proyección del arreglo en el plano. Imagen 3D tomada de [3].	5
2.1.	Proceso de creación del modelo realista	8
2.2.	Mallado de una esfera con 16 electrodos colocados. En color cian, los electrodos T7 y T8.	11
2.3.	Distribución del campo eléctrico en una sección del eje <i>y</i> , dado por la inyección de corriente entre los electrodos T7 y T8 de la figura 2.2. Los vectores en rojo son los de mayor intensidad, y en azul los de menor intensidad. La diferencia entre la cantidad de flechas en cada zona, corresponde a que el mallado en esa zona tiene una resolución mayor o menor, según el caso.	12
2.4.	Esquema de los casos 1 y 2. En rojo, los puntos donde se inyecta corriente o se mide el potencial.	13
3.1.	Modelo realista de una cabeza humana, basada en el atlas ICBM-152. A izquierda, se muestra la vista superior removiendo los tejidos de cráneo y cuero cabelludo, y a derecha un corte coronal. De afuera hacia dentro, los tejidos son:cuero cabelludo, cráneo, líquido cefalorraquídeo y cerebro.	16
3.2.	Modelo remallado considerando el tumor (en azul), el cual se encuentra debajo del surco central, y desviado hacia la derecha.	16
3.3.	Arreglo de Optune. A la izquierda, una proyección del arreglo en el plano, donde L, R, A y P corresponden a los sub arreglos a izquierda, derecha, anterior y posterior, respectivamente. A la derecha, vista superior-derecha del arreglo colocado en el modelo realista.	17
3.4.	Patrones de estimulación estándar para el arreglo de Optune. En rojo y en azul las corrientes entrantes y salientes para un determinado instante de tiempo, respectivamente. Las unidades son [A]	17
3.5.	Arreglo 10-20 de 64 electrodos. A la izquierda, una proyección del arreglo en el plano. A la derecha, vista superior-derecha del arreglo colocado en el modelo realista.	18
3.6.	Ángulo entre el vector campo eléctrico y la dirección deseada.	19

3.7. Patrones de inyección óptimos en intensidad direccional para el arreglo Optune. En rojo, las corrientes entrantes, y en azul las salientes. La escala es [A]	20
3.8. Patrones de inyección óptimos en intensidad direccional para el arreglo 10-20 de 64 electrodos. En rojo, las corrientes entrantes, y en azul las salientes. La escala es [A]	21
3.9. Patrones de inyección óptimos para el arreglo Optune, optimizado con LCMV reescalado. Las unidades son [A].	23
3.10. Patrones de inyección óptimos para el arreglo 10-20 de 64 electrodos, optimizado con LCMV reescalado. Las unidades son [A].	23
3.11. Patrones de inyección óptimos para el arreglo Optune, optimizado con CVX iterativo y restricción angular de 1 grado. Las unidades de barra son [A].	26
3.12. Patrones de inyección óptimos para el arreglo 10-20 de 64 electrodos, optimizado con CVX iterativo y restricción angular de 1 grado. Las unidades de barra son [A].	27
3.13. Curvas ángulo-intensidad para los arreglos 10-20 de 64 electrodos y Optune, continua y punteada respectivamente. En rojo, verde y cian, se encuentran los resultados de reciprocidad, LCMV y CVX con restricción de 1 grado respectivamente, con marcador circular para 10-20 y romboide para Optune. Además, se incluyen en azul los resultados de la estimulación sin optimizar. Para el caso del eje z, se tomo la mejor métrica entre AP y LR. Estas curvas fueron obtenidas con el Algoritmo 2.	28
4.1. A la izquierda, el esquema de división del espacio para medir la frecuencia de división respecto al ángulo. A la derecha, la subsección analizada.	32
4.2. Ángulo considerado para denotar la reorientación hacia la dirección del campo eléctrico	33
4.3. Funciones densidad de probabilidad obtenidas para los sectores circulares.	36
4.4. Regiones circulares en las que se considera que la célula se reorienta.	37
4.5. Esquema tridimensional considerado. En color, las áreas de los sectores esféricos de 42.3°.	38
4.6. Esquema 3D de los sectores esféricos en los que se clasifican las direcciones de división celular, para tres estimulaciones ortogonales. Estas áreas son utilizadas para calcular la nueva P_r	39
4.7. Esquema 3D de los sectores esféricos en los que se clasifican las direcciones de división celular, para tres estimulaciones no ortogonales. En azul las direcciones correspondientes a x e y , y en verde para z	41
A.1. Discretización de un cubo. En rojo, el elemento de la esquina donde las aristas punteadas del tetraedro, están dentro del cubo.	48
A.2. Elemento del mallado propuesto con volumen V_i . En los nodos se indica la tensión $u_k^{(i)}$ y las coordenadas espaciales $r_k^{(i)}$ para cada uno de ellos.	48
A.3. Cambio de sistema de coordenadas para la facilidad del computo de los coeficientes.	50
A.4. Mallado de una figura genérica en el que se han enumerado los nodos de forma única. En este caso $N = 7$	53

Índice de tablas

3.1.	Tabla de las conductividades asignadas a cada tejido.	15
3.2.	Direccionalidad e Intensidad del campo eléctrico en las direcciones x , y y z para el arreglo de Optune en los casos de los patrones estándar.	19
3.3.	Intensidad del campo eléctrico en las direcciones x , y y z para el arreglo de Optune y el arreglo 10-20 de 64 electrodos, en los casos del patrón convencional y los patrones optimizados con el teorema de reciprocidad en cada dirección. La corriente aplicada en todos los casos es de 100mA por electrodo, 900mA totales, con 18 electrodos activos.	21
3.4.	Direccionalidad del campo eléctrico en las direcciones x , y y z para el arreglo de Optune y el arreglo 10-20 de 64 electrodos, en los casos del patrón convencional y los patrones optimizados con el teorema de reciprocidad en cada dirección.	22
3.5.	Intensidad promedio del campo eléctrico en las direcciones x , y y z para el arreglo de Optune y el arreglo 10-20 de 64 electrodos, en los casos del patrón convencional y los patrones optimizados con LCMV en cada dirección.	24
3.6.	Direccionalidad del campo eléctrico en las direcciones x , y y z para el arreglo de Optune y el arreglo 10-20 de 64 electrodos, en los casos del patrón convencional y los patrones optimizados con LCMV en cada dirección.	25
3.7.	Intensidad promedio del campo eléctrico en las direcciones x , y y z para el arreglo de Optune y el arreglo 10-20 de 64 electrodos, en los casos del patrón convencional y los patrones optimizados con CVX en cada dirección.	27
3.8.	Direccionalidad del campo eléctrico en las direcciones x , y y z para el arreglo de Optune y el arreglo 10-20 de 64 electrodos, en los casos del patrón convencional y los patrones optimizados con CVX en cada dirección.	28
4.1.	Tasa de división celular en función del ángulo, clasificados en las secciones circulares de la Fig. 4.1	32

Capítulo 1

Introducción

El presente informe describe el trabajo realizado bajo la actividad de Tesina de Grado con el grupo de Procesamiento estadístico de señales, en el Instituto de investigaciones en electrónica, control y procesamiento de señales (LEICI), de la Facultad de Ingeniería de la Universidad Nacional de La Plata (FI - UNLP). En particular se enmarca en el área de estimulación eléctrica que se ha trabajado en los últimos años en dicho grupo.

En las siguientes secciones se presenta una introducción a la temática de esta tesis, las motivaciones, y el trabajo realizado.

1.1. Contexto

1.1.1. Estimulación Eléctrica Transcraneal

La Estimulación Eléctrica Transcraneal (tES por sus siglas en inglés), es un campo de la ingeniería eléctrica y biomédica que ha estado en crecimiento en las últimas dos décadas, y explora los efectos fisiológicos de aplicar corriente eléctrica de forma mínimamente invasiva y de relativa baja intensidad en el cerebro, a través de arreglos de electrodos colocados sobre el cuero cabelludo. Sus formas de aplicación varían dependiendo de la corriente inyectada. Esta puede ser en modalidad de corriente continua conocida como estimulación transcraneal de corriente continua (tDCS)[4], o corriente alterna (tACS) [5], aunque también hay con corriente modulada por ruido (tRNS, similar a tACS)[6], e interferencia temporal (tTIS, en el que se utiliza un leve desfasaje entre dos sinusoides de relativa alta frecuencia para estimular con su envolvente)[7]. tDCS es utilizada generalmente para polarizar el potencial de un grupo de neuronas e incrementar o decrementar la excitabilidad cortical o la tasa de disparos, mientras que tACS, tTIS y tRNS son utilizadas para modular la actividad eléctrica de forma dinámica. Sus aplicaciones han sido propuestas como alternativas o complementos a tratamientos biomédicos, por ejemplo, tDCS ha sido estudiado y aplicado como herramienta terapéutica para el caso de la epilepsia, enfermedad de Parkinson, ansiedad, rehabilitación de accidentes cerebrovasculares [8], depresión [9], o incluso para mejorar actividades cognitivas como la memoria o el aprendizaje [8].

La corriente inyectada (y saliente) para una combinación determinada de electrodos en el arreglo, llamado patrón de inyección, genera un mapa de campos eléctricos en el cerebro, que puede ser calculado analíticamente para geometrías sencillas, utilizando las leyes que modelan el electromagnetismo (leyes de Maxwell) [10]. Sin embargo, para geometrías realistas, es necesario utilizar métodos numéricos de resolución de ecuaciones diferenciales, como el método de los elementos finitos (FEM, por sus siglas en inglés)[11], el método

de elementos de contorno (BEM, por sus siglas en inglés)[12], o el método de diferencias finitas (FDM, por sus siglas en inglés) [13]. Estas herramientas permiten computar este mapa ayudando a predecir el comportamiento y características de los campos eléctricos generados por un patrón de inyección en la cabeza humana. Este proceso es llamado problema directo (FP, por sus siglas en inglés). En particular, el FP permite estimar el área estimulada (o la distribución espacial del campo) ya que esta es afectada por las alteraciones que producen la geometría y conductividad de los distintos tejidos de la cabeza al campo eléctrico.

Para aplicar los métodos numéricos a geometrías realistas, se requieren modelos computacionales de la cabeza, los cuales son generados a partir de imágenes médicas como aquellas producidas por resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés). De estas pueden etiquetarse los distintos tejidos a partir de una segmentación de la imagen, y con ello generar dicho modelo. Por otro lado, los electrodos son agregados posteriormente, lo cual cambia la formulación del FP, dependiendo del modelo que se utilice entre el modelo de electrodo completo (CEM, por sus siglas en inglés) [14] o el modelo de electrodos puntuales. Para el primero, se consideran sus propiedades eléctricas y distribución espacial de corriente alrededor del conductor, mientras que para el segundo, se tiene en cuenta sólo la corriente inyectada en un punto.

1.1.2. Problema inverso

Dado que cada persona posee una geometría y cualidades eléctricas cerebrales distintas, es relevante saber cual es la mejor forma de estimular cierta área de interés (ROI, por sus siglas en inglés), con un determinado criterio, para una persona en particular. Con los modelos y técnicas comentadas en la sección anterior, es posible formular este problema llamado problema inverso (IP). El IP consiste en encontrar el patrón de inyección que genera el estímulo más apropiado, sujeto a distintas restricciones. Es decir, consiste en encontrar la combinación óptima de corrientes entrantes y salientes para aplicar por cada electrodo. En el caso de ser estimulación por corriente alterna, la corriente será entrante y saliente por todos los electrodos. En este caso entonces, entrante y saliente se refiere para un determinado instante de tiempo, aunque está claro que van a alternar. Se mantiene esta distinción entre entrante y saliente en el resto de la tesis, pero siempre teniendo en cuenta esta salvedad.

Las restricciones que se consideran usualmente, dependen tanto del criterio de optimización (objetivo) como de los estándares de seguridad, en los que se restringe 1) la máxima amplitud de corriente por electrodo para evitar quemaduras superficiales o molestias, 2) la cantidad máxima de corriente total aplicada, y 3) que se cumpla una de las leyes de Kirchhoff, que indica que toda la corriente que ingresa, debe salir (ley de nodos). Por el lado de los criterios de optimización, existen aquellos que buscan que la componente en cierta dirección sea máxima en la ROI (máxima intensidad direccional), o máxima direccionalidad, que busca que el campo tenga componentes sólo en una dirección determinada. También hay criterios como máxima focalidad, en el que se busca que haya alta intensidad en la ROI mientras que en el resto del cerebro el estímulo sea mínimo.

Entre los métodos de optimización propuestos, están 1) cuadrados mínimos escalados (scaled LS) [15] y cuadrados mínimos pesados (WLS) [15], ambos para aumentar la focalidad, 2) filtro con restricción lineal de mínima varianza (LCMV) [16] que optimiza la direccionalidad del campo, 3) métodos basados en el teorema de reciprocidad [17] que maximiza la intensidad para un dado arreglo, y 4) métodos de optimización convexa [18], los cuales son utilizados para distintos enfoques (intensidad, direccionalidad o focalidad).

La diferencia de este último respecto a los anteriores, es que no utiliza una forma cerrada, sino que utiliza métodos numéricos iterativos hasta lograr la optimización con cierto error. Los detalles de estos algoritmos se describen en el Capítulo 2.

1.1.3. Tumor Treating Fields

En el año 2004, Elion Kirson et al, exponen los efectos de tACS a células cancerígenas que se encuentran en proceso de mitosis [19]. En ese trabajo se realiza un análisis de la respuesta de distintos tipos de células, a distintas frecuencias, intensidades y desviación angular entre campo eléctrico y dirección de división. El principal efecto es el de muerte celular por interferencia en la etapa de división, con mayor o menor efectividad dependiendo de los parámetros mencionados. Posteriormente esta técnica, que toma el nombre de 'campos de tratamiento de tumores' o TTFields por sus siglas en inglés, fue propuesta para tratar el tipo de tumores cerebrales malignos más común que afecta a las personas, llamado glioblastoma multiforme (GBM) [1, 20].

En cultivos *in vitro*, se ha mostrado que TTFields es dependiente de la intensidad, y en particular cuando el campo supera aproximadamente 1V/cm, el crecimiento celular del tamaño comienza a decrecer, por lo que en la práctica se toman valores de intensidad entre 1V/cm-3V/cm para la aplicación del método [1, 20]. También es dependiente de la frecuencia, con una eficiencia mayor para 200kHz, aunque para distintos tipos de células, los efectos se ven en el rango de 100kHz-300kHz [19, 1].

Además, el efecto es altamente dependiente de la desviación angular entre la dirección del campo eléctrico y la dirección de división. Cuando estas direcciones son paralelas, el efecto de muerte celular es el mayor posible, mientras que si son ortogonales, la probabilidad de muerte es mínima [21]. En ese sentido también se ha encontrado en experimentos *in vitro*, que el método es un 20 % más eficiente si se estimula alternando entre campos eléctricos con dos direcciones ortogonales en lugar de una sola [1].

Se cree que el mecanismo de acción está relacionado con la interacción entre el campo eléctrico y las moléculas polares de las células en división, que podría tener implicaciones en la disruptión de la formación de microtúbulos durante la etapa de mitosis y en el movimiento de macromoléculas y organelos hacia el punto de división durante la etapa de cytokinesis (ver figura 1.1) [22].

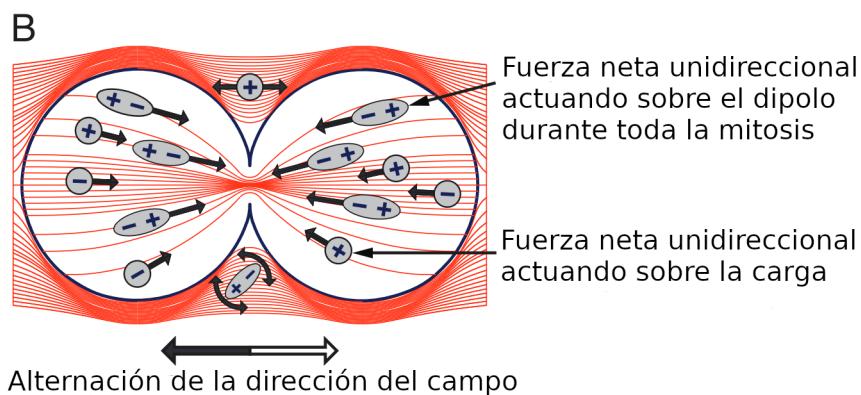


Figura 1.1: Comportamiento de los dipolos y cargas durante la etapa de división. Imagen tomada de [1]

Es importante destacar que las células sanas son prácticamente inocuas a estos efectos dado que la tasa de división es menor y tiempo en el que se dividen es mayor en comparación a las células cancerígenas, por lo que se ven altamente desafectadas [21].

Los ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento en personas es realizable y tolerado correctamente sin efectos adversos serios. Además, un ensayo clínico de fase III que comparó la eficacia de TTFIELDS respecto a quimioterapia, mostró resultados comparables [22], lo que llevó en el 2011 a la aprobación de este método por parte de la U.S. Food and Drug Administration (FDA).

1.2. Motivación

En la actualidad, la empresa que lidera este tipo de tratamiento es Novocure [2], que para el caso de tratamiento de GBM, TTFIELDS es utilizado a través del arreglo Optune [21, 23], el cual consiste en cuatro arreglos de nueve electrodos cerámicos cada uno, usualmente ubicados intuitivamente en las zonas posterior, anterior, izquierda y derecha de la cabeza (ver figura 1.2), con un patrón de inyección que alterna entre posterior anterior (AP) y derecha izquierda (LR) con la intención de buscar ortogonalidad dentro de la cabeza.

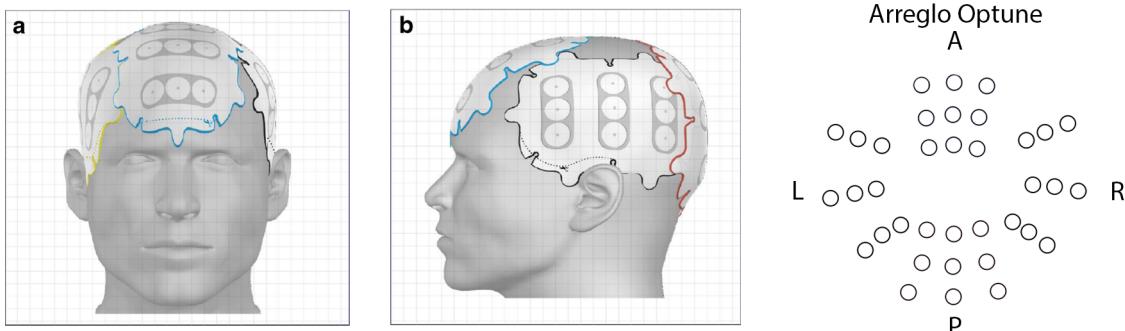


Figura 1.2: Arreglo de electrodos comercial Optune. A izquierda y centro, un modelo realista de como se vería el arreglo. A derecha, una proyección del arreglo en el plano. Imagen 3D tomada de [2].

El problema surge al no considerar que la geometría individual, la ubicación particular del tumor dentro del cerebro, y las conductividades de los distintos tejidos de la cabeza, afectan el campo eléctrico deformándolo y haciendo que se pierda ortogonalidad de los campos eléctricos aplicados en el tumor, produciendo una situación de estimulación no óptima.

Por otro lado, en los ensayos propuestos se considera un esquema bidimensional con estimulación en dos direcciones, es decir, se atacan subdivisiones de la célula en un plano, minimizando la contribución de la estimulación vertical (nótese las ubicaciones de los electrodos en el arreglo de la Fig. 1.2). Esto no es acorde a la situación realista del GBM en la que la subdivisión es tridimensional y por lo tanto, formulamos como hipótesis que estimular en tres direcciones, optimizadas para que sean lo más ortogonales posibles en el tumor, mejoran la eficacia de la técnica.

1.3. Objetivos

El objetivo general, es aplicar métodos de estimulación óptima considerando la técnica de TTFIELDS, y comparando a través de distintas métricas, los cambios producidos en intensidad y direccionalidad, para dos arreglos de electrodos distintos. Particularmente,

a partir de simulaciones y los métodos computacionales anteriormente comentados, los objetivos son aplicar los métodos de optimización LCMV, reciprocidad y optimización convexa, para incrementar la direccionalidad e intensidad en las tres direcciones ortogonales cartesianas en el tumor. Se considerará el arreglo Optune de Novocure y el arreglo estándar de electroencefalografía (EEG, por sus siglas en inglés) 10-20 de 64 electrodos (ver figura 1.3). Se tendrán en cuenta las restricciones de seguridad y la ley de nodos en todos los casos.

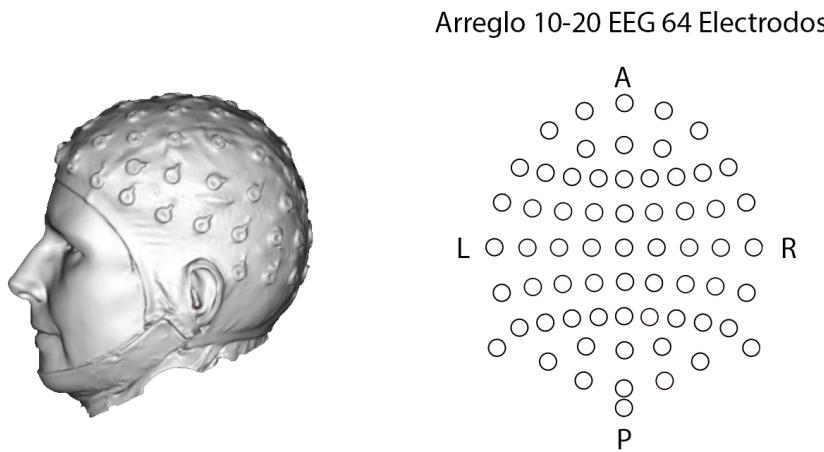


Figura 1.3: Arreglo 10-20 EEG de 64 electrodos. A izquierda, un modelo realista de como se vería el arreglo en una persona. A derecha, una proyección del arreglo en el plano. Imagen 3D tomada de [3].

Además, otro objetivo es realizar un análisis de las variaciones en la probabilidad de muerte celular posterior a la optimización para obtener una estimación de la eficacia de la técnica. Se modela la probabilidad de muerte de la célula con una densidad determinada, sus parámetros son calculados a partir de los datos provistos por los ensayos efectuados en los artículos [19, 1] para el caso 2D, y luego se extrapolan para el caso 3D óptimo y no óptimo.

En el capítulo 2, se desarrollan los métodos matemáticos utilizados en la realización de este trabajo. En el capítulo 3, se presentan los resultados de la estimulación óptima para un caso particular de tumor (primer objetivo). En el capítulo 4 se desarrollan las ecuaciones y se analizan los resultados de los cambios en la probabilidad de muerte celular (segundo objetivo). Finalmente, en el capítulo 5 se presentan las conclusiones generales y el trabajo futuro.

Capítulo 2

Modelado y Optimización

En este capítulo, se presentan las formulaciones y desarrollos matemáticos de FEM para la resolución del problema directo, y la deducción de los métodos de optimización utilizados en este trabajo, para la resolución del problema inverso, para el contexto de estimulación eléctrica transcraneal.

2.1. Construcción de modelos realistas

El FP consiste en el cálculo de la distribución del campo eléctrico en el cerebro, generado por fuentes eléctricas externas, en el caso de TES, o internas, en el caso de EEG. Este problema puede ser resuelto analíticamente si se considera una geometría simple y regular como una esfera [24, 25]. Para geometrías realistas, las cuales son de mayor interés, se requieren usar métodos numéricos como FEM, BEM o FDM.

Previo a la aplicación de estos métodos, es requerido un modelo computacional de la cabeza del individuo, para el cual son necesarias imágenes médicas como MRI en sus modalidades T1, T2, e imágenes de tomografía computada, las cuales deben ser corregistradas. A partir de estas imágenes, el sólido se segmenta en los distintos tejidos, proceso que consiste en determinar y etiquetar a qué tejido pertenece cada uno de los voxels de la imagen (ver Fig. 2.1). Con la segmentación hecha, si se utiliza FEM como es el caso de este trabajo, es necesario realizar un mallado de cada segmento, es decir, se debe realizar una división de cada volumen segmentado, en elementos discretos, los cuales pueden ser cubos, tetraedros u otro cuerpo simple (en el sentido de bajo número de vértices y caras; ver Fig. 2.1). Posteriormente se le asigna a cada elemento una distribución de conductividad eléctrica que pueda ser descripta (constante, isotrópica o anisotrópica) en términos de la geometría del cuerpo-elemento. La descripción de la conductividad permite la descripción del potencial eléctrico con funciones, generalmente lineales, de los potenciales en los vértices del cuerpo o *nodos*. Con la descripción del potencial en todos los elementos se configura un sistema lineal de ecuaciones que vincula el potencial en los nodos con el campo eléctrico en los puntos en que se desea calcularlo. Este sistema lineal suele tener gran dimensión (vinculada al número de nodos y a la cantidad de puntos de observación del campo eléctrico) y está mal condicionado. Por ello debe resolverse con métodos especiales, por ejemplo, el del gradiente conjugado precondicionado (PCG por sus siglas en inglés) o el método de gradientes biconjugados estabilizados. Esta formulación permite plantear el problema inverso y aplicar los métodos de optimización pertinentes en cada caso.

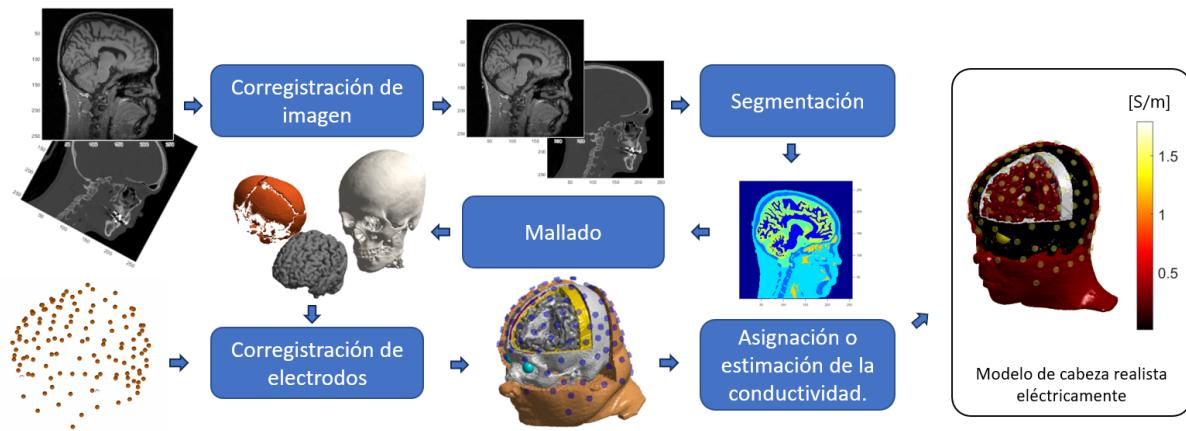


Figura 2.1: Proceso de creación del modelo realista

2.2. Problema directo en tES

En esta sección, se presentan las ecuaciones y aproximaciones necesarias para el planteo y resolución del problema directo utilizando FEM. En primer lugar, se presentan las ecuaciones de Maxwell y se plantea el problema directo en el caso de TES. Aplicando el método de FEM, se llega a un sistema lineal, el cual se resuelve para la obtención del potencial eléctrico y con este, se calcula el campo eléctrico.

En el apéndice A se desarrollan las ecuaciones para la resolución numérica. En particular, se presenta el método de residuos pesados y se desarrollan las ecuaciones para el problema discretizado, teniendo en cuenta el mallado.

2.2.1. Formulación del problema

Las ecuaciones de Maxwell son las ecuaciones que modelan el comportamiento de los campos eléctricos y magnéticos, tanto en el vacío como en volúmenes conductores, y por lo tanto, son las necesarias para formular el problema directo. Estas ecuaciones son:

$$\begin{aligned} \vec{\nabla} \cdot \vec{D}(\vec{r}, t) &= \rho(\vec{r}, t) \\ \vec{\nabla} \cdot \vec{B}(\vec{r}, t) &= 0 \\ \vec{\nabla} \times \vec{E}(\vec{r}, t) &= -\frac{\partial \vec{B}(\vec{r}, t)}{\partial t} \\ \vec{\nabla} \times \vec{H}(\vec{r}, t) &= \vec{J}(\vec{r}, t) + \frac{\partial \vec{D}(\vec{r}, t)}{\partial t} \end{aligned} \quad (2.1)$$

Donde \vec{E} y \vec{B} son los campos eléctrico y magnético respectivamente, \vec{D} y \vec{H} son los flujos de campo eléctrico y magnético, \vec{J} y ρ son las densidades de corriente y de carga, $\vec{r} = x\hat{i} + y\hat{j} + z\hat{k}$ es un punto arbitrario del espacio, t es el tiempo, y $\vec{\nabla}$ es el operador nabla.

Considerando que la frecuencia de la aplicación particular es del orden de los 100Hz, lo que implica que la longitud de onda es mucho mayor que las dimensiones de la cabeza, puede considerarse la aproximación cuasiestática [26, 27]. Esta aproximación simplifica las ecuaciones de Maxwell (2.5) de la siguiente forma (a partir de aquí no se muestra la

dependencia temporal por simplificación):

$$\begin{aligned}\vec{\nabla} \cdot \vec{D}(\vec{r}) &= \rho(\vec{r}) \\ \vec{\nabla} \cdot \vec{B}(\vec{r}) &= 0 \\ \vec{\nabla} \times \vec{E}(\vec{r}) &= 0 \\ \vec{\nabla} \times \vec{H}(\vec{r}) &= \vec{J}(\vec{r})\end{aligned}\tag{2.2}$$

De las ecuaciones aproximadas (2.2), se tiene que el rotor del campo eléctrico es nulo

$$\vec{\nabla} \times \vec{E}(\vec{r}) = 0\tag{2.3}$$

lo que implica, que el campo eléctrico surge del gradiente del potencial eléctrico Φ , por lo que:

$$\vec{E}(\vec{r}) = -\vec{\nabla}\Phi(\vec{r}).\tag{2.4}$$

Teniendo en cuenta que estamos aplicando corriente a través de electrodos puntuales, y considerando que despreciamos las fuentes eléctricas internas de la cabeza en contraste con la corriente aplicada, se plantea el siguiente sistema de ecuaciones:

$$\begin{cases} \vec{\nabla} \cdot \vec{J}(\vec{r}) = 0, & \text{en } \Omega \\ \vec{J}(\vec{r}) \cdot \hat{n} = j(\vec{r}), & \text{en } \delta\Omega \end{cases}\tag{2.5}$$

Donde Ω es el sólido considerado, $\delta\Omega$ es la frontera del sólido y $j(\vec{r})$ es la componente normal a la superficie de la densidad de corriente. La primera ecuación nace de la ley de conservación de corrientes (corriente nula en todo punto excepto donde hay inyección), que indica que no hay fuentes internas (divergencia nula), la segunda ecuación toma sentido si expresamos $j(\vec{r})$ como

$$j(\vec{r}) = \sum_i^N I_i \delta(\vec{r} - \vec{r}_i)\tag{2.6}$$

donde I_i es la i-ésima corriente inyectada (o saliente) de N inyecciones y \vec{r}_i es el punto de la frontera donde ocurre la i-ésima inyección. Es decir, en los puntos en los que la segunda ecuación de (2.5) no es nula, pone en evidencia que hay inyección de corriente mediante los electrodos superficiales. Además, cabe destacar que la ecuación supone que la cabeza está sumergida en medio no-conductor (como el aire).

Por otro lado, es sabido de la bibliografía [10] que la relación entre la densidad de corriente y el campo eléctrico es

$$\vec{J}(\vec{r}) = \vec{\sigma}(\vec{r}) \vec{E}(\vec{r})\tag{2.7}$$

donde $\vec{\sigma}(\vec{r})$ es el tensor de conductividad.

Finalmente, con las ecuaciones (2.4), (2.5), (2.6) y (2.7), podemos reformular el problema directo de la siguiente manera:

$$\begin{cases} \vec{\nabla} \cdot (-\vec{\sigma}(\vec{r}) \vec{\nabla}\Phi(\vec{r})) = 0, & \text{en } \Omega \\ -\vec{\sigma}(\vec{r}) \vec{\nabla}\Phi(\vec{r}) \cdot \hat{n} = \sum_i^N I_i \delta(\vec{r} - \vec{r}_i), & \text{en } \delta\Omega \end{cases}\tag{2.8}$$

2.2.2. Resolución numérica

El objetivo es entonces, obtener una función de potencial eléctrico $\Phi(\vec{r})$, que cumpla las ecuaciones (2.8). Considerando una geometría de cabeza realista, es necesario recurrir

a métodos numéricos como FEM, el cual busca una función de potencial aproximado $\hat{\Phi}(\vec{r})$. Al utilizar el método FEM, se realiza un mallado del sólido en tetraedros (para más detalle ver Apéndice A), se discretizan las ecuaciones y se obtiene un sistema lineal que permite hallar un vector de potenciales \mathbf{u} (de tamaño $N \times 1$) en cada uno de los N nodos (vértices del tetraedro), conociendo el vector de corrientes inyectadas \mathbf{f} (de tamaño $N \times 1$), y una matriz \mathbf{K} (de tamaño $N \times N$), llamada matriz de rigidez. Esta matriz es construida en base al desarrollo de FEM, y considera únicamente la geometría de los tetraedros y las conductividades en cada tetraedro. El sistema que se obtiene con FEM es:

$$\mathbf{K}\mathbf{u} = \mathbf{f} \quad (2.9)$$

donde $\mathbf{u} = [u_1 \ u_2 \ \cdots \ u_N]^T$ son los potenciales eléctricos en cada uno de los N nodos, y $\mathbf{f} = [I_1 \ I_2 \ \cdots \ I_N]^T$ son las corrientes aplicadas en los nodos de la superficie, es decir, habrá una gran cantidad de componentes nulas, y en un subconjunto de L nodos correspondientes a los de la superficie, que se consideran como posición de los electrodos, tendrán un valor no nulo si se ha aplicado corriente.

La derivación de la ecuación (2.9) desde la ecuación (2.8), se encuentran en el apéndice A.

Obtención de \mathbf{u} y \mathbf{E}

Dado que se requiere una referencia para el potencial eléctrico, la matriz de rigidez \mathbf{K} , tiene rango $N - 1$ y tamaño $N \times N$. Por lo tanto, para resolver el sistema $\mathbf{K}\mathbf{u} = \mathbf{f}$, es necesario aplicar métodos como PCG, el cual es el utilizado en este trabajo.

Luego de haber obtenido \mathbf{u} , para un patrón de inyección \mathbf{f} en particular, se aplica un algoritmo para calcular numéricamente el gradiente en la ROI (ver apéndice B), y se obtiene el vector de campo eléctrico \mathbf{E}_f de tamaño $3T \times 1$ donde T es la cantidad de elementos en la ROI, que en el caso de este trabajo es el tumor, y el numero 3 viene por las tres componentes cartesianas x, y y z .

Es de utilidad ejecutar este último paso para los $L - 1$ patrones elementales independientes, donde se inyecta corriente por el l -ésimo electrodo y sale por el electrodo de referencia. Es decir, se computa el campo eléctrico en la ROI, para $\mathbf{f}_l = [0 \ 0 \ 0 \ \cdots \ I_l \ 0 \ \cdots \ I_{ref} \ \cdots \ 0]^T$ donde I_l es la corriente inyectada correspondiente al electrodo de índice l , y $I_{ref} = -I_l$ es la corriente saliente por el electrodo de referencia. El calculo del campo eléctrico, para este patrón elemental, da como resultado un vector de campo eléctrico elemental \mathbf{e}_l por lo que computando para los $L - 1$ patrones de inyección, se puede construir una matriz $\mathbf{T} = [\mathbf{e}_1 \ \mathbf{e}_2 \ \cdots \ \mathbf{e}_{L-1}]$ (llamada matriz de transferencia) de tamaño $3T \times (L - 1)$ con la que se puede calcular cualquier campo eléctrico \mathbf{E} de tamaño $3T \times 1$ generado por una combinación \mathbf{c} de los $L - 1$ electrodos tal que

$$\mathbf{E} = \mathbf{T}\mathbf{c} \quad (2.10)$$

donde \mathbf{c} es de tamaño $L - 1$, y cada componente indica el patrón de inyección elemental correspondiente. Con lo que el problema directo en estimulación, queda resuelto.

Consideremos un ejemplo geométricamente sencillo, de una esfera con 6 tejidos con cierta conductividad, como se ve en la figura 2.2.

Al mallado se le asigna 16 electrodos de un sistema de EEG estándar, a 16 nodos del mallado (los más cercanos espacialmente a la ubicación original). Si aplicamos corriente entre los electrodos T7 y T8, se genera una distribución de potencial y con este, un campo eléctrico en todo el sólido. Si consideramos una sección en el eje y , que contenga

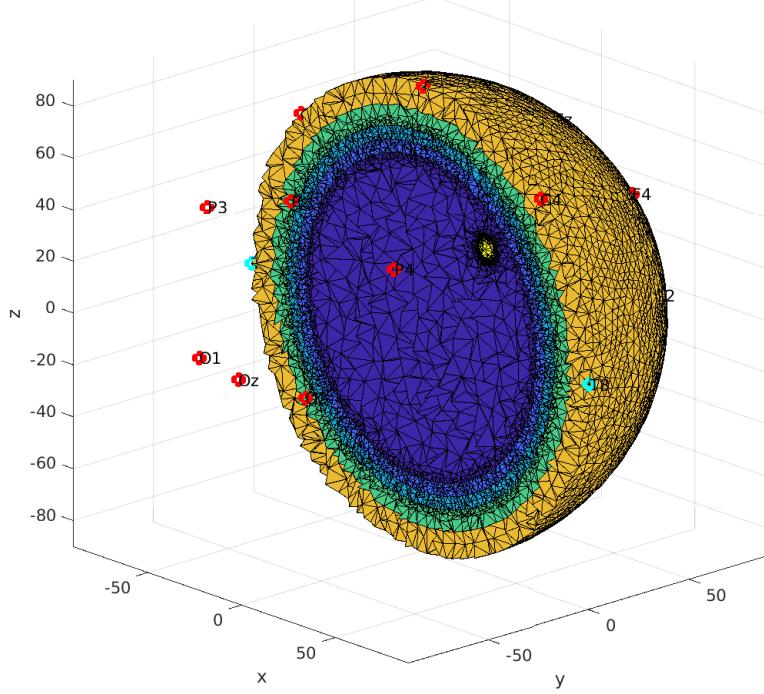


Figura 2.2: Mallado de una esfera con 16 electrodos colocados. En color cian, los electrodos T7 y T8.

la esfera amarilla del interior del sólido (ver Fig. 2.2), y calculamos el campo eléctrico, el resultado se ve en la figura 2.3, donde los vectores en rojo y en azul, tienen mayor y menor intensidad, respectivamente.

2.3. Métodos de optimización para el problema inverso en tES

El problema inverso en el contexto de tES, consiste en encontrar la combinación de patrones elementales \mathbf{c}_{opt} , que genere un campo eléctrico \mathbf{E} que sea lo más aproximado al campo eléctrico óptimo deseado \mathbf{E}_{opt} . En las siguientes secciones, se toman los criterios de máxima direccionalidad y máxima intensidad, y se desarrollan las ecuaciones o deducciones pertinentes para hallar \mathbf{c}_{opt} en cada caso. El criterio de focalidad no es tenido en cuenta, puesto que el mismo mecanismo de TTFields solo afecta a las células cancerígenas.

2.3.1. Máxima direccionalidad

En TTFields, la efectividad del método depende en gran parte de la ortogonalidad de las componentes del campo para cada configuración de estimulación. Por eso, en primera instancia, se busca minimizar la energía total del campo con la restricción de tener componentes sólo en la dirección deseada (en principio podría ser a lo largo del eje x , y o z). Es decir que en cada tetraedro de la zona de interés, el campo tenga un valor determinado en una dirección, mientras que en las dos direcciones restantes sea nula (caso ideal). El

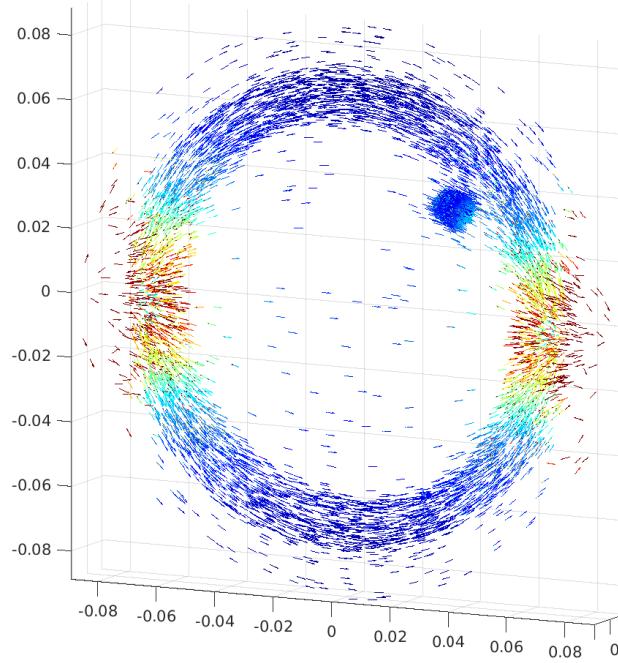


Figura 2.3: Distribución del campo eléctrico en una sección del eje y , dado por la inyección de corriente entre los electrodos T7 y T8 de la figura 2.2. Los vectores en rojo son los de mayor intensidad, y en azul los de menor intensidad. La diferencia entre la cantidad de flechas en cada zona, corresponde a que el mallado en esa zona tiene una resolución mayor o menor, según el caso.

método que realiza esta optimización, es el método de restricción lineal con mínima varianza (*linearly constraint minimum variance* o LCMV por sus siglas), el cual se formula a continuación.

Se tiene que el módulo cuadrado del campo eléctrico generado por una combinación de electrodos \mathbf{c} es

$$\|\mathbf{E}\|^2 = \|\mathbf{T}\mathbf{c}\|^2 = \mathbf{c}^T \mathbf{T}^T \mathbf{T} \mathbf{c}$$

Por lo tanto, se plantea el problema de optimización en direccionalidad como

$$\mathbf{c}_{opt} = \arg \min_{\mathbf{c}} \mathbf{c}^T \mathbf{T}^T \mathbf{T} \mathbf{c} \text{ sujeto a } \tilde{\mathbf{T}} \mathbf{c} = \mathbf{d} \quad (2.11)$$

donde $\tilde{\mathbf{T}}$ de tamaño $K \times (L - 1)$ es el subconjunto de filas de \mathbf{T} , correspondientes a los tetraedros donde queremos optimizar en dirección, y \mathbf{d} es la dirección deseada.

Entonces, para resolver 2.11, puede plantearse con multiplicadores de Lagrange:

$$\mathbb{L}(\mathbf{c}, \mathbf{k}) = \mathbf{c}^T \mathbf{T}^T \mathbf{T} \mathbf{c} + \mathbf{k}^T (\tilde{\mathbf{T}} \mathbf{c} - \mathbf{d}) \quad (2.12)$$

donde \mathbf{k} es el vector de multiplicadores de tamaño $K \times 1$. Para obtener el valor \mathbf{c} , se deriva \mathbb{L} , y usando la restricción se despeja el vector de multiplicadores, como se muestra a continuación

$$\frac{\partial \mathbb{L}}{\partial \mathbf{c}} = 2\mathbf{T}^T \mathbf{T} \mathbf{c}_{opt} + \tilde{\mathbf{T}} \mathbf{k} = 0 \Rightarrow \mathbf{c}_{opt} = -\frac{(\mathbf{T}^T \mathbf{T})^{-1} \tilde{\mathbf{T}}^T \mathbf{k}}{2} \quad (2.13)$$

Si este valor se evalúa en la restricción de la ecuación 2.11, se obtiene

$$\frac{\tilde{\mathbf{T}}(\mathbf{T}^T \mathbf{T})^{-1} \tilde{\mathbf{T}}^T \mathbf{k}}{2} = \mathbf{d} \Rightarrow \mathbf{k} = -2 [\tilde{\mathbf{T}}(\mathbf{T}^T \mathbf{T})^{-1} \tilde{\mathbf{T}}^T]^{-1} \mathbf{d} \quad (2.14)$$

Finalmente, evaluando el valor de los multiplicadores en la ecuación 2.13 se obtiene el valor de los coeficientes óptimos.

$$\mathbf{c}_{opt} = (\mathbf{T}^T \mathbf{T})^{-1} \tilde{\mathbf{T}}^T [\tilde{\mathbf{T}}(\mathbf{T}^T \mathbf{T})^{-1} \tilde{\mathbf{T}}^T]^{-1} \mathbf{d} \quad (2.15)$$

El subconjunto de tetraedros donde se imponen las direcciones \mathbf{d} en el caso ideal representa toda la ROI, es decir, $\tilde{\mathbf{T}} = \mathbf{T}$. Sin embargo, en el caso real, restringir una dirección de campo en cada uno de los tetraedros, es demasiado restrictivo y no es posible. Por eso, en el caso de estimulación a un tumor, bajo ciertas condiciones, se toma como $\tilde{\mathbf{T}}$ un tetraedro ubicado en la región central de la ROI, suponiendo que la condición del campo en los tetraedros de su alrededor, es similar por el patrón de inyección obtenido. Si bien esta elección da un resultado sub-óptimo, la direccionalidad es lo suficientemente alta.

2.3.2. Máxima intensidad

El efecto de TTFields está altamente relacionado con la intensidad, por lo que es interesante aplicar un método de optimización del campo que maximice su intensidad. El método propuesto para este criterio, es el método de optimización basado en el teorema de reciprocidad [28, 29], en el que se halla una equivalencia entre las ubicaciones donde los potenciales producidos por fuentes eléctricas internas son máximos, y las ubicaciones donde debe inyectarse corriente para producir el campo eléctrico de mayor intensidad en una ubicación particular del cerebro.

El teorema de reciprocidad enuncia que es posible caracterizar el potencial medido por un par de electrodos, colocados en la superficie de un volumen conductor, generados por fuentes dipolares eléctricas internas al sólido, conociendo el campo eléctrico producido por una inyección de corriente a través de los mismos electrodos. Para formalizar esta idea, consideremos la situación de la figura (2.4).

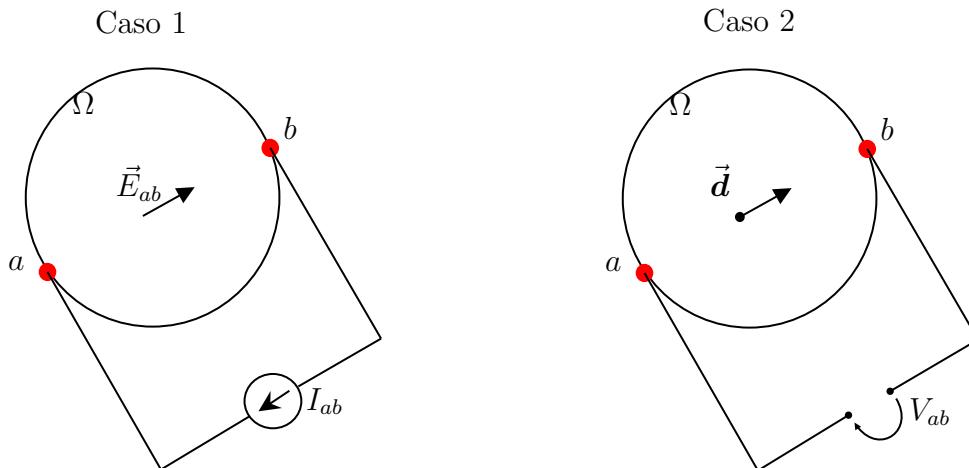


Figura 2.4: Esquema de los casos 1 y 2. En rojo, los puntos donde se inyecta corriente o se mide el potencial.

En las posiciones a y b de la superficie del volumen conductor Ω , se encuentran los electrodos que pueden ser utilizados tanto para inyectar corriente, como para medir potencial. En el caso 1, se inyecta una corriente I_{ab} con los electrodos, lo que genera en el interior del volumen Ω , y en particular en una posición arbitraria \vec{r} , un campo eléctrico \vec{E}_{ab} . En el caso 2, una fuente de corriente unitaria con momento dipolar \vec{d} , que se encuentra en la misma posición anterior \vec{r} , genera en los electrodos una diferencia de potencial V_{ab} . Puede mostrarse [28] que estas dos situaciones se relacionan de la siguiente manera:

$$V_{ab} = \Phi_a - \Phi_b = \frac{\vec{E}_{ab} \cdot \vec{d}}{I_{ab}} \quad (2.16)$$

donde Φ_a y Φ_b son los potenciales medidos por los electrodos en las posiciones a y b respectivamente. Esta ecuación permite entonces plantear el problema de optimización en intensidad de la siguiente manera:

$$A, B = \arg \max_{a,b} \{\Phi_a - \Phi_b\} = \arg \max_{a,b} \left\{ \frac{\vec{E}_{ab} \cdot \vec{d}}{I_{ab}} \right\} \Leftrightarrow \vec{E}_{AB} \cdot \vec{d} \text{ es máximo} \quad (2.17)$$

La interpretación es buscar los puntos A y B en la superficie en donde la diferencia de potencial de la fuente simulada \vec{d} sea máxima, lo que asegura que la componente del campo eléctrico \vec{E} en dirección \vec{d} es máxima.

2.3.3. Algoritmos de optimización convexa

Además de los métodos propuestos, existen herramientas computacionales como *CVX* [30], que permiten resolver problemas de optimización bajo distintos criterios, siempre y cuando estos sean formulados de forma convexa. En particular, el paquete CVX permite utilizar el software MATLAB como un lenguaje de optimización, lo que permite formular el problema usando las funciones y operaciones usuales de MATLAB, además de código estándar. Por ejemplo, se puede plantear la optimización del campo en intensidad, utilizando CVX de la siguiente manera

$$\begin{aligned} & \text{maximizar} && \|\mathbf{T}\mathbf{c}\|_2 \\ & \text{sujeto a} && \mathbf{1}^T \mathbf{c} = 0 \\ & && \|\mathbf{c}\|_1 \leq 2I_{max} \\ & && -I_{elec} \leq c_i \leq I_{elec}, \quad i = 1, 2, \dots, L-1 \end{aligned} \quad (2.18)$$

donde I_{max} es la máxima corriente total inyectada, I_{elec} es la máxima corriente admitida por electrodo, y $\mathbf{1}^T \mathbf{c} = 0$ considera la primera ley de Kirchhoff.

Usando MATLAB, el problema (2.18) se puede programar en CVX. En este caso sería:

```

n=size(T,2);
lT=(d_des.*T)/(sum(vol));

cvx_begin
    variable c(n,1)
    maximize( lT*c )
    subject to
        ones(1,n)*c == 0
        norm(c,1) <= 2*imax
        Imin <= c <= Imax
cvx_end
    
```

Capítulo 3

Optimización espacial

En este capítulo se presentan los resultados de la aplicación de los métodos de optimización del capítulo 2, para optimizar en intensidad y direccionalidad. Ambos métodos se aplican para los casos del arreglo Optune de Novocure de 36 electrodos, y del arreglo de 64 electrodos 10-20 de EEG.

En primer lugar, se describe del modelo de cabeza realista, del tumor propuesto y los arreglos utilizados. Luego, se presentan las métricas que se utilizan para medir la intensidad y la direccionalidad del campo eléctrico en el tumor. Además, se muestran los resultados de la estimulación estándar de Optune en cada uno de los ejes cartesianos, que posteriormente son comparados con los resultados óptimos. También se presentan las consideraciones que se tomaron para cada uno de los métodos de optimización utilizados.

3.1. Modelo, arreglos y métricas

3.1.1. Modelo realista utilizado

El modelo de cabeza realista utilizado, se basa en el atlas ICBM-152 [31, 32], que está construido como el promedio de cabezas humanas. Este modelo considera 5 tejidos: cerebro (BR, por sus siglas en inglés), líquido cefalorraquídeo (CSF, por sus siglas en inglés), cráneo (SK, por sus siglas en inglés) y cuero cabelludo (SC, por sus siglas en inglés) (ver Fig. 3.1). Además se añadió un tumor, para lo cual se tuvo que separar el mallado original, generar las superficies externas de los tejidos, y regenerar el mallado incluyendo el tumor (ver Fig. 3.2). El mallado final, construido con la librería Iso2Mesh [33, 34] de MATLAB, tuvo alrededor de ~ 950.000 elementos, y ~ 160000 nodos.

Las conductividades asignadas a cada uno de los tejidos, las cuales se consideraron isotrópicas y homogéneas, fueron tomadas de la bibliografía [20], y se muestran en la tabla (3.1). Por otro lado, el tumor propuesto fue modelado con radio 0.5cm, fue ubicado manualmente a 1.8 centímetros por debajo del sulcus central, desviado 1.2cm hacia el hemisferio derecho (ver Fig. 3.2)

Tejido	BR	CSF	SK	SC	Tumor
Conductividad [S/m]	0.25	1.79	0.01	0.25	0.24

Tabla 3.1: Tabla de las conductividades asignadas a cada tejido.

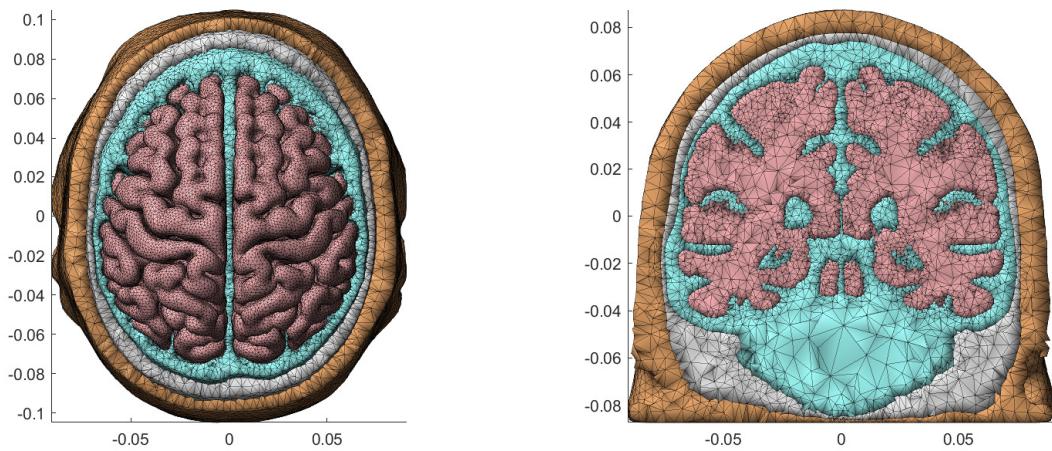


Figura 3.1: Modelo realista de una cabeza humana, basada en el atlas ICBM-152. A izquierda, se muestra la vista superior removiendo los tejidos de cráneo y cuero cabelludo, y a derecha un corte coronal. De afuera hacia dentro, los tejidos son:cuero cabelludo, cráneo, líquido cefalorraquídeo y cerebro.

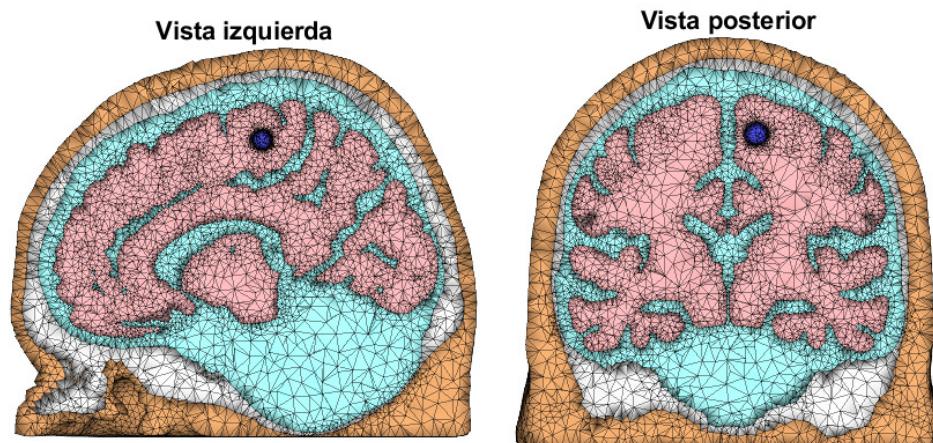


Figura 3.2: Modelo remallado considerando el tumor (en azul), el cual se encuentra debajo del surco central, y desviado hacia la derecha.

3.1.2. Arreglos

El arreglo comercial actualmente utilizado para aplicar TTFields, es el arreglo de Optune de la empresa Novocure, que consiste en 36 electrodos, distribuidos en 4 sub arreglos cuadrados de 9 electrodos cada uno, los cuales son colocados en las zonas izquierda, derecha, anterior y posterior de la cabeza (ver Fig. 3.3). Los patrones de inyección estándar para este arreglo, son dos: izquierda - derecha (LR, por sus siglas en inglés) y anterior -

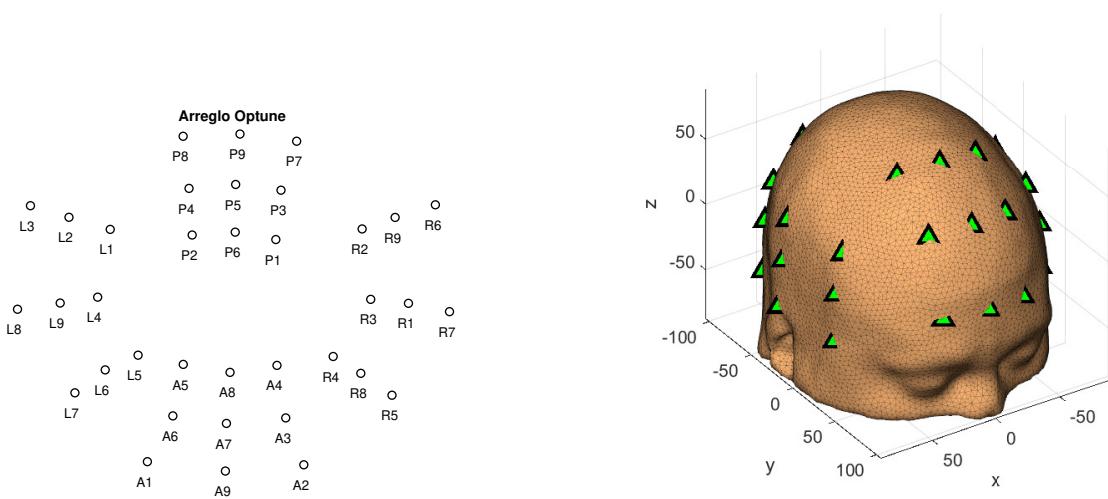


Figura 3.3: Arreglo de Optune. A la izquierda, una proyección del arreglo en el plano, donde L, R, A y P corresponden a los sub arreglos a izquierda, derecha, anterior y posterior, respectivamente. A la derecha, vista superior-derecha del arreglo colocado en el modelo realista.

posterior (AP, por sus siglas en inglés), los cuales se aprecian en la figura (3.4). El protocolo usual, es alternar los patrones temporalmente de forma cíclica, con el fin de estimular en el eje x y el eje y , con LR y AP respectivamente. Este patrón estándar aplica 0.9A en total, con 100mA por cada electrodo [20] (revisar cita).

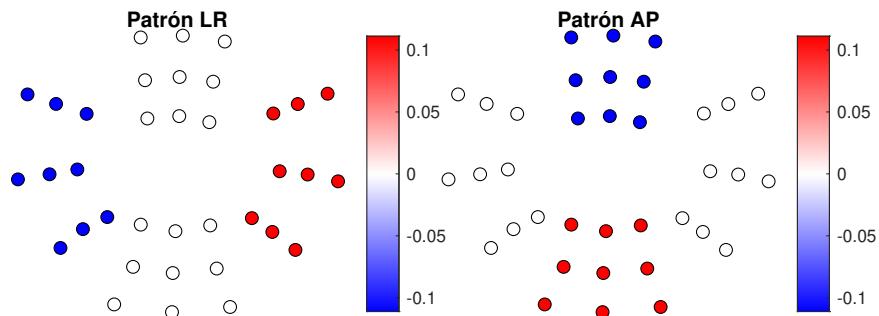


Figura 3.4: Patrones de estimulación estándar para el arreglo de Optune. En rojo y en azul las corrientes entrantes y salientes para un determinado instante de tiempo, respectivamente. Las unidades son [A]

Además, se considera el arreglo de 64 electrodos 10-20 para EEG, que es el arreglo más estándar y que consiste en 64 electrodos distribuidos por toda la cabeza como se ve en la figura 3.5. La razón de uso de este arreglo, se debe a que al tener más electrodos y tener

una distribución más uniforme, permite encontrar combinaciones con electrodos ubicados en lugares, que con el de Optune no se podría. Es decir, estamos agregando grados de libertad.

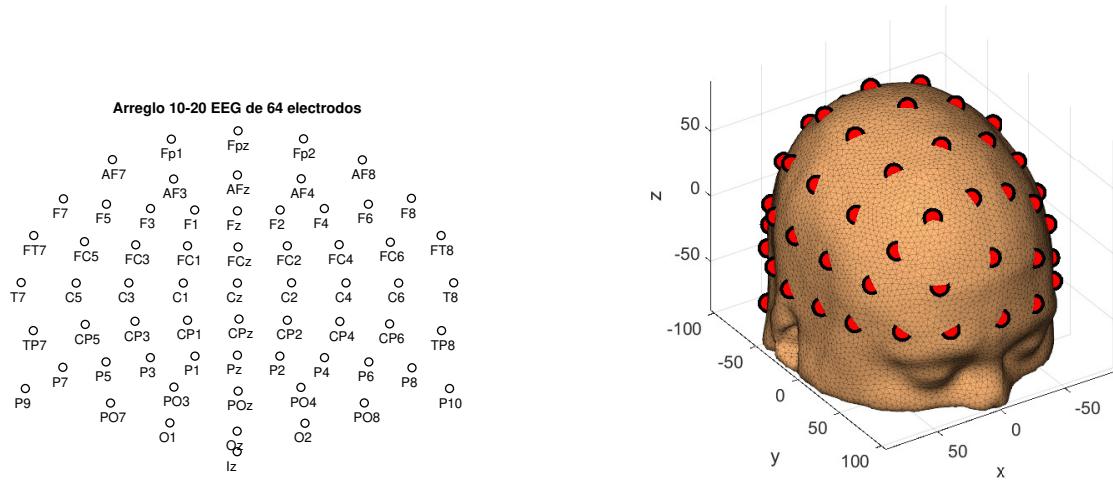


Figura 3.5: Arreglo 10-20 de 64 electrodos. A la izquierda, una proyección del arreglo en el plano. A la derecha, vista superior-derecha del arreglo colocado en el modelo realista.

3.1.3. Métricas

Para poder comparar los patrones de inyección optimizados en cada dirección, con los estándar de Optune, es necesario tener una medida de desempeño o métrica que permita calcular la intensidad y la direccionalidad. A continuación, se presentan estas métricas.

Intensidad direccional

Para medir la intensidad promedio del campo eléctrico en una dirección, se deberían sumar todas las componentes del campo de cada tetraedro, en esa dirección. Sin embargo, como el mallado del sólido es generalmente no uniforme, el volumen de cada tetraedro es distinto, y por lo tanto, es pertinente pesar y promediar con éste. Se propone la métrica para intensidad

$$Int_{\hat{d}} = \frac{\sum_{i \in ROI}^T V_i |\vec{E}_i \cdot \hat{d}|}{\sum_{i \in ROI}^T V_i} \quad (3.1)$$

donde \hat{d} es un vector unitario que indica la dirección de estimulación deseada, generalmente en las direcciones \hat{x} , \hat{y} y \hat{z} , V_i es el volumen del i -ésimo tetraedro, \vec{E}_i es el campo eléctrico en el tetraedro i y ROI es el área de interés, que en este caso es el tumor.

Direccionalidad

Para la métrica de direccionalidad, consideremos un vector campo eléctrico $\vec{E} \in \mathbb{R}^3$, \vec{E}_x , \vec{E}_y y \vec{E}_z (ver Fig. 3.6), y una dirección deseada, que para ejemplificar, será \vec{E}_z . Para calcular el ángulo entre \vec{E}_z y \vec{E} , se proyecta \vec{E} en el plano generado por \vec{E}_x y \vec{E}_y , obteniendo \vec{E}_{xy} . Entonces, notando que se forma un triángulo rectángulo, el ángulo θ entre \vec{E}_z y \vec{E}

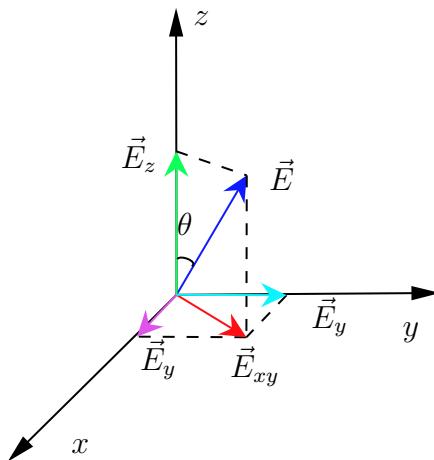


Figura 3.6: Ángulo entre el vector campo eléctrico y la dirección deseada.

se obtiene con

$$\theta = \tan^{-1} \left(\frac{|\vec{E}_{xy}|}{|\vec{E}_z|} \right) \quad (3.2)$$

Para la situación general, dada una dirección deseada \hat{d} (unitario) y dos direcciones ortonormales \hat{d}_1 y \hat{d}_2 , y a su vez, ortonormales a \hat{d} , considerando el volumen de los tetraedros, se define la métrica de direccionalidad en grados como

$$Dir_{\hat{d}} = \tan^{-1} \left(\frac{\sqrt{V^{-1} \sum_{i \in ROI} [(\vec{E}_i \cdot \hat{d}_1)^2 + (\vec{E}_i \cdot \hat{d}_2)^2] V_i}}{V^{-1} |\sum_{i \in ROI} (\vec{E}_i \cdot \hat{d})|} \right) \quad (3.3)$$

donde V es el volumen total de la ROI , V_i es el volumen del i -ésimo tetraedro, y E_i es el campo eléctrico en el i -ésimo tetraedro. Así, un valor de $Dir_{\hat{d}}$ cercano a 0 representa una mayor direccionalidad (mayor alineación entre los vectores, que es lo deseado) y un valor cercano a 90 presenta menor direccionalidad (mayor ortogonalidad entre vectores).

Estimulación no optimizada para Optune

Conociendo el protocolo de estimulación estándar descrito en la sección 3.1.2, se computan las métricas previamente mencionadas, para calcular la intensidad direccional promedio y la direccionalidad promedio, para posteriormente, tener una referencia de comparación. Los resultados obtenidos al aplicar el protocolo estándar, en el que se aplican 100mA por cada electrodo de alguno de los subarreglos de 9 electrodos, se resumen en la Tabla 3.2. Como se esperaba, el tumor es estimulado con una direccionalidad

Métricas para arreglo Optune no optimizado						
Patrón	LR			AP		
	x	y	z	x	y	z
dirección						
Intensidad [V/cm]	0.60	0.04	0.04	0.04	0.64	0.19
Direccionalidad [grados]	6.3	87.1	86.4	86.1	17.9	72.8

Tabla 3.2: Direccionalidad e Intensidad del campo eléctrico en las direcciones x , y y z para el arreglo de Optune en los casos de los patrones estándar.

relativamente alta en el eje x (desviación promedio de 6.3 grados) al utilizar el patrón de

inyección LR. Esto se debe a que por la zona en la que se encuentra el tumor respecto al subarreglo derecho, la condición de dirección es relativamente buena en comparación al resto de ejes. En particular es 11.6 grados más direccional que en el eje y al estimular con el patrón AP. La direccionalidad de z , es de 72.8 grados cuando se estimula con AP y 86.4 cuando se estimula con LR, lo cual implica para ambas, una pésima condición de colinealidad entre el campo y la dirección. Claramente, dado que no hay una estimulación 'intuitiva' en la dirección vertical, la direccionalidad en z es baja en ambos casos y debe ser optimizada. Respecto a la intensidad, la métrica tiene un valor similar en las direcciones que pretenden estimular (x e y), pero hace falta calcular los campos óptimos para poder realizar una comparación apropiada. Es decir, también se quiere evaluar si optimizando es posible mejorar las direccionalidades y/o intensidades en las direcciones x e y , ya que los patrones LR y AP son intuitivos.

En las siguientes secciones, se presentan los resultados de las estimulaciones óptimas con LCMV, CVX y el teorema de reciprocidad.

3.2. Reciprocidad

Se aplicó el método de optimización basado en el teorema de reciprocidad (2.16), para las direcciones en x , y y z , con una restricción de 100mA por electrodo y una corriente total de 0.9A para que sea comparable con el protocolo estándar de Novocure. En el caso del arreglo de Optune, se obtuvieron patrones de inyección que, aunque similares a los patrones estándar (ver Fig. 3.4), varían de forma ligeramente no intuitivas (ver Fig. 3.7). Es importante notar que también es posible encontrar un patrón con ese arreglo de electrodos que optimiza en la dirección z .

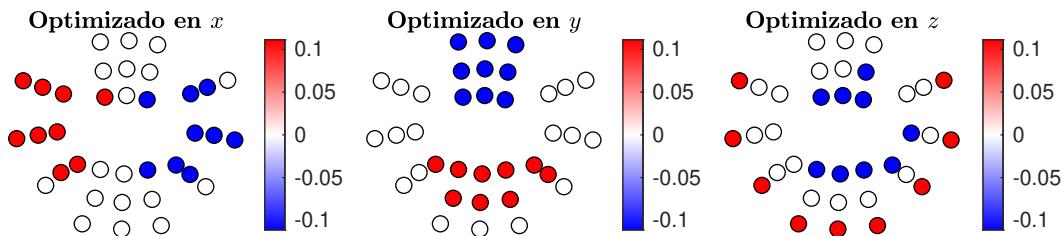


Figura 3.7: Patrones de inyección óptimos en intensidad direccional para el arreglo Optune. En rojo, las corrientes entrantes, y en azul las salientes. La escala es [A]

Para el caso del arreglo 10-20 de 64 electrodos, si bien los patrones tienen cierta lógica a posteriori (por ejemplo, para la estimulación a lo largo del eje y , es lógico que la estimulación considere en su mayoría electrodos de los arreglos A Y P), no es posible obtenerlos de forma intuitiva a priori (ver Fig. 3.8). Respecto a el cómputo de las métricas de intensidad y direccionalidad promedio del campo, se resumen en las tablas 3.3 y 3.4.

Basándonos en el arreglo de Optune, podemos notar que la intensidad promedio, aumentó un 8,3 % para la estimulación en la dirección de x , y un 9,3 % para la estimulación en la dirección del eje y . Por otro lado, y más relevante, se logró una estimulación en la dirección del eje z de 0.41 V/cm, o equivalentemente, se duplicó respecto a la intensidad más alta lograda con los patrones estándar, lo que implica que incluso con un arreglo de

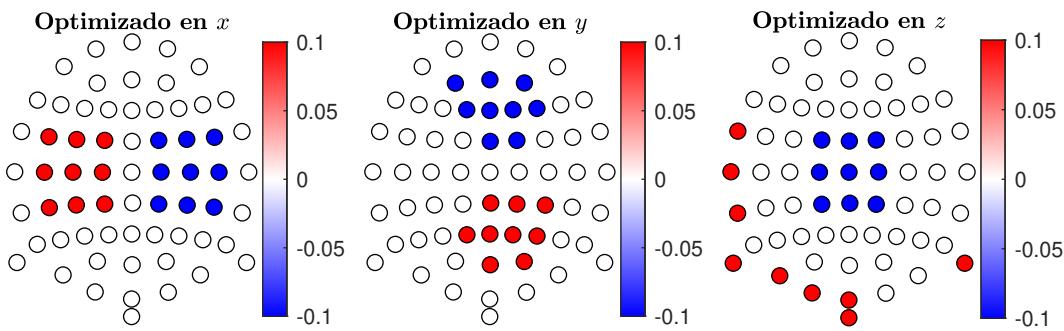


Figura 3.8: Patrones de inyección óptimos en intensidad direccional para el arreglo 10-20 de 64 electrodos. En rojo, las corrientes entrantes, y en azul las salientes. La escala es [A]

<i>Intensidad de \vec{E} Promedio [V/cm] (Teorema de reciprocidad)</i>									
	LR/Opt en x			AP/Opt en y			Opt en z		
	x	y	z	x	y	z	x	y	z
	0.60	0.04	0.04	0.05	0.64	0.2	-	-	-
Optune estándar	0.65	0.08	0.09	0.03	0.70	0.12	0.19	0.04	0.41
Optune Optimizado	0.92	0.06	0.15	0.03	0.81	0.09	0.24	0.07	0.73
10-20 EEG 64 Optimizado									

Tabla 3.3: Intensidad del campo eléctrico en las direcciones x , y y z para el arreglo de Optune y el arreglo 10-20 de 64 electrodos, en los casos del patrón convencional y los patrones optimizados con el teorema de reciprocidad en cada dirección. La corriente aplicada en todos los casos es de 100mA por electrodo, 900mA totales, con 18 electrodos activos.

electrodos en el que la estimulación en la dirección vertical no está explícita, esta puede realizarse igualmente. Respecto al arreglo de 64 electrodos, el cual tiene la ventaja de poder lograr una mayor cantidad de combinaciones de patrones elementales, se logró la máxima intensidad en cada una de las direcciones. En particular, en la dirección de x , se obtuvo un aumento del 53% en intensidad respecto al patrón LR y un aumento del 26% en la dirección de y respecto al patrón AP. Respecto a la estimulación en la dirección de z , con un valor de 0.73V/cm, se obtuvo 3.65 veces la mayor intensidad en z en el caso estándar, o equivalentemente, un aumento del 78% respecto a la intensidad del patrón optimizado en z para el arreglo Optune. Debe notarse que para ambos casos la corriente aplicada por cada electrodo es de 100mA, para 9 electrodos en el que se aplica (y 9 en el que para un instante determinado, la corriente es saliente)

Analizando la direccionalidad, en el eje x , a costa de aumentar la intensidad, la direccionalidad se redujo 5.6 grados y 4.1 para los arreglos Optune optimizado y 10-20 optimizado respectivamente. En el eje y , respecto al caso no optimizado, la variación fue positiva, reduciendo 7.4 grados la desviación angular con Optune optimizado, y 6.5 grados respecto al arreglo 10-20 optimizado. La mejora más relevante, es la de la direccionalidad en z comparando los casos Optune optimizado y no optimizado. Para el mejor caso no optimizado, la direccionalidad es 72.8 grados, mientras que para el caso optimizado se reduce a 26.38 grados, y comparando con el arreglo de 64 electrodos, se reduce a 19.2. Es

Direccionalidad de \vec{E} Promedio [grados] (Teorema de reciprocidad)									
	LR/Opt en x			AP/Opt en y			Opt en z		
	x	y	z	x	y	z	x	y	z
Optune estandar	6.3	87.1	86.4	86.1	17.9	72.8	-	-	-
Optune Optimizado	11.9	82.6	81.8	88.3	10.5	80.1	64.6	86.1	26.4
10-20 EEG 64 Optimizado	10.4	86.9	81.1	81.2	11.4	83.9	71.9	85.8	19.2

Tabla 3.4: Direccionalidad del campo eléctrico en las direcciones x , y y z para el arreglo de Optune y el arreglo 10-20 de 64 electrodos, en los casos del patrón convencional y los patrones optimizados con el teorema de reciprocidad en cada dirección.

decir, se ganan 46.4 o 53.6 grados respecto al caso no optimizado.

3.3. LCMV

Como se describió en la sección 2.3.1, el filtro espacial LCMV se calcula con:

$$\mathbf{c}_{opt} = (\mathbf{T}^T \mathbf{T})^{-1} \tilde{\mathbf{T}}^T \left[\tilde{\mathbf{T}} (\mathbf{T}^T \mathbf{T})^{-1} \tilde{\mathbf{T}}^T \right]^{-1} \mathbf{d} \quad (3.4)$$

donde \mathbf{T} es la matriz de transferencia en los tetraedros de interés, $\tilde{\mathbf{T}}$ es la matriz de transferencia en los tetraedros donde se aplica la restricción fuerte de dirección, y \mathbf{d} es la dirección deseada en cada tetraedro representado por $\tilde{\mathbf{T}}$.

El filtro espacial LCMV se propone como optimizador en direccionalidad, ya que bajo ciertas condiciones, es posible utilizar una restricción lineal respecto a los elementos de \mathbf{c} , que fuercen una dirección fija en puntos de una zona de interés en el espacio. En realidad, la condición fundamental para que esto pueda utilizarse, es que las restricciones no estén correlacionadas. En el caso de estimulación eléctrica, y en particular, para el caso de TTFields, el objetivo es (idealmente) buscar que el campo en todos los tetraedros que componen al tumor, tengan únicamente componentes en la dirección deseada, logrando una direccionalidad perfecta, es decir, $\tilde{\mathbf{T}} = \mathbf{T}$. Como es de esperar, en el escenario propuesto a lo largo de este trabajo (i.e: elementos finitos y electrodos finitos), es poco probable que las restricciones impuestas al campo eléctrico, en tetraedros del tumor que están lo suficientemente cercanos entre sí, sean independientes. Por lo tanto, se debe buscar una alternativa subóptima al caso ideal. En ese sentido, es lógico proponer que la matriz $\tilde{\mathbf{T}}$, considere un único tetraedro ubicado en la parte central del tumor, ya que si en el centro el campo tiene una cierta dirección, alrededor debería cumplirse una condición similar. Sin embargo, recordemos que si se considera \mathbf{T} como todo el tumor, se realiza una minimización de la energía en los tetraedros distintos al que tiene la restricción, lo que da como resultado que el campo eléctrico pueda adoptar cualquier dirección por fuera del tetraedro central, con el fin de que sus amplitudes sean mínimas, invalidando la idea inicial. Además, por las condiciones que debe cumplir TTFields para ser efectivo (la mayor intensidad de campo eléctrico posible), no es lo más conveniente. Por ende, se propone que \mathbf{T} también represente solo al tetraedro central previamente seleccionado, evitando de esta manera, la minimización de la energía en el resto de tetraedros.

Es importante notar que no hay una restricción para las corrientes máximas por electrodo o para la corriente total ingresada. Se debe hacer un chequeo de que ambas condiciones se cumplan. En particular, se realiza un escalamiento del vector \mathbf{c} , en dependencia de la corriente máxima por electrodo, o la corriente máxima admitida, según cual sea más restrictiva en cada caso. Se propone el siguiente algoritmo:

Algoritmo 1: Algoritmo de reescalamiento

```

 $\mathbf{c}_{opt} = \text{LCMV}(\mathbf{T}, \mathbf{c}, \mathbf{d})$        $\triangleright$  Función que realiza (3.4), y extiende a los  $L$  electrodos
 $\mathbf{c}_{opt} = I_{max}\mathbf{c}_{opt}/\max(|\mathbf{c}_{opt}|)$      $\triangleright$  Reescalamiento a la corriente max por electrodo
si  $||\mathbf{c}_{opt}||_1 \geq 2i_{max}$  entonces
|    $\mathbf{c}_{opt} = 2i_{max}\mathbf{c}_{opt}/||\mathbf{c}_{opt}||_1$      $\triangleright$  Reescalamiento a la corriente maxima admitida
fin

```

Habiendo implementado LCMV, con las modificaciones previamente comentadas, los patrones (ver Fig. 3.9 y 3.10) dan como resultado combinaciones que no se podrían haber razonado a priori. En particular, a diferencia de los patrones obtenidos con el teorema de reciprocidad, la corriente aplicada por cada electrodo no tiene la misma amplitud (notar la diferencia de intensidad de rojos y azules). Los resultados de ambos patrones, son

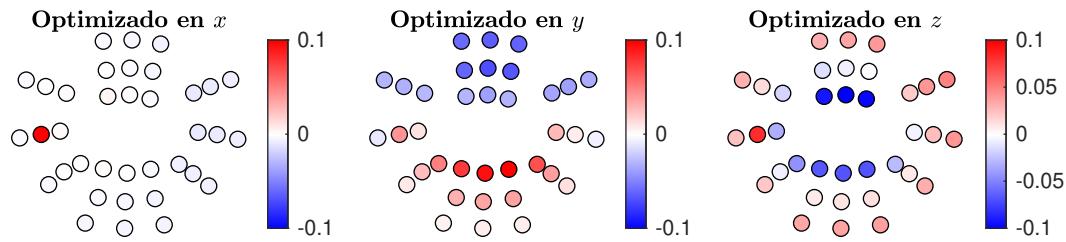


Figura 3.9: Patrones de inyección óptimos para el arreglo Optune, optimizado con LCMV reescalado. Las unidades son [A].

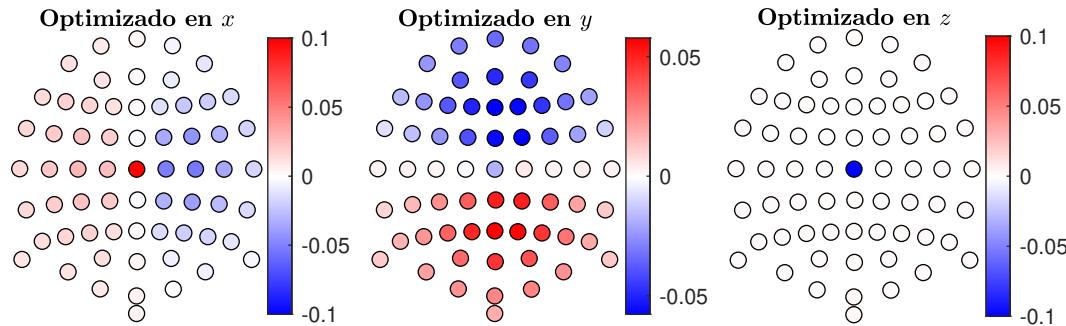


Figura 3.10: Patrones de inyección óptimos para el arreglo 10-20 de 64 electrodos, optimizado con LCMV reescalado. Las unidades son [A].

resumidos en las tablas 3.5 y 3.6.

En la tabla 3.5, podemos notar que hay casos, como la optimización en la dirección de x para el arreglo de Optune, o en la dirección en z para el arreglo 10-20 de 64 electrodos, en

Intensidad de \vec{E} Promedio [V/cm] (LCMV)									
	LR/Opt en x			AP/Opt en y			Opt en z		
	x	y	z	x	y	z	x	y	z
	0.60	0.04	0.04	0.04	0.64	0.19	-	-	-
Optune estándar	0.06	0.00	0.00	0.02	0.45	0.01	0.01	0.01	0.27
Optune Optimizado	0.41	0.02	0.01	0.02	0.61	0.02	0.00	0.00	0.10
10-20 EEG 64 Optimizado									

Tabla 3.5: Intensidad promedio del campo eléctrico en las direcciones x , y y z para el arreglo de Optune y el arreglo 10-20 de 64 electrodos, en los casos del patrón convencional y los patrones optimizados con LCMV en cada dirección.

los que el desempeño en intensidad, da valores de 0.1V/cm y 0.06V/cm respectivamente. Estos valores son significativamente inferiores a los valores obtenidos en la estimulación óptima en el sistema 10-20 y en la no óptima (LR) para el caso de la dirección en x (primer columna de 3.5), y a los valores obtenidos a la estimulación óptima en Optune para el caso de z (última columna de 3.5). En particular son entre 7 y 10 veces menores para x y 3 veces para z .

Si se comparan las intensidades promedios entre LCMV y las obtenidas con el teorema de reciprocidad (ver tabla 3.3), en el eje x la intensidad es 10 veces menor que en reciprocidad para Optune optimizado, mientras que es 2 veces menor comparando los arreglos 10-20. Respecto al eje y , se obtiene un 64 % del valor de la intensidad de reciprocidad para Optune optimizado, y se reduce a un 75 % del valor para el caso del arreglo 10-20. En el eje z , como se mencionó anteriormente, el valor de intensidad para LCMV es muy inferior, por lo que el valor obtenido es de un 13 % del valor obtenido con reciprocidad para el caso de 10-20 optimizado.

Los valores significativamente inferiores en x y en z , se deben a la limitación de corriente por electrodo impuesta con el algoritmo 1. Como se aprecia en los patrones óptimos en x en la figura 3.9 y en z en la figura 3.10, hay un solo electrodo con gran intensidad (máxima admitida por electrodo), (el único electrodo que supera los 10mA en ambos casos), limitando la corriente en el resto de electrodos activos, ya que si no, se perdería la optimalidad en el sentido de LCMV (relación entre los elementos de \mathbf{c}). Por esto, la corriente ingresada es mucho menor a la máxima admitida (900 mA), dando como resultado una intensidad promedio relativamente baja. En particular, para el caso del arreglo Optune optimizado en x , la corriente total ingresada es de 112mA, mientras que para el mismo arreglo, para y y z la corriente total ingresada es de 682mA y 636mA. Para el caso del arreglo 10-20, la corriente total ingresada para z es de 100mA, mientras que para x e y , es 550mA y 900mA, en este último caso, obteniendo la máxima cantidad admitida.

Respecto a la direccionalidad, que es el objetivo principal de LCMV, podemos notar que la diferencia entre los patrones optimizados es mínima para x , y y z (entre 0.1 y 0.9 grados), mientras que comparando entre optimizados y no optimizado, en eje y se reduce la desviación \sim 14 grados, y comparando el mejor caso de z (estimulación con AP), la reducción corresponde a \sim 68 grados respecto a Optune optimizado. Esto indica que las consideraciones previamente aclaradas respecto a la elección de \mathbf{T} y $\tilde{\mathbf{T}}$, aunque subóptimas, fueron apropiadas.

Si se compara con los valores de direccionalidad obtenidos al optimizar con el teorema

Direccionalidad de \vec{E} Promedio [grados] (LCMV)									
	LR/Opt en x			AP/Opt en y			Opt en z		
	x	y	z	x	y	z	x	y	z
Optune estándar	6.3	87.1	86.4	86.1	17.9	72.8	-	-	-
Optune Optimizado	4.7	88.8	89.0	88.3	3.5	89.8	89.1	89.3	4.7
10-20 EEG 64 Optimizado	4.6	88.9	88.8	88.1	3.8	89.6	89.7	89.9	3.85

Tabla 3.6: Direccionalidad del campo eléctrico en las direcciones x , y y z para el arreglo de Optune y el arreglo 10-20 de 64 electrodos, en los casos del patrón convencional y los patrones optimizados con LCMV en cada dirección.

de reciprocidad, todos los valores (en las direcciones correspondientes a la optimización) se ven incrementados, en particular, para el eje x la direccionalidad mejora entre 6 y 7 grados, para el eje y entre 7 y 8 grados, y la mayor optimización se obtiene en el eje z , reduciendo la desviación 21.7 grados para el caso de Optune optimizado, y 15.35 grados para el caso del arreglo 10-20 optimizado.

3.4. CVX Iterativo

El hecho de que las soluciones obtenidas con LCMV sean subóptimas (debido a los razonamientos y consideraciones realizadas al inicio de la sección 3.3), da lugar a buscar una solución realmente óptima en el sentido de direccionalidad. En [18], se presenta un problema de optimización con restricciones de desviación angular no estricta (problema 5 en el artículo), es decir, el ángulo entre el campo eléctrico y la dirección deseada, tienen un máximo posible, pero no una restricción de igualdad, lo que relaja las condiciones en comparación a LCMV. Particularmente, se plantea una maximización de intensidad direccional del campo eléctrico, con las restricciones de seguridad de corriente por electrodo y corriente total, y una restricción de ángulo máximo.

Este problema de optimización puede formularse como

$$\begin{array}{ll}
 \text{variable} & \mathbf{c} \\
 \text{maximizar} & \mathbf{d}^T \mathbf{T} \mathbf{c} \\
 \text{sujeto a} & \mathbf{1}^T \mathbf{c} = 0 \\
 & \|\mathbf{c}\|_1 \leq 2I_{max} \\
 & -I_{elec} \leq c_i \leq I_{elec}, \quad i = 1, 2, \dots, L-1 \\
 & \mathbf{c}^T \mathbf{Q}_{tan} \mathbf{c} \leq \tan^2(\theta_{max}) (\mathbf{d}^T \mathbf{T} \mathbf{c})^2
 \end{array} \tag{3.5}$$

donde θ es el ángulo máximo permitido, $\mathbf{d}^T \mathbf{T} \mathbf{c}$ es la suma de las componentes del campo en la dirección deseada \mathbf{d} pesados por los volúmenes de los tetraedros, y $\mathbf{c}^T \mathbf{Q}_{tan} \mathbf{c}$ corresponde al campo eléctrico promedio en dos direcciones ortogonales entre sí, y a la dirección deseada. Es decir, corresponde al numerador de la fracción en la ecuación (3.3).

La forma de (3.5), similar a lo planteado en 2.3.3, da lugar a utilizar el paquete de Matlab de optimización numérica CVX. Sin embargo, debido a que la restricción angular depende en sí misma del producto a maximizar, el problema pierde las propiedades de convexidad, por lo que no se puede utilizar el software. Para solucionar este problema, se

propone realizar una optimización iterativa que permita usar el paquete CVX, a partir del procedimiento explicado a continuación. Este procedimiento es una novedad de la presente tesis ya que en [18] no se resuelve ningún ejemplo de este problema. En primer lugar, se fija una intensidad de campo inicial (calculada con el teorema de reciprocidad), para asignársela al cálculo de la desviación angular, lo que deja al problema anterior como:

$$\begin{aligned}
 & \text{variable} && \mathbf{c} \\
 & \text{maximizar} && \overline{E}_d \\
 & \text{sujeto a} && \mathbf{1}^T \mathbf{c} = 0 \\
 & && \|\mathbf{c}\|_1 \leq 2I_{max} \\
 & && -I_{elec} \leq c_i \leq I_{elec}, i = 1, 2, \dots, L-1 \\
 & && \mathbf{c}^T \mathbf{Q}_{tan} \mathbf{c} \leq \tan^2(\theta_{max})(\overline{E}_{dmax})^2
 \end{aligned} \tag{3.6}$$

donde $\overline{E}_d = \mathbf{d}^T \mathbf{T} \mathbf{c}$ y $\overline{E}_{dmax} = \mathbf{d}^T \mathbf{T} \mathbf{c}_{MaxInt}$. Ahora el problema 3.6 sí es convexo y se puede resolver con CVX.

Entonces, la maximización dará un campo con desviación angular θ mayor a θ_{max} , dado que el ángulo fue calculado con un campo que tiene una intensidad mayor al obtenido por la optimización, es decir $\overline{E}_{dopt1} < \overline{E}_{dmax}$ y $\theta \geq \theta_{max}$. Este campo obtenido se utiliza ahora como intensidad fija en la restricción angular, lo cual dará una desviación angular θ más cercana a θ_{max} , debido a que como $\overline{E}_{dopt1} < \overline{E}_{dmax}$, la condición del campo fijo está más cercana a la real. Se propone un algoritmo en el que se itera de esta misma manera hasta conseguir $\theta \simeq \theta_{max}$ (Algoritmo 2).

Algoritmo 2: Algoritmo optimización direccional iterativa

```

 $c_{in}$  = Reciprocidad( $\mathbf{T} \mathbf{c}, \mathbf{d}$ )                                ▷ Máxima intensidad direccional posible
 $(\mathbf{c}_{it}, \theta)$  = CVXangulo( $\mathbf{T} \mathbf{c}, \mathbf{d}, \theta_{max}$ )          ▷ Primer valor de  $\theta$ 
cont=0
mientras ( $\theta > \theta_{max}$   $\wedge$  cont < 40) hacer
    |  $(\mathbf{c}_{it}, \theta)$  = CVXangulo( $\mathbf{T} \mathbf{c}_{it}, \mathbf{d}, \theta_{max}$ )      ▷ Se itera hasta conseguir  $\theta < \theta_{max}$ 
    | cont=cont+1
fin

```

Aplicando el algoritmo propuesto (Algoritmo 2), para un ángulo máximo de 1 grado, se obtienen los patrones de inyección de las figuras 3.12 y 3.11, que tienen un gran contraste respecto a los obtenidos con el teorema de reciprocidad o LCMV en los que se sigue cierta uniformidad respecto a corrientes entrantes y salientes.

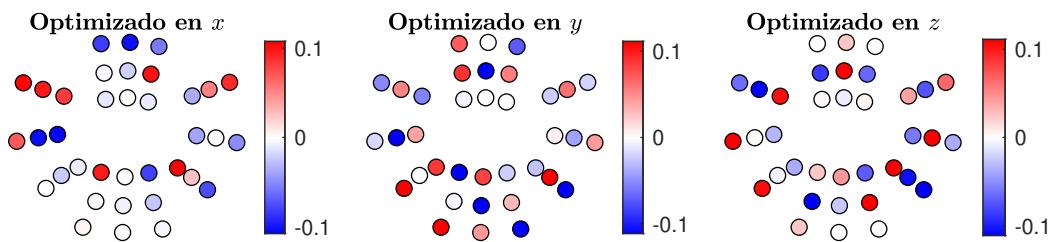


Figura 3.11: Patrones de inyección óptimos para el arreglo Optune, optimizado con CVX iterativo y restricción angular de 1 grado. Las unidades de barra son [A].

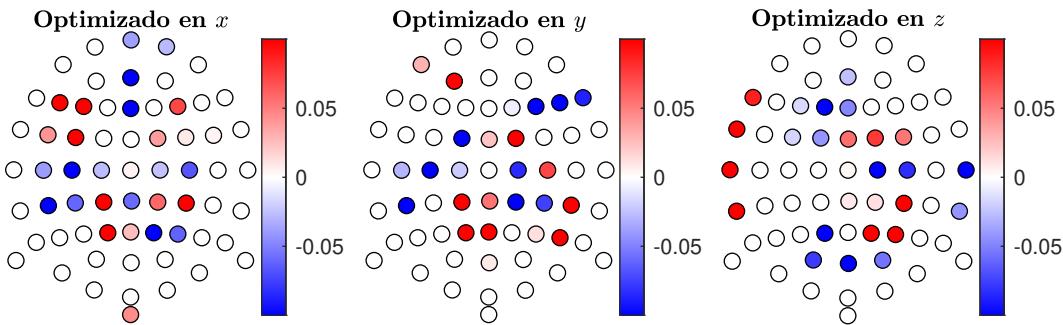


Figura 3.12: Patrones de inyección óptimos para el arreglo 10-20 de 64 electrodos, optimizado con CVX iterativo y restricción angular de 1 grado. Las unidades de barra son [A].

Respecto a la intensidad direccional (ver Tabla 3.7), podemos notar que sus valores son inferiores al caso no optimizado en todas las direcciones de optimización, e inferiores respecto a LCMV y a reciprocidad. En particular se obtienen valores del orden 1e-3, lo que no son deseados. Esto es producto de tener electrodos con corrientes entrantes y salientes de forma intercalada (que implica a su vez, una mayor direccionalidad en este caso).

Intensidad de \vec{E} Promedio [V/cm] (CVX con restricción de 1 grado)									
	LR/Opt en x			AP/Opt en y			Opt en z		
	x	y	z	x	y	z	x	y	z
	0.60	0.04	0.04	0.04	0.64	0.19	-	-	-
Optune estándar	1e-3	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	3e-3
Optune Optimizado	6e-3	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.04
10-20 EEG 64 Optimizado									

Tabla 3.7: Intensidad promedio del campo eléctrico en las direcciones x , y y z para el arreglo de Optune y el arreglo 10-20 de 64 electrodos, en los casos del patrón convencional y los patrones optimizados con CVX en cada dirección.

La direccionalidad, lo que era el objetivo de la implementación de este algoritmo, dio los resultados esperados, con el valor de 1 grado de desviación angular en todas las direcciones de optimización (ver Tabla 3.8), para ambos arreglos. Es decir, se logró la condición angular deseada para el algoritmo propuesto.

La capacidad de establecer una restricción angular de forma tan simple, da la posibilidad de generar curvas que muestran la relación de compromiso ángulo-intensidad, corriendo el algoritmo 2 para una serie creciente de θ_{max} .

En las figuras 3.13 se puede observar el relevamiento de las curvas de ángulo-intensidad, para las tres direcciones y ambos arreglos, la continua corresponde al arreglo 10-20 y la punteada corresponde al arreglo de Optune. En todas las subfiguras, con puntos verdes, se colocaron los resultados obtenidos por LCMV para la optimización en la dirección correspondiente, en azul se colocaron los resultados de la estimulación sin optimizar, en rojo los obtenidos con el teorema de reciprocidad, y finalmente en cian, los resultados de CVX con restricción de 1 grado. En todos los casos, los resultados correspondientes al

Direccionalidad de \vec{E} Promedio [grados] (CVX con restricción de 1 grado)									
	LR/Opt en x			AP/Opt en y			Opt en z		
	x	y	z	x	y	z	x	y	z
	6.3	87.1	86.4	86.1	17.9	72.8	-	-	-
Optune estándar	6.3	87.1	86.4	86.1	17.9	72.8	-	-	-
Optune Optimizado	1.0	89.9	89.9	89.9	1.0	89.9	89.9	89.9	1.0
10-20 EEG 64 Optimizado	1.0	89.9	89.9	89.9	1.0	89.9	89.9	89.9	1.0

Tabla 3.8: Direccionalidad del campo eléctrico en las direcciones x , y y z para el arreglo de Optune y el arreglo 10-20 de 64 electrodos, en los casos del patrón convencional y los patrones optimizados con CVX en cada dirección.

arreglo 10-20 tienen un marcador circular, mientras que los correspondientes al arreglo Optune, tienen un rombo. Como era de esperar, reciprocidad se encuentra en el extremo

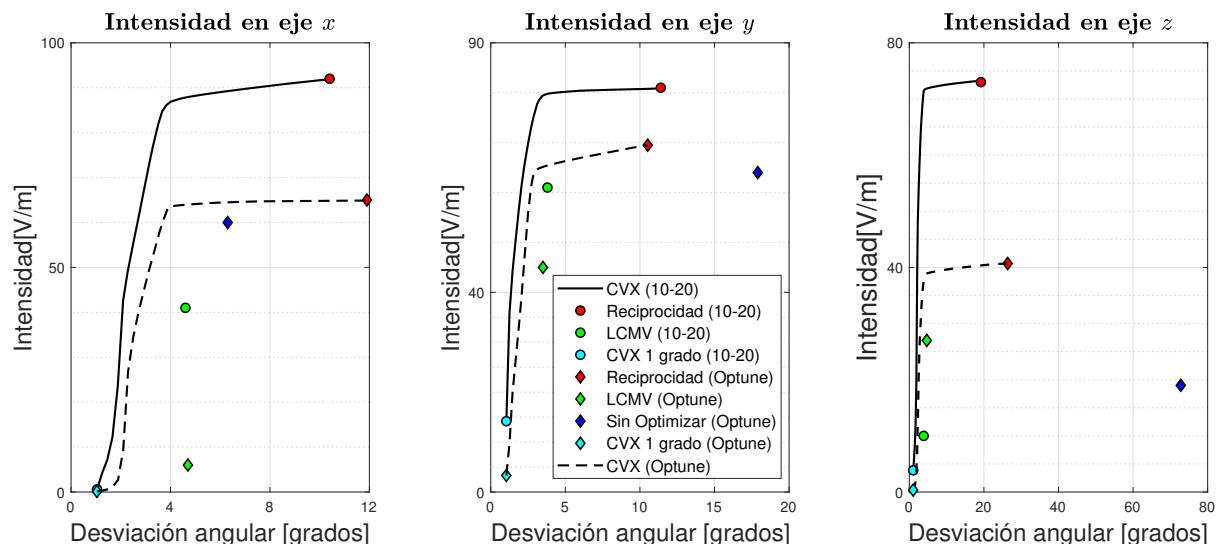


Figura 3.13: Curvas ángulo-intensidad para los arreglos 10-20 de 64 electrodos y Optune, continua y punteada respectivamente. En rojo, verde y cian, se encuentran los resultados de reciprocidad, LCMV y CVX con restricción de 1 grado respectivamente, con marcador circular para 10-20 y romboide para Optune. Además, se incluyen en azul los resultados de la estimulación sin optimizar. Para el caso del eje z , se tomo la mejor métrica entre AP y LR. Estas curvas fueron obtenidas con el Algoritmo 2.

derecho sobre todas las curvas, para ambos arreglos, lo que valida que tiene la máxima intensidad posible a obtener, al costo de tener la peor condición angular entre los patrones optimizados. Notar que si bien para el eje x , las curvas de CVX para ambos arreglos parten de un punto similar, en todos los casos se logra un mejor desempeño utilizando el arreglo de 10-20 en comparación con Optune, ya que se obtiene mayor intensidad para una misma desviación angular, o una menor desviación angular para la misma intensidad. Esto mismo se corresponde con los resultados de LCMV y Optune sin optimizar, ya que no hay eje ni arreglo en el que estos puntos se encuentren sobre alguna de las curvas de CVX. Cabe destacar, que en comparación a los ejes y y z que muestran un pésimo desempeño para el

caso no optimizado, en el caso de x , el resultado es relativamente cercano a la curva de CVX para Optune. Se debe notar en particular, que para el caso del eje z se logra una buena optimización en intensidad, incluso para el arreglo de Optune, para una desviación angular menor a 5 grados. Además, en las subfiguras de x y z , se pueden notar un punto de LCMV con intensidad menor e igual a 0.1V/cm, correspondientes al análisis realizado previamente por la limitación de corriente por electrodo.

3.5. Conclusiones

En este capítulo se presentaron los resultados de la optimización espacial, para el caso de los arreglos 10-20 de 64 electrodos y Optune de 36, ambos aplicados a un caso realista de un tumor, generado a partir de un modelo computacional basado en el atlas ICBM-152. Para obtener estos resultados, se utilizaron optimizadores como LCMV, el software CVX, o el teorema de reciprocidad, y se definieron métricas para medir la intensidad direccional y la direccionalidad del campo o desviación angular promedio producidas en el tumor.

Respecto a la implementación de los métodos, en el caso de LCMV, se desarrolló un algoritmo que permite mantener las condiciones de seguridad, que inicialmente no es posible. Para el caso de CVX, se desarrolló un algoritmo que permite obtener el campo de mayor intensidad promedio para una restricción de desviación angular dada, resolviendo de forma iterativa un problema convexo. Respecto a los resultados obtenidos, optimizando a partir del teorema de reciprocidad, se mostraron los incrementos en intensidad promedio para todos los ejes y ambos arreglos, respecto al caso no óptimo, y en particular, se mostró la posibilidad de optimizar en intensidad para el eje z con el arreglo Optune, situación la cual el protocolo estándar no contempla. El hecho de mostrar que con el arreglo Optune es posible estimular en la dirección z con una direccionalidad buena es una de las principales novedades de esta tesis. También se demostró que utilizando el arreglo 10-20, la intensidad y desviación para z , mejoran aun más que con el arreglo de Optune. Con LCMV se mostraron las mejoras en direccionalidad a partir de la formulación propuesta, a costo de una intensidad inferior a la optimización con reciprocidad en la mayoría de los casos, y en otros, inferior al protocolo estándar que no está optimizado. Además, con CVX se calcularon curvas de compromiso entre intensidad máxima obtenida y desviación angular, que permiten visualizar una cota de desempeño que debería ser válida para cualquier optimizador para ambos arreglos. En estas curvas se muestra que en todos los casos óptimos evaluados en este Capítulo, el arreglo 10-20 es superior al arreglo de Optune. Por otro lado, también demuestra que LCMV y Optune no optimizado deberían ser descartados, ya que no se sitúan sobre ninguna de las curvas, por lo que podría conseguirse una configuración con mejor desempeño en intensidad o en direccionalidad sin cambiar la configuración geométrica del arreglo, simplemente conectando las fuentes a otros electrodos. En conclusión, y como el resultado principal de este Capítulo, se mostró que el protocolo estándar es subóptimo y que debe ser optimizado para mejorar la eficacia del método, ya sea en intensidad o en direccionalidad.

Capítulo 4

Modelo estadístico

En el capítulo anterior se presentó como TTFields puede mejorarse tanto en intensidad como en direccionalidad, utilizando métodos de optimización espacial. Sin embargo, es de interés analizar el impacto de la optimización en la eficacia del método desde el punto de vista de la probabilidad de muerte celular. Por lo tanto, en este capítulo se formulan y derivan los modelos probabilísticos de la muerte celular, construidos a partir de datos empíricos provistos por dos artículos científicos con resultados experimentales [1, 19]. Estos artículos tienen experimentos de cultivos celulares *in vitro* en dos casos. En un caso estimulando en una sola dirección, y en otro caso, estimulando alternadamente en dos direcciones ortogonales. El objetivo es armar modelos estadísticos de estimulación en una y dos direcciones que se ajusten a estos datos experimentales en un esquema bidimensional para luego extraer el modelo a estimulación en tres direcciones en un esquema tridimensional, es decir, estimulación que alterne en las tres direcciones canónicas. Finalmente, se calcula la mejora en la probabilidad de muerte, combinando estos modelos estadísticos con las distribuciones de campo eléctrico espaciales obtenidas para los distintos patrones de inyección de corriente analizados en el capítulo 3, que no son las canónicas como en el caso tridimensional anterior. A lo largo del capítulo se realizan varias suposiciones, buscando ser coherentes, para generar un modelo que explique los resultados experimentales reportados en la literatura.

4.1. Estimulación en una dirección

En esta sección se presentan los datos obtenidos en los ensayos realizados en [19], y a partir de estos, se supone una distribución, se formulan las ecuaciones para obtener la probabilidad de muerte celular, y a partir de éstas, los valores de los parámetros de la distribución.

4.1.1. Efectos de TTFields

En el artículo [19], Kirson et al. presenta los resultados de ensayos *in vitro* realizados, en los que se obtiene la probabilidad de muerte celular P_m , que en el caso de estimulación en una dirección, el resultado es $P_m = 0.25$. Además de la muerte celular, en [19] se realiza un análisis de otros efectos que tiene TTFields en la célula. En particular, se presenta que la estimulación tiene dos efectos colaterales relevantes: 1) la prolongación del tiempo de división (que se incrementa 2 veces en media y 11 veces en desviación) y 2) la reorientación de las células hacia la dirección del campo eléctrico, para lo cual se presentan los valores

de las tasas de división en función de la desviación angular entre la dirección del campo, y la dirección de división de la célula.

Respecto a la tasa de división celular en función de la desviación con la dirección del campo eléctrico, para clasificar las direcciones en las que las células cancerígenas se dividen, se considera un círculo que se divide en ocho sectores circulares con arcos de 45 grados (ver Fig. 4.1), en donde el sector de 0 grados, corresponde a las células que tienen una desviación angular entre $\pm 22,5^\circ$ grados, los sectores de 45 grados consideran aquellas con una desviación de $45^\circ \pm 22,5^\circ$ y el sector de 90 considera $90^\circ \pm 22,5^\circ$. En realidad, de los 8 sectores originales, se toman solo 4 de una mitad de la circunferencia completa, ya que estimulando con alterna, el sector linealmente opuesto, queda estimulado en el semicírculo siguiente de la onda de campo aplicada.

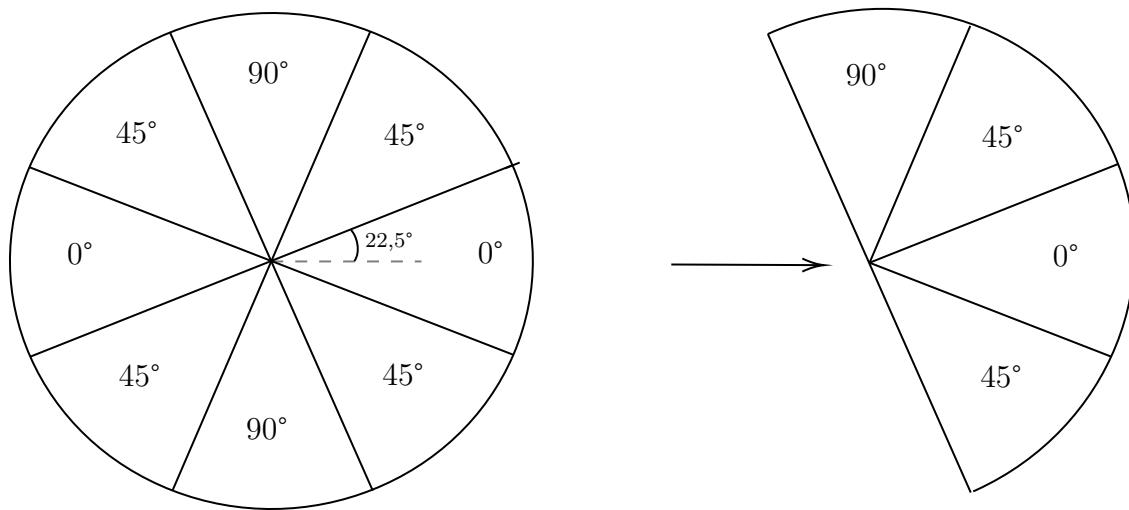


Figura 4.1: A la izquierda, el esquema de división del espacio para medir la frecuencia de división respecto al ángulo. A la derecha, la subsección analizada.

Si suponemos que en el caso de no estimulación, la tasa de división angular es uniforme, o equivalentemente, que no hay una dirección preferencial, las tasas serían 0.25 para cada uno. Sin embargo, cuando se aplican campos eléctricos, surge un efecto de reorientación en la dirección del campo [19]. En particular, los ensayos *in vitro* en [19], muestran que las tasas de división en función del ángulo (cantidad de células que se clasificaron en alguno de los sectores respecto al total de células divididas), en las fases metafase, anafase y telofase (etapas de la mitosis), no son de 0.25, sino que cambia su valor según el sector en el que se clasifique (ver Tabla 4.1). En particular, se puede apreciar que para 45 grados, la tasa de división es la menor de todas (~ 0.13 para un solo sector, es decir, ~ 26 entre ambos), para 0 grados es la mayor (~ 0.47), mientras que para 90 grados resulta en torno a 0.25, lo que demuestra una preferencia en la dirección de división hacia la dirección del campo.

Tasa de división por ángulo		
Ángulo [grados]	0°	45°
Tasa de división	0.4748	0.1357
90°	0.2539	

Tabla 4.1: Tasa de división celular en función del ángulo, clasificados en las secciones circulares de la Fig. 4.1

Se debe notar, que en el sector de 90 grados, la tasa de división se mantuvo en un valor similar en comparación al caso sin estimular, mientras que en el sector de 45 se redujo a aproximadamente la mitad. Esto puede interpretarse a que el efecto de reorientación celular en la dirección del campo (es decir, aquellas que finalmente se clasifican en el sector de 0 grados) se produce efectivamente para las células que se dividen con una desviación de hasta unos aproximados 45 grados respecto al campo eléctrico, y todas aquellas que exceden este ángulo, tienen menor probabilidad de caer en el sector de 0 grados. Siendo más específicos, la tasa de división en el sector de 45 cambia de 0.25 a 0.14, es decir que ~ 0.11 del 0.25 total que inicialmente se clasifica en el sector de 45 grados, termina reorientándose hacia el sector de 0 grados (lo cual es consistente con que la tasa de 0 grados es ~ 0.47 cuando hay estimulación, ya que $0.25+0.11+0.11=0.47$). Suponiendo que hay un ángulo límite estricto para la reorientación, si esta condición se interpreta como un aumento angular (o equivalentemente aumento del área) del sector de 0 grados, 0.11 de la tasa equivale a 19.8 grados de un sector original de 45 grados, por lo que ahora el sector circular de 0° se 'extiende' 19.8° . Esto puede visualizarse en la Fig. 4.2, en el que el área del sector de 0° aumenta en 19.8° por cada sector de 45° , que impacta en que la probabilidad ahora es $P_{\theta=0^\circ} = \frac{45+2 \times 19.8}{180} = 0.47$. Es decir que para explicar los resultados experimentales, interpretamos que las células que sin estimulación se subdividirían en una dirección clasificada en la zona sombreada de la Figura 4.2, cuando se aplica estimulación direccional, terminan reorientándose de tal manera que terminan dentro del sector marcado como 0° (que abarca $0^\circ \pm 22.5^\circ$).

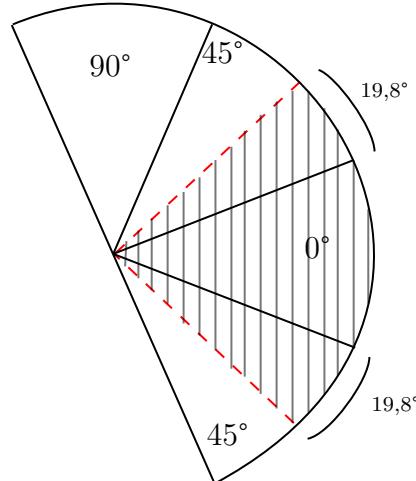


Figura 4.2: Ángulo considerado para denotar la reorientación hacia la dirección del campo eléctrico

Por otro lado, en [19], se brinda la cantidad de células dañadas en cada sector circular, lo que posibilita calcular la probabilidad de daño, tanto para cada sector, como el total. Suponiendo que el porcentaje entre células dañadas y destruidas (o muertas), es el mismo para cada sector, entonces se puede calcular la probabilidad de muerte celular para cada uno de los sectores circulares. Más específicamente:

$$P_d \simeq 0.73 \wedge P_m = 0.25 \Rightarrow \begin{cases} P_{m|\theta=0^\circ} = 0.301 \\ P_{m|\theta=45^\circ} = 0.196 \\ P_{m|\theta=90^\circ} = 0.212 \end{cases} \quad (4.1)$$

donde P_d es la probabilidad de daño, P_m es la probabilidad de muerte, y $P_{m|\theta}$ es la probabilidad de muerte condicional para una determinada célula dado que luego de la estimulación quedó orientada en el sector de θ .

Por último, respecto al efecto de la prolongación del tiempo, en [19] se midió que para el caso no estimulado, el tiempo total de la mitosis, fue en media de 62 minutos, con una desviación de 8 minutos, para una cantidad de 12 muestras. Para el caso estimulado, el tiempo medio fue de 124 minutos con una desviación de 91 minutos, lo que da una prolongación de 2 veces en media, y 11 en desviación.

4.1.2. Formulación del Problema

El tiempo de división de la célula puede modelarse como una variable aleatoria t_{div} , cuya distribución tendrá parámetros que dependerán del sector circular en el que la célula se divide. Para calcular estos parámetros, a partir de la probabilidad de destrucción de la célula, consideramos razonable suponer que hay un tiempo umbral T , a partir del cual la célula se considere muerta (se considera el mismo T para todos los sectores). Es decir:

$$P_m = P\{t_{div} > T\} = \sum_{i=1}^4 P\{t_{div} > T | \theta_i\} P\{\theta = \theta_i\} = \sum_{i=1}^4 P_{m|\theta_i} P_{\theta_i} \quad (4.2)$$

donde t_{div} es el tiempo de división, T es el umbral, θ corresponde al sector circular de dicho ángulo, $P_{m|\theta_i} = P\{t_{div} > T | \theta_i\}$ es la probabilidad condicional de muerte de la célula dado que se conoce que pertenece al sector θ_i , y P_{θ_i} es la probabilidad de que $\theta = \theta_i$. Notar que en la segunda igualdad de la ecuación (4.2) se utilizó que los ángulos son excluyentes entre sí (es decir, una célula no puede pertenecer al sector de θ_i y al de θ_j para $i \neq j$, a la vez). Además, si bien $i = 1, 2, 3, 4$ corresponden a cada sector circular (ver Fig. 4.1), para los sectores simétricos respecto al origen, la probabilidad y los parámetros de la función densidad, no varían.

Por otro lado, con los datos obtenidos anteriormente, la media y la varianza de t_{div} pueden ser calculadas como:

$$\begin{cases} \mu_t = E\{t_{div}\} = E_\theta\{E_t\{t_{div} | \theta\}\} = \sum_{i=1}^4 E_t\{t_{div} | \theta_i\} P_{\theta_i} \\ \sigma_t^2 = E\{(t_{div} - \mu_t)^2\} = E\{t_{div}^2\} - \mu_t^2 \end{cases} \quad (4.3)$$

donde $E\{\cdot\}$ es el operador esperanza, μ_t y σ_t^2 son la media y la varianza del tiempo de división. Los momentos de primer y segundo orden de t_{div} , de las ecuaciones de (4.3) pueden ser reescritos como

$$\begin{cases} E\{t_{div}\} = \sum_{i=1}^4 \mu_{t|\theta_i} P_{\theta_i} \\ E\{t_{div}^2\} = \sum_{i=1}^4 E_t\{t_{div}^2 | \theta_i\} P_{\theta_i} = \sum_{i=1}^4 (\mu_{t|\theta_i}^2 + \sigma_{t|\theta_i}^2) P_{\theta_i} \end{cases} \quad (4.4)$$

donde $\mu_{t|\theta_i} = E_t\{t_{div} | \theta_i\}$ es la media condicional de t_{div} dado θ_i , y $\sigma_{t|\theta_i}$ es la desviación estándar condicional de t_{div} dado θ_i . En particular, de la bibliografía [35], se tiene que el tiempo total de la suma entre la metafase, telofase y anafase, está entre 7 y 25 minutos, por lo que se toma una media de 16 minutos y una desviación de 2 minutos aproximadamente, para asegurar que en todos los casos, el tiempo esté dentro de estos valores, en particular, una distribución, gaussiana con esta media y esta varianza da que el 99.99999% de probabilidad cae entre 7 y 25 minutos. Por lo tanto, considerando las prolongaciones en el tiempo de división de la célula bajo estimulación reportadas en [19], $\mu_t = 32$ y $\sigma_t = 22.75$.

Finalmente, con las ecuaciones (4.2),(4.3), y (4.4), se obtiene el sistema:

$$\begin{cases} P_{m|\theta_i} = P\{t_{div} > T | \theta_i\} \\ \mu_t = \sum_{i=1}^4 \mu_{t|\theta_i} P_{\theta_i} \\ \sigma_t^2 = \sum_{i=1}^4 (\mu_{t|\theta_i}^2 + \sigma_{t|\theta_i}^2) P_{\theta_i} - \mu_t^2 \end{cases} \quad (4.5)$$

del cual se debe obtener T , $\mu_{t|\theta_i}$, y $\sigma_{t|\theta_i}^2$ ya que el resto de las variables son datos. El sistema de ecuaciones (4.5), es un sistema de 7 incógnitas ($\mu_{t|\theta_i}$ y $\sigma_{t|\theta_i}^2$ para $\theta_i = 0^\circ, 45^\circ, 90^\circ$, y T), para el cual se tienen 5 ecuaciones (la primer ecuación en realidad son tres, una para cada sector: 0° , 45° y 90°), por lo cual se deben tomar ciertas suposiciones adicionales para obtener una solución.

4.1.3. Modelo estadístico

En primer lugar, se debe notar que $P_{m|90^\circ} \simeq P_{m|45^\circ}$, $P_{90^\circ} \simeq 2P_{45^\circ}$ (hay dos sectores de 45°), y dado que suponemos que T no varía en función del sector circular, se supone $\mu_{t|90^\circ} = \mu_{t|45^\circ}$ y $\sigma_{t|90^\circ}^2 = \sigma_{t|45^\circ}^2$, lo que se interpreta como los parámetros de la distribución de la zona con menor estimulación, correspondiente a la zona sin sombrear de la figura 4.2. Es decir, reducimos el problema a dos sectores: el sector sombreado de la Figura 4.2, que es el sector en donde las células se alinean al campo de estimulación, y el sector no sombreado que corresponde a las subdivisiones celulares que no se alinean.

Por otro lado, dado que el tiempo es siempre mayor a cero, la función densidad de probabilidad (fdp) elegida para representar el tiempo de división en cada uno de los sectores, es la distribución Gamma $\sim \Gamma(K, \Theta)$, con parámetros $K = \mu^2/\sigma^2$ y $\Theta = \sigma^2/\mu$. Esta fdp, para una variable aleatoria X es

$$f(x) = \frac{x^{K-1} e^{-\frac{x}{\Theta}}}{\Gamma(K)\Theta^K} = \frac{e^{-x/\Theta}}{\Gamma(K)\Theta} \left(\frac{x}{\Theta}\right)^{K-1} \quad (4.6)$$

donde $\Gamma(K)$ es la función gamma.

Entonces, para el caso de un tiempo de división arbitrario t_{div} , la probabilidad de muerte puede ser calculada como

$$P\{t_{div} > T | \theta\} = \int_T^\infty \frac{e^{-t/\Theta_\theta}}{\Gamma(K_\theta)\Theta_\theta} \left(\frac{t}{\Theta_\theta}\right)^{K_\theta-1} dt \quad (4.7)$$

y considerando un cambio de variable tal que $u = t/\Theta \Rightarrow du = dt/\Theta$

$$P\{t_{div} > T | \theta\} = \frac{1}{\Gamma(K_\theta)} \int_{T/\Theta_\theta}^\infty e^{-u} u^{K_\theta-1} du = \frac{1}{\Gamma(K_\theta)} \Gamma(K_\theta, T/\Theta_\theta) = Q(K_\theta, T/\Theta_\theta) \quad (4.8)$$

donde $\Gamma(K_\theta, T/\Theta_\theta)$ es la función gamma incompleta (por límite inferior), y $Q(K_\theta, T/\Theta_\theta)$ es la función gamma regularizada.

Con la distribución propuesta y las consideraciones realizadas, el sistema (4.5), queda reescrito como

$$\begin{cases} P_{m|r} = Q(\mu_{t|r}^2/\sigma_{t|r}^2, T/\sigma_{t|r}^2/\mu_{t|r}) \\ P_{m|nr} = Q(\mu_{t|nr}^2/\sigma_{t|nr}^2, T/\sigma_{t|nr}^2/\mu_{t|nr}) \\ \mu_t = \mu_{t|r} P_r + 2\mu_{t|nr} P_{nr} \\ \sigma_t^2 + \mu_t^2 = (\mu_{t|r}^2 + \sigma_{t|r}^2) P_r + (\mu_{t|nr}^2 + \sigma_{t|nr}^2) P_{nr} \end{cases} \quad (4.9)$$

lo que deja un nuevo sistema, de 4 ecuaciones y 5 incógnitas.

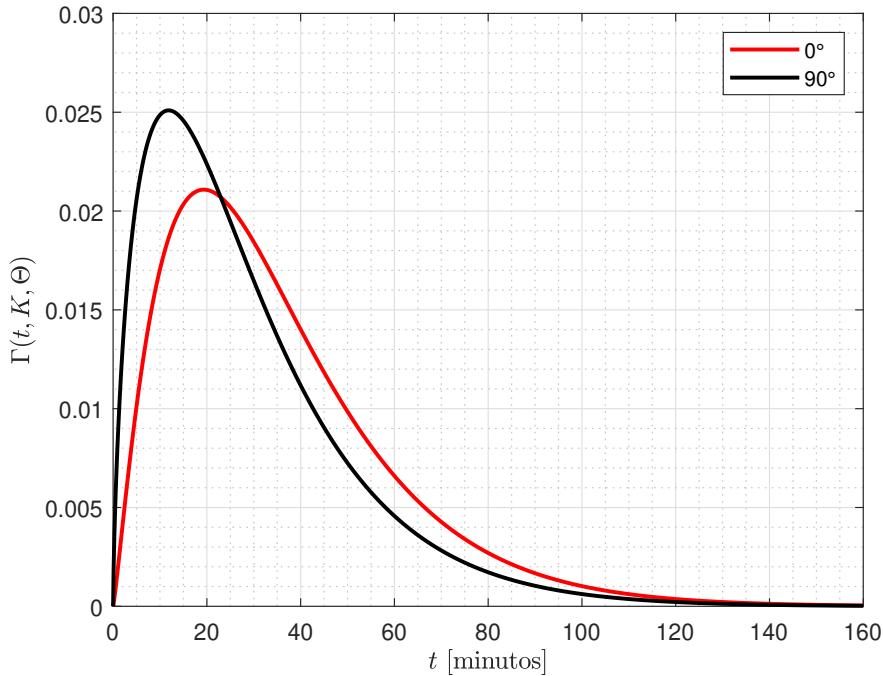


Figura 4.3: Funciones densidad de probabilidad obtenidas para los sectores circulares.

4.1.4. Resultados

Debido a que tenemos un grado de libertad, se fuerza $\Theta_{90^\circ} = 17$. Esto es debido a que para otros valores, si bien la solución existe, en una o ambas de las distribuciones, los tiempos de corta duración toman valores de gran densidad, y los tiempos de larga duración toman valores de baja densidad (forma de distribución exponencial), lo que no es coherente con el mecanismo de acción reportado, mientras que el valor de Θ_{90° propuesto, reduce la densidad para tiempos cortos y la extiende hacia tiempos de mayor duración. Con esta última igualdad, el sistema (4.9) se resuelve numéricamente utilizando MATLAB, obteniendo los parámetros de (4.10) y las distribuciones de la figura 4.3.

$$\begin{cases} \mu_{t|0^\circ} = 35.49 \\ \sigma_{t|0^\circ} = 23.93 \\ \mu_{t|90^\circ} = 28.84 \\ \sigma_{t|90^\circ} = 22.14 \\ T = 42.96 \end{cases} \quad (4.10)$$

Para validar la probabilidad de muerte, se realizó una simulación numérica de $N = 10^6$ realizaciones de tiempos de división, considerando las probabilidades de los ángulos (ver Tabla 4.1). Del total de realizaciones, se contó a los que duraron más de T y se realizó el cociente con el total, dando como resultado, una probabilidad de muerte estimada $\hat{P}_m \simeq 0.252$, que es coherente con la probabilidad de muerte impuesta de 0.25.

4.2. Estimulación en dos direcciones

Para el esquema de estimulación en dos direcciones, el incremento en probabilidad de muerte presentado en [1] es de $\sim 20\%$. Como esta probabilidad aumenta con respecto

al caso de estimulación unidireccional, suponemos que si se estimula en dos direcciones ortogonales, las probabilidades P_θ cambian, dado que consideramos ahora que los rangos de desviación angular, en el que las células se alinean con el campo eléctrico, aumentan. En particular, suponemos la misma situación que en estimulación unidireccional: si en caso de no estimulación se consideraba $P_{45^\circ} = 0.25$ para el sector circular de 45° , cuando se estimula en dos direcciones, habrá un 0.11 del 0.25 que se reorienta hacia la dirección del campo en 0° , y además, habrá otro 0.11 del 0.14 restante, que se reorienta hacia la dirección orthogonal, ya que se está estimulando alternadamente en 0 y en 90 grados. Esto deja $P_{45^\circ} = 0.03$ para dos estimulaciones. Si se interpreta de forma angular, 0.03 equivale a un sector circular de ángulo de 5.4 grados (ver Fig. 4.4). Por lo tanto, la cantidad de

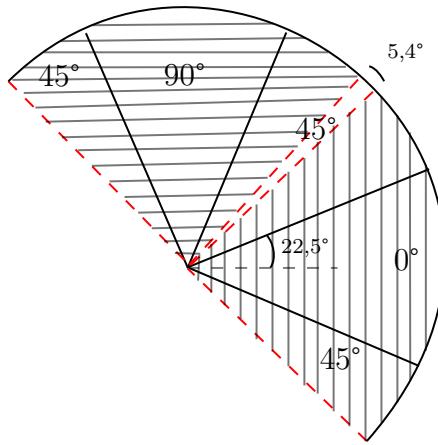


Figura 4.4: Regiones circulares en las que se considera que la célula se reorienta.

células que se reorientan en la dirección del campo aumenta (unas para 0° y otras para 90°), y P_r aumenta (el subíndice r refiere a reorientación, ya que hablar de 0° o 90° pierde sentido). En particular $P_r = 2 \times 0.475 = 0.95$, y por lo tanto, en la región en la que no se reorientan, $P_{nr} = 1 - 0.95 = 0.05$.

Bajo estas suposiciones, se realizó una simulación de $N = 10^7$ realizaciones de tiempos de división, utilizando los parámetros calculados para el caso de estimulación en una dirección, pero cambiando las probabilidades de reorientación a P_r y P_{nr} . Se obtuvo una probabilidad de muerte $\hat{P}_{m2} = 0.298$, por lo que se incrementa un 18.25 %, lo que es consistente con el incremento en probabilidad de muerte presentado en Kirson et al. [1].

4.3. Extrapolación a tres dimensiones

Habiendo obtenido y validado el modelo para el esquema bidimensional, este se extrapoló al caso realista tridimensional, considerando un esquema de división esférico (es decir, las células ahora tienen tres grados de libertad para la dirección de división), en el que se consideran estimulaciones en dos direcciones, ejes x e y , o en tres direcciones, ejes x , y y z . Primero, se calculan las probabilidades de los sectores esféricos, y con ello se realizan las simulaciones para calcular la probabilidad de muerte total. En esta primera extrapolación se supone estimulación en tres direcciones de forma ideal, es decir, que los campos están perfectamente alineados con las direcciones canónicas (ortogonalidad).

Luego, al final del capítulo, se muestran los resultados considerando las direcciones no ideales de estimulación obtenidas con las simulaciones en un modelo de cabeza realista del capítulo anterior.

4.3.1. Cálculo de las probabilidades

Tanto en el caso de estimulación en una dirección como en dos direcciones, se supuso que las subdivisiones de las células reorientadas, se dividían originalmente en una dirección con un ángulo menor a 42.3 grados con respecto a los ejes de estimulación (ver Figs. 4.1 y 4.4). En el caso tridimensional con estimulación en dos direcciones (es decir, estimulación alternada en los ejes x e y) serían 4 sectores circulares, dos en el eje x y dos para el eje y, como se ve en la figura 4.5. Entonces las probabilidades de reorientación P_r y de no reorientación P_{nr} , suponiendo que la distribución original es uniforme, puede calcularse como la relación entre el área de la porción de esfera unitaria perteneciente a estos sectores versus el área total de una esfera uniforme.

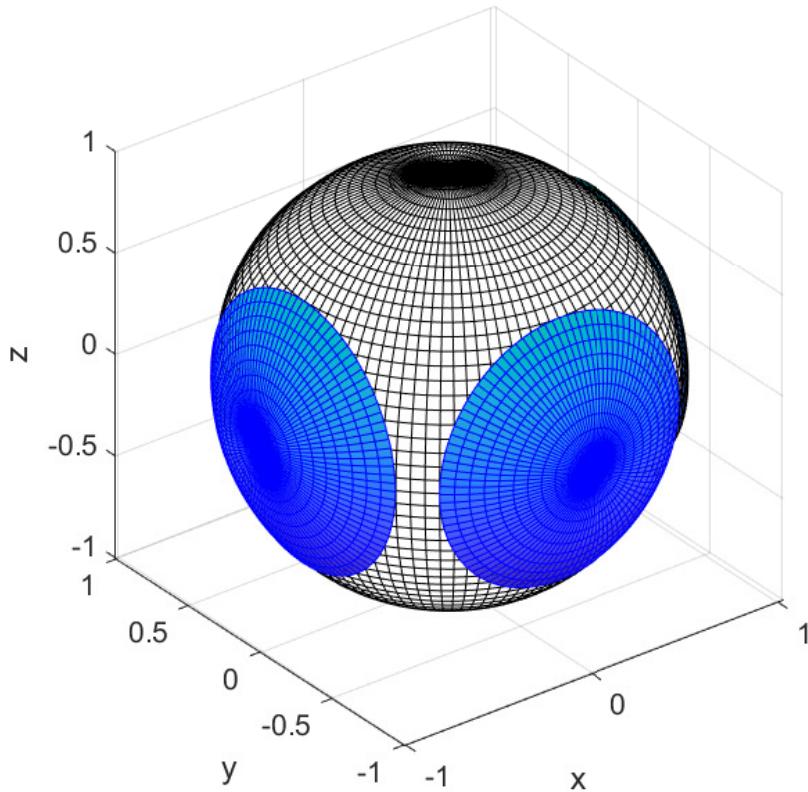


Figura 4.5: Esquema tridimensional considerado. En color, las áreas de los sectores esféricos de 42.3°.

Considerando coordenadas esféricas (ρ, α, ϕ) , el área de una sección esférica de radio unitario con ángulo ψ desde el eje transversal, puede calcularse con

$$A_{sc\psi} = \int_0^{2\pi} \int_0^{\psi} \sin(\phi) d\phi d\alpha = -2\pi(\cos(\psi) - 1) \quad (4.11)$$

y considerando $\psi = 42.3^\circ \times \pi/180^\circ = 0.235\pi$, resulta $A_{sc} = 0,5208\pi$. Por lo tanto, si se consideran dos estimulaciones y sabiendo que el área de una esfera de radio uniforme es

4π :

$$P_r^\circ = \frac{0.5208\pi \times 4}{4\pi} = 0.5208 \quad (4.12)$$

Considerando estimulaciones en las tres direcciones canónicas, siendo 6 regiones de la esfera (ver Fig. 4.6):

$$P_r^\circ = \frac{0.5208\pi \times 6}{4\pi} = 0.7812 \quad (4.13)$$

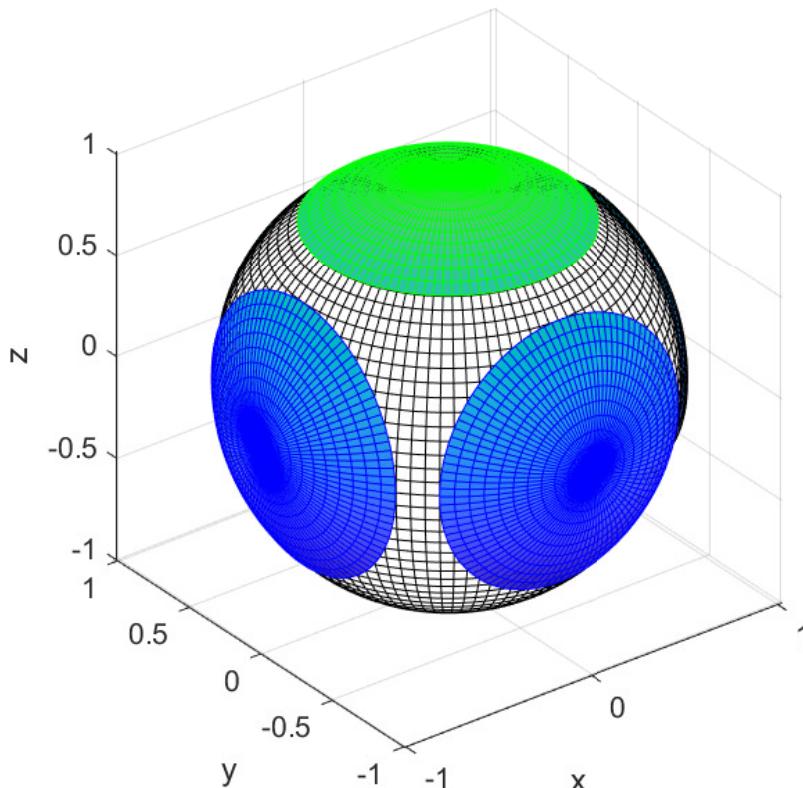


Figura 4.6: Esquema 3D de los sectores esféricos en los que se clasifican las direcciones de división celular, para tres estimulaciones ortogonales. Estas áreas son utilizadas para calcular la nueva P_r .

A priori, podemos observar que para el caso de estimulación en dos direcciones, la probabilidad de que la célula se reoriente y se divida en la dirección del campo (o equivalentemente que se clasifique en el sector esférico de r), es mayor que en el caso de una estimulación para el esquema bidimensional, por lo que podríamos prever que la probabilidad de muerte celular será mayor que en ese caso. En el caso de estimulación en tres direcciones, la probabilidad de que se clasifique en el sector de r es significativamente menor que para el caso de dos estimulaciones en el esquema bidimensional, por lo que la probabilidad de muerte debería ser menor, y el incremento entre estimulaciones en dos y tres direcciones para el caso tridimensional, debería ser menor que el incremento entre estimulaciones en una y dos direcciones para el esquema bidimensional.

Para las probabilidades calculadas en (4.12) y (4.13), se simularon $N = 10^7$ realiza-

ciones de tiempos de división para ambos casos, obteniendo

$$\begin{cases} P_{m2est} = 0.2585 \\ P_{m3est} = 0.2817 \end{cases} \Rightarrow \frac{|P_{m2est} - P_{m3est}|}{P_{m2est}} \times 100\% = 8.97\% \quad (4.14)$$

Es decir, el incremento de estimular en una dirección más en el esquema tridimensional es de $\sim 9\%$ en la probabilidad de muerte, lo cual lo consideramos significativo.

Es interesante notar cómo se realizó el modelado estadístico. En todos los casos ya sea bidimensional o tridimensional y estimulación en una, dos o tres direcciones, lo que se supone es que una determinada cantidad de subdivisiones, aquellas que se encuentran alineadas menos de 42.3 grados respecto a alguna de las direcciones de estimulación, van a verse afectadas por la estimulación, aumentando su tiempo de subdivisión y por ende su probabilidad de muerte (curva roja de la Fig. 4.3). El resto de las subdivisiones no son alineadas y son menos afectadas por la estimulación, modeladas entonces por una distribución gamma con un tiempo de subdivisión menor (curva negra de la Fig. 4.3) y con menor probabilidad de muerte. Luego, las probabilidades de muerte totales dependen entonces del porcentaje de las subdivisiones que se reorientan respecto al total de subdivisiones.

4.3.2. Superposición de estimulaciones

Una situación interesante, es la de considerar que los campos no son completamente ortogonales, sino que su direccionalidad está dada por los campos generados por los patrones de inyección tanto intuitivos como optimizados del Capítulo 3. Lo que ocurren en los casos reales es que las secciones coloreadas de la esfera de la Figura 4.6 no van a estar perfectamente alineadas con los ejes cartesianos, sino que van a estar ligeramente corridas. Si no se tocan, la probabilidad de muerte es la misma que la calculada en el caso anterior de estimulación en tres direcciones ideal. Si se solapan, hay que restar las áreas solapadas al porcentaje de subdivisiones que se reorientan, haciendo que la probabilidad de muerte disminuya. Para el caso Optune no optimizado, la estimulación es en dos direcciones y las regiones de reorientación (las regiones coloreadas de la Fig. 4.5), si bien no están perfectamente alineadas, no se llegan a solapar, como se ve en la Fig. 4.7. Entonces, P_m es 0.26 tal como calculado en la Eq.(4.14).

Para el caso de la estimulación optimizada usando el arreglo 10-20, las estimulaciones son lo suficientemente ortogonales como para no solaparse, por lo que también P_m es de 0.28, como se muestra en la segunda ecuación de la Eq. (4.14). Ahora bien, es interesante analizar el caso de optimización con el teorema de reciprocidad en el eje z , para el arreglo de Optune, en el que la direccionalidad es de ~ 26.4 grados, y en particular, el vector director del campo es $[0.430 \ 0.068 \ 0.900]^T$. En este caso sí ocurre que las áreas de reorientación se superpongan, como se muestra en la Fig. 4.7. Entonces hay que calcular la intersección entre estas superficies y restarla a la ecuación (4.13), ya que habrá menos ángulos en los que las células se consideren en el sector de reorientación.

En general, para calcular la intersección, se considera $\mathbf{r} = [x \ y \ z]^T$ los puntos del espacio en \mathbb{R}^3 , y $\mathbf{a} = [a_1 \ a_2 \ a_3]^T$ a un vector director arbitrario, entonces, un cono de ángulo ϕ respecto al eje principal, rotado en la dirección de \mathbf{a} , se puede describir como:

$$\mathbf{r}^T \mathbf{a} = \cos(\phi) \sqrt{\mathbf{r}^T \mathbf{r}} \quad (4.15)$$

equivalentemente, una esfera de radio $\rho = 1$ queda descripta con

$$\mathbf{r}^T \mathbf{r} = 1 \quad (4.16)$$

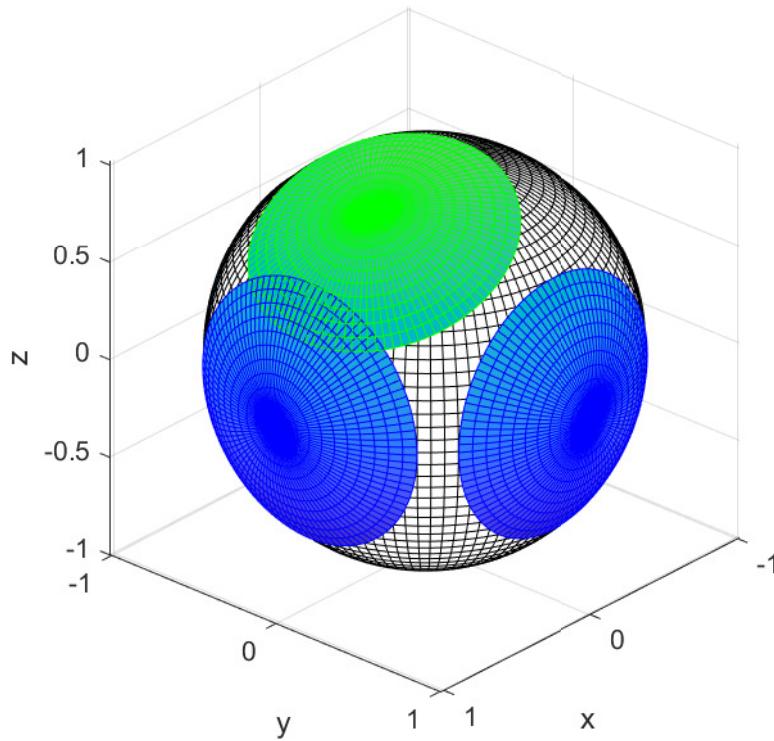


Figura 4.7: Esquema 3D de los sectores esféricos en los que se clasifican las direcciones de división celular, para tres estimulaciones no ortogonales. En azul las direcciones correspondientes a x e y , y en verde para z .

Por lo tanto, el sistema que describe la intersección entre dos conos de ángulo ϕ , en direcciones \mathbf{a}_1 y \mathbf{a}_2 , y un esfera unitaria de radio 1 es

$$\begin{cases} \mathbf{r}^T \mathbf{a}_1 = \mathbf{r}^T \mathbf{a}_2 \\ \mathbf{r}^T \mathbf{r} = 1 \\ \mathbf{r}^T \mathbf{a}_1 = \cos(\phi) \end{cases} \quad (4.17)$$

Este sistema, dará dos puntos en el espacio \mathbf{r}_1 y \mathbf{r}_2 , correspondientes a la intersección entre los anillos producidos por la intersección de cada cono con la superficie de la esfera. A partir de estos puntos, podemos calcular el área de la intersección de las superficies, a partir de una integral de superficie.

Si se parametriza la superficie con coordenadas esféricas, es decir

$$\vec{r}(u, v) = \begin{cases} X(u, v) = \cos u \sin v \\ Y(u, v) = \sin u \sin v \\ Z(u, v) = \cos v \end{cases} \quad \text{para } \begin{cases} u_1 \leq u \leq u_2 \\ v_1(u) \leq v \leq v_2(u) \end{cases} \quad (4.18)$$

el área puede ser calculada como

$$A_{int} = \int_S 1 dS = \int \int_{R_{uv}} \sin(v) dv du \quad (4.19)$$

donde R_{uv} es la región a integrar en el dominio parametrizado.

Todo este procedimiento fue calculado con MATLAB, donde para el caso considerado, $\mathbf{a}_1 = [1 \ 0 \ 0]^T$, $\mathbf{a}_2 = [0.430 \ 0.068 \ 0.900]^T$, y $\phi = 42.3^\circ$, obteniendo el resultado de $A_{int} = 0.2404$. Si este valor es considerado en la ecuación (4.13), entonces la probabilidad de división en el sector de reorientación es $P_r = 0.743$. Respecto a la probabilidad de muerte, esta se reduce un 1%, por lo que el incremento respecto al caso de estimulación en dos direcciones, es de 8%. Cabe destacar, que estos resultados son válidos solo para el ejemplo de estimulación y de tumor propuestos.

4.4. Conclusiones

En este capítulo se ha desarrollado un modelo estadístico para describir el tiempo que duran las fases de la mitosis que se ven afectadas por TTFields, y con ello calcular las probabilidades de muerte celular considerando distintos protocolos de estimulación. Con el modelo se validaron los datos provistos en los artículos [19, 1], y luego se extrapolaron los resultados a tres dimensiones.

En primer lugar, se realizó un análisis de los efectos colaterales de TTFields, como la reorientación de las células en proceso de mitosis, y la probabilidad de muerte celular. Luego, esta idea fue formalizada, mediante un sistema de ecuaciones general orientado a calcular los parámetros necesarios para describir al modelo del tiempo de división. Se propusieron dos densidades de probabilidad gamma para modelar los tiempos de subdivisión: una densidad para las subdivisiones que se alinean con el campo de estimulación y otra densidad para las que no se alinean. Luego se obtuvo una posible solución para el sistema, es decir, los valores de los parámetros del modelo. Con estos valores, se realizaron realizaciones de tiempos de división, validando los resultados experimentales de la literatura para el caso bidimensional *in vitro* con una sola dirección de estimulación. Se realizó un análisis de los cambios en la probabilidad de división en una dirección, al estimular en dos direcciones ortogonales, y se recalcó la probabilidad de muerte, considerando esta situación. El resultado obtenido fue un incremento en la probabilidad de muerte del 18%, consistente con los resultados experimentales *in vitro* presentados en [19]. Este es un resultado novedoso de la presente tesis ya que se logró un modelo estadístico que pareciera explicar los resultados experimentales presentados en [19] y en [1]. Mas aún, este modelo sólo considera que la diferencia entre la estimulación en una dirección y en dos direcciones ortogonales, se debe al cambio de un sólo parámetro que es el aumento de las subdivisiones que se alinean con el campo de estimulación. Además, se consideró el esquema tridimensional, en el que se extrapoló el modelo utilizado en el caso bidimensional. Se consideraron los protocolos de estimulación en dos y tres direcciones ortogonales, encontrando que el incremento es de aproximadamente 9% al aumentar una dirección más en el esquema tridimensional. Notar que cuando se pasa de estimular en una dirección a estimular en dos direcciones el aumento es de un 18% aproximadamente, según lo reportado experimentalmente. Por lo tanto, un aumento de un 9% cuando se estimulan en tres direcciones puede considerarse como significativo. Incluso si se utiliza el arreglo comercial estándar para estimular en tres direcciones (Optune optimizado), aunque no está pensado para estimular en la dirección inferior-superior, se logra una ventaja del 8%, lo cual sigue siendo significativa comparada con el incremento que se obtiene al estimular con dos direcciones. Esto permite validar la hipótesis propuesta para esta tesis que estimular en tres direcciones es mejor que estimular en sólo dos, incluso usando el arreglo estándar actualmente comercializado para esta aplicación.

Capítulo 5

Conclusiones Generales y trabajo futuro

En este trabajo se estudiaron y aplicaron métodos de optimización, para la técnica de estimulación eléctrica transcraneal aplicada a tratamiento tumoral. Además, se realizó un análisis de los efectos producidos por el campo eléctrico a la división celular, y a partir de ello, se generó un modelo estadístico para la probabilidad de muerte celular, para extraer resultados de los protocolos de estimulación *in vitro* reportados en la literatura a un caso realista mediante simulaciones computacionales.

En primer lugar, a partir de el método de elementos finitos, se computó el campo eléctrico en un modelo eléctrico realista de la cabeza humana de 5 tejidos y un tumor añadido, para todas las combinaciones de aplicación de corriente en dos arreglos particulares: Optune, que es el arreglo utilizado comercialmente en la actualidad para este propósito, y el arreglo estándar de electroencefalografía 10-20 de 64 electrodos. Luego, se aplicaron diferentes métodos de optimización como LCMV, el teorema de reciprocidad, y el software de optimización convexa CVX, que dieron como resultado combinaciones de patrones de inyección elementales con el fin de maximizar el campo eléctrico en términos de direccionalidad promedio o de intensidad direccional promedio. Para medir el desempeño, se diseñaron dos métricas: una de intensidad de campo eléctrico en la dirección deseada y otra de direccionalidad entre la dirección del campo eléctrico generado y la dirección deseada. A partir de estas métricas, se obtuvieron mejoras significativas tanto en direccionalidad como en intensidad para ambos arreglos al optimizar en comparación con el protocolo estándar no optimizado que se utiliza en la actualidad. En particular para el arreglo de Optune, el cual es el que se utiliza actualmente para este tratamiento, a partir del teorema de reciprocidad, se obtuvo una intensidad promedio en la dirección vertical (la cual no está contemplada en el protocolo clínico actual) comparable a las intensidades producidas por los protocolos de estimulación estándar actualmente utilizados en x e y . Esto significa que es posible estimular en la dirección vertical sin mucho esfuerzo adicional y este es uno de los resultados principales de esta tesis.

Además se relevaron curvas del compromiso ángulo-intensidad para ambos arreglos en x , y y z , que demostraron para el ejemplo propuesto, la mejora de desempeño de los patrones de inyección obtenidos con los métodos de optimización. Es interesante notar que estas curvas de desempeño son novedosas y pueden ser consideradas como una cota de desempeño para cualquier algoritmo de optimización. En particular, se descartó el método de LCMV por estar despegado de la curva, implicando que no es óptimo, debido a las consideraciones realizadas en el Capítulo 3, y sus limitaciones respecto a las restricciones, por lo que hay una combinación que produce una mayor intensidad para la direccionalidad

encontrada con LCMV, o viceversa. Asimismo, se mostró que los métodos estándar de estimulación AP y LR están debajo de la curva óptima. Es importante resaltar que estos resultados se mostraron para un ejemplo en particular, y que para otra ubicación del tumor, el arreglo Optune queda igual, pero el Optimizado va a cambiar su configuración. Esto significa que pueden existir casos en donde el protocolo estándar se desempeñe aún peor que en este ejemplo. En cualquier caso, el desempeño del protocolo actual es siempre igual o peor que los optimizados, aunque se use el mismo arreglo de electrodos. También, estas curvas demostraron que para el arreglo 10-20 de 64 electrodos siempre hay una combinación con mayor intensidad o direccionalidad que para el arreglo Optune, en todos los casos.

Adicionalmente, se desarrolló un modelo estadístico para describir el tiempo de división celular, el cual es afectado por TTFields, para asociarlo con la probabilidad de muerte de la célula cancerígena. Se propuso una distribución gamma, y en conjunto con un análisis de los cambios en la probabilidad de reorientación de la célula a partir de sectores circulares, se obtuvieron los parámetros que se ajustan a los resultados experimentales in vitro presentados por [19] para estimulación en una dirección en un esquema bidimensional. Este modelo se extendió al caso de estimulación en dos direcciones ortogonales para el esquema bidimensional, considerando que el único cambio entre estimulación en una y dos direcciones ortogonales, se da en el aumento de las células que se alinean con la dirección del campo eléctrico. El resultado obtenido de la probabilidad de muerte fue de un incremento del 18 % respecto a la estimulación en una dirección, lo que es consistente con los resultados presentados en [1]. Esto es novedoso ya que se logró explicar los resultados considerando únicamente el cambio en la probabilidad de reorientación. Luego, se consideró el esquema tridimensional, para el que se extrapoló el modelo cambiando las regiones de reorientación a sectores esféricos, para los casos de estimulación en dos y tres direcciones ortogonales. Los resultados obtenidos mostraron un incremento en la probabilidad de muerte del ~9 % para el caso de estimulación en tres direcciones en comparación al de dos, en el caso de ortogonalidad perfecta, o del ~8 % para el caso de la direccionalidad obtenida con el arreglo Optune y el protocolo optimizado.

Como trabajo futuro, respecto a la generación de modelos computacionales, los procedimientos deberían ser recomputados, utilizando el modelo de electrodo completo, considerando las geometrías y materiales de los electrodos de ambos arreglos, dando resultados más precisos. Adicionalmente, se debería realizar la construcción de modelos individuales basados en pacientes reales y no en un atlas, considerando la posición real del tumor. Incluso se podrían construir mapas de todo el cerebro, en el que se considera que el tumor podría estar en cualquier lugar de éste.

En relación a la optimización espacial, se podrían considerar direcciones alternativas a las cartesianas. En particular, es posible generar tres direcciones ortogonales, partiendo de una dirección de máxima intensidad, obtenida de una descomposición de valores singulares. Y respecto a esto último, con el fin de cubrir una mayor cantidad de direcciones en el esquema tridimensional de división celular, se podrían proponer 7 direcciones de estimulación. Además, hay métodos de optimización que serían interesantes de comparar con la curva óptima, como por ejemplo cuadrados mínimos con y sin restricciones, con el fin de optimizar en direccionalidad.

Por otro lado, en relación al desarrollo del modelo estadístico, hay mejoras que pueden aplicarse. Primero y principal, sería necesario la medición experimental más detallada y con más muestras, de los tiempos de división para las fases en las que TTFields tiene efectos, para ajustar mejor la distribución propuesta. Luego, el valor T , podría proponerse distinto para cada sector circular/esférico, además de que sería de interés considerarlo

como una variable aleatoria, ya que debido al mecanismo por el que la célula muere, podría tener un valor variable. Otro factor a tener en cuenta es el de la influencia del tiempo de conmutación entre patrones en el efecto de TTFields en la célula. Es de interés saber como afecta el tiempo de estimulación por patrón con conmutaciones entre patrones, en comparación con una estimulación continua en una misma dirección, es decir, cómo influye en el tiempo de estimulación necesario para la muerte celular, el hecho de que en ciertos períodos del tiempo se esté estimulando en direcciones ortogonales. Si tiene una influencia significativa, es necesario añadirlo al modelo estadístico propuesto.

Apéndice A

Resolución numérica con FEM

El objetivo es encontrar $\Phi(\vec{r})$ tal que se cumplan las ecuaciones (2.8), para geometrías realistas. A continuación, se presenta como método de resolución de estas ecuaciones diferenciales, la formulación de residuos pesados, para posteriormente usar elementos finitos.

A.1. Residuos pesados

En el caso general, el método de residuos pesados es una clase de métodos en el que se busca una solución aproximada (apta para el cálculo numérico) \hat{x} para ecuaciones diferenciales de la forma $L(x) + f(x) = 0$ en un dominio D , donde $L(x)$ es el operador de derivadas que indica la forma de la ecuación diferencial, $x(t)$ es la variable dependiente y $f(x)$ es una función conocida. Esta solución aproximada es seleccionada para que cumpla las condiciones de borde para $x(t)$. Sin embargo, al ser aproximada, no va a cumplir estrictamente con la ecuación diferencial, sino que tendrá un error, llamado residuo $R = L(\hat{x}) + f \neq 0$. Luego, se busca una función de peso w tal que la integral del residuo pesado por w sea nula, es decir, que se anule el promedio pesado en el dominio D :

$$\int_D w(L(\hat{x}) + f)dD = \int_D wRdD = 0 \quad (\text{A.1})$$

En el caso particular del sistema de ecuaciones (2.8), partiendo de la primera ecuación, la formulación de residuos pesados es

$$\int_{\Omega} wRdV = \int_{\Omega} w \left[\vec{\nabla} \cdot (-\vec{\sigma} \vec{\nabla} \hat{\Phi}) \right] dV = 0 \quad (\text{A.2})$$

Donde se ha obviado la dependencia de w , R , $\vec{\sigma}$, y $\hat{\Phi}$, respecto a la variable espacial \vec{r} .

La forma (A.2) exige que $\hat{\Phi}(\vec{r})$ sea doblemente derivable, lo que impide proponer una solución lineal, la cual es una de las más simples. Por lo tanto, se propone utilizar las propiedades de la divergencia para erradicar esta restricción (llamada formulación débil).

Sabemos que $\vec{\nabla} \cdot (\phi \vec{f}) = \vec{\nabla} \phi \cdot \vec{f} + \phi (\vec{\nabla} \cdot \vec{f})$ (regla del producto). Si despejamos el segundo término, $\phi (\vec{\nabla} \cdot \vec{f}) = \vec{\nabla} \cdot (\phi \vec{f}) - \vec{\nabla} \phi \cdot \vec{f}$. Aplicando esta igualdad al segundo término de la ecuación A.2, entonces puede ser reescrita como

$$\int_{\Omega} \vec{\nabla} \cdot (w \vec{\sigma} \vec{\nabla} \hat{\Phi}) dV - \int_{\Omega} \vec{\nabla} w \cdot (\vec{\sigma} \vec{\nabla} \hat{\Phi}) dV = 0 \quad (\text{A.3})$$

El teorema de Gauss o teorema de la divergencia, transforma la integral de volumen del primer término de (A.3) a una integral de superficie que considera las condiciones de

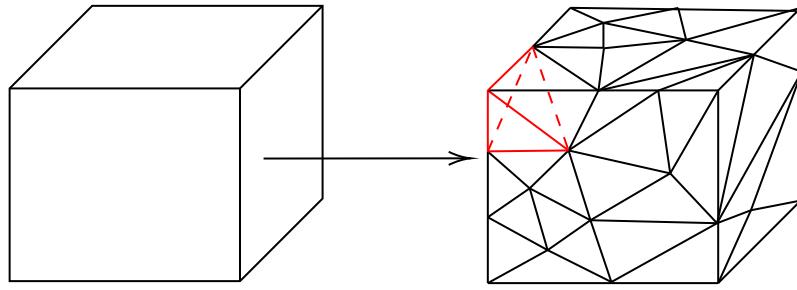


Figura A.1: Discretización de un cubo. En rojo, el elemento de la esquina donde las aristas punteadas del tetraedro, están dentro del cubo.

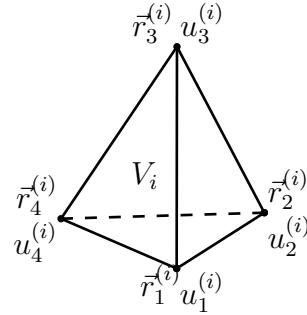


Figura A.2: Elemento del mallado propuesto con volumen V_i . En los nodos se indica la tensión $u_k^{(i)}$ y las coordenadas espaciales $r_k^{(i)}$ para cada uno de ellos.

frontera impuestas en la ecuación (2.8), dejando la igualdad:

$$\int_{\Omega} \vec{\nabla} w \cdot (\vec{\sigma} \vec{\nabla} \hat{\Phi}) dV = \int_{\delta\Omega} (w \vec{\sigma} \vec{\nabla} \hat{\Phi}) \cdot \vec{n} dS \quad (\text{A.4})$$

donde \vec{n} es el vector unitario normal a la superficie.

A.2. Mallado y Matriz elemental

Para hallar $\hat{\Phi}$, se realiza la subdivisión del volumen, y se propone una discretización en tetraedros (ver Fig. A.1). Esta discretización permite asignar a cada elemento, un conjunto de funciones lineales que aproximen a Φ , tal que el potencial en el i -ésimo tetraedro es

$$\hat{\Phi}_i(\vec{r}) = \sum_{k=1}^4 u_k^{(i)} h_k^{(i)}(\vec{r}) = \mathbf{h}_i^T \mathbf{u}_i \quad (\text{A.5})$$

donde $u_k^{(i)}$ es el potencial a determinar en el k -ésimo nodo del i -ésimo elemento (ver Fig. A.2) con $\mathbf{u}_i^T = [u_1^{(i)} \ u_2^{(i)} \ u_3^{(i)} \ u_4^{(i)}]$, \vec{r} es un punto genérico dentro del elemento, y $h_k^{(i)}(\vec{r})$ es la k -ésima función lineal propuesta, con $\mathbf{h}_i^T = [h_1^{(i)}(\vec{r}) \ h_2^{(i)}(\vec{r}) \ h_3^{(i)}(\vec{r}) \ h_4^{(i)}(\vec{r})]$. Cada elemento del vector \mathbf{h}_i tiene la restricción de ser nula en todos los nodos, exceptuando el k -ésimo, es decir:

$$\begin{cases} h_k^{(i)}(\vec{r}_k) = 1 \\ h_k^{(i)}(\vec{r}_j) = 0, \forall j \neq k \end{cases} \quad (\text{A.6})$$

Por otro lado, la ecuación (A.4) es reescrita considerando la subdivisión espacial. Para cada elemento y cada función de peso (en este caso cuatro, una por nodo), se tiene que

el término izquierdo es:

$$\int_{\Omega_i} \vec{\nabla} w_k^{(i)} \cdot (\boldsymbol{\sigma}_i \vec{\nabla} \hat{\Phi}_i) dV_i = \dots \quad (\text{A.7})$$

donde $\boldsymbol{\sigma}_i$ es el tensor de conductividad para el elemento i -ésimo, en forma matricial.

Considerando la notación vectorial del operador nabla en coordenadas cartesianas tal que para un escalar a es $\nabla a = [\frac{\partial a}{\partial x} \quad \frac{\partial a}{\partial y} \quad \frac{\partial a}{\partial z}]^T$ y que $\hat{\Phi}_i = \mathbf{h}_i^T \mathbf{u}_i$, la ecuación (A.7) puede ser reescrita en forma matricial como

$$\int_{\Omega_i} \begin{bmatrix} \frac{\partial w_k^{(i)}}{\partial x} \\ \frac{\partial w_k^{(i)}}{\partial y} \\ \frac{\partial w_k^{(i)}}{\partial z} \end{bmatrix}^T \boldsymbol{\sigma}_i \begin{bmatrix} \frac{\partial h_1^{(i)}}{\partial x} & \frac{\partial h_2^{(i)}}{\partial x} & \frac{\partial h_3^{(i)}}{\partial x} & \frac{\partial h_4^{(i)}}{\partial x} \\ \frac{\partial h_1^{(i)}}{\partial y} & \frac{\partial h_2^{(i)}}{\partial y} & \frac{\partial h_3^{(i)}}{\partial y} & \frac{\partial h_4^{(i)}}{\partial y} \\ \frac{\partial h_1^{(i)}}{\partial z} & \frac{\partial h_2^{(i)}}{\partial z} & \frac{\partial h_3^{(i)}}{\partial z} & \frac{\partial h_4^{(i)}}{\partial z} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u_1^{(i)} \\ u_2^{(i)} \\ u_3^{(i)} \\ u_4^{(i)} \end{bmatrix} dV_i = \dots \quad (\text{A.8})$$

donde la transpuesta en el primer vector, fue añadida para mantener el producto punto entre los vectores. Incluyendo todas las funciones de peso para el elemento i , en general se tiene que:

$$\int_{\Omega_i} \begin{bmatrix} \nabla \mathbf{w}_1^T \\ \nabla \mathbf{w}_2^T \\ \nabla \mathbf{w}_3^T \\ \nabla \mathbf{w}_4^T \end{bmatrix} \boldsymbol{\sigma}_i [\nabla \mathbf{h}_1 \quad \nabla \mathbf{h}_2 \quad \nabla \mathbf{h}_3 \quad \nabla \mathbf{h}_4] \mathbf{u}_i dV_i = \dots \quad (\text{A.9})$$

Para definir que funciones de peso w_k usar, se pueden tomar distintos métodos, como el método de Galerkin, cuadrados mínimos o el método de colocación [36]. En este trabajo se toma el método de Galerkin, que indica $w_k^{(i)} = \frac{\partial \hat{\Phi}}{\partial u_k^{(i)}} = h_k^{(i)}$, lo que implica que la ecuación (A.9), puede reescribirse en particular para este método como

$$\int_{\Omega_i} \begin{bmatrix} \nabla \mathbf{h}_1^T \\ \nabla \mathbf{h}_2^T \\ \nabla \mathbf{h}_3^T \\ \nabla \mathbf{h}_4^T \end{bmatrix} \boldsymbol{\sigma}_i [\nabla \mathbf{h}_1 \quad \nabla \mathbf{h}_2 \quad \nabla \mathbf{h}_3 \quad \nabla \mathbf{h}_4] \mathbf{u}_i dV_i = \dots \quad (\text{A.10})$$

Para reducir la notación, denotaremos a la primer matriz como $\dot{\mathbf{H}}_i$, donde i es el elemento. Entonces se reescribe la ecuación (A.10) en forma reducida:

$$\int_{\Omega_i} \dot{\mathbf{H}}_i \boldsymbol{\sigma}_i \dot{\mathbf{H}}_i^T \mathbf{u}_i dV_i = \dots \quad (\text{A.11})$$

como \mathbf{u} es un vector de 4 escalares y no dependen de las coordenadas espaciales, podemos sacarlo de la integral a derecha, dejando

$$\int_{\Omega_i} \dot{\mathbf{H}}_i \boldsymbol{\sigma}_i \dot{\mathbf{H}}_i^T dV_i \mathbf{u} = M_{E_i} \mathbf{u} \quad (\text{A.12})$$

da como resultado una matriz, llamada matriz elemental del i -ésimo elemento, que depende exclusivamente de la conductividad y la geometría del elemento.

Para resolver el sistema, hay que asignarle una forma a h_k , y que esta cumpla con las restricciones de la ecuación (A.6). Se propone entonces una formulación lineal

$$h_k^{(i)} = a_k^{(i)} + b_k^{(i)}x + c_k^{(i)}y + d_k^{(i)}z = [1 \quad x \quad y \quad z] \begin{bmatrix} a_k^{(i)} \\ b_k^{(i)} \\ c_k^{(i)} \\ d_k^{(i)} \end{bmatrix} \quad (\text{A.13})$$

Es posible armar un sistema de ecuaciones para cada $h_k^{(i)}$, evaluando en cada uno de los nodos, ya que se conoce la condición que deben cumplir. Por ejemplo, para el nodo 1 del elemento i , el sistema queda definido como

$$\begin{bmatrix} 1 & x_1^{(i)} & y_1^{(i)} & z_1^{(i)} \\ 1 & x_2^{(i)} & y_2^{(i)} & z_2^{(i)} \\ 1 & x_3^{(i)} & y_3^{(i)} & z_3^{(i)} \\ 1 & x_4^{(i)} & y_4^{(i)} & z_4^{(i)} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} a_1^{(i)} \\ b_2^{(i)} \\ c_3^{(i)} \\ d_4^{(i)} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad (\text{A.14})$$

expresión que permite invertir la matriz y obtener los coeficientes de $h_k^{(i)}$.

Notar que para la expresión de $h_k^{(i)}$ dada y los coeficientes obtenidos, la matriz $\dot{\mathbf{H}}_i$ es constante, y considerando $\boldsymbol{\sigma}_i$ también constante, define la matriz elemental

$$\dot{\mathbf{H}}_i = \begin{bmatrix} b_1^{(i)} & c_1^{(i)} & d_1^{(i)} \\ b_2^{(i)} & c_2^{(i)} & d_2^{(i)} \\ b_3^{(i)} & c_3^{(i)} & d_3^{(i)} \\ b_4^{(i)} & c_4^{(i)} & d_4^{(i)} \end{bmatrix} \Rightarrow M_{E_i} = \dot{\mathbf{H}}_i \boldsymbol{\sigma}_i \dot{\mathbf{H}}_i^T V_i \quad (\text{A.15})$$

Sin embargo, este método para la obtención de los coeficientes, posee el problema de la necesidad de la inversión de una matriz, lo que computacionalmente es ineficiente y propenso a errores en casos particulares. Por ello, se propone el método alternativo de Silvester & Ferrari [37], en el que se realiza un cambio de coordenadas para facilitar el cálculo de los coeficientes. A continuación, se explica el método.

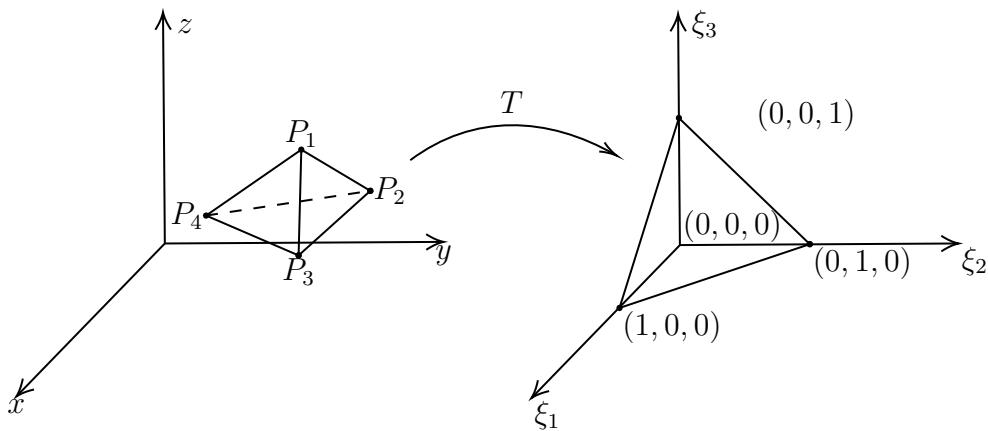


Figura A.3: Cambio de sistema de coordenadas para la facilidad del computo de los coeficientes.

A.2.1. Cambio de dominio

Se propone un cambio de dominio para cada elemento del mallado tal que las coordenadas de cada uno de sus nodos, se transformen a las coordenadas $(\xi_1, \xi_2, \xi_3) = (1, 0, 0)$, $(0, 1, 0)$, $(0, 0, 1)$ y $(0, 0, 0)$, como se aprecia en la figura A.3, lo que permite calcular el polinomio que aproxima al potencial como $\hat{\Phi}_i = \sum_{k=1}^4 u_k^{(i)} h_k^{(i)}(\boldsymbol{\xi}) = \sum_{k=1}^4 u_k^{(i)} \xi_k^{(i)}$, es decir, $h_k(\boldsymbol{\xi}) = \xi_k$.

Las coordenadas del nuevo sistema, pueden ser formuladas como $\xi_k = \frac{V_k(\mathbf{r})}{V}$ con $k = 1, 2, 3, 4$, donde $V_k(\mathbf{r})$ es el volumen de cada uno de los cuatro tetraedros conformados por tres vértices fijos del tetraedro original, y un punto interno cuyas coordenadas están siendo transformadas, y V es el volumen de tetraedro original. Conociendo los tres vértices fijos, $V_1(\mathbf{r})$, $V_2(\mathbf{r})$, $V_3(\mathbf{r})$ y $V_4(\mathbf{r})$ quedan definidos como

$$\begin{aligned} V_1(x, y, z) &= \frac{1}{3!} \begin{vmatrix} 1 & x & y & z \\ 1 & x_2 & y_2 & z_2 \\ 1 & x_3 & y_3 & z_3 \\ 1 & x_4 & y_4 & z_4 \end{vmatrix} & V_2(x, y, z) &= \frac{1}{3!} \begin{vmatrix} 1 & x_1 & y_1 & z_1 \\ 1 & x & y & z \\ 1 & x_3 & y_3 & z_3 \\ 1 & x_4 & y_4 & z_4 \end{vmatrix} \\ V_3(x, y, z) &= \frac{1}{3!} \begin{vmatrix} 1 & x_1 & y_1 & z_1 \\ 1 & x_2 & y_2 & z_2 \\ 1 & x & y & z \\ 1 & x_4 & y_4 & z_4 \end{vmatrix} & V_4(x, y, z) &= \frac{1}{3!} \begin{vmatrix} 1 & x_1 & y_1 & z_1 \\ 1 & x_2 & y_2 & z_2 \\ 1 & x_3 & y_3 & z_3 \\ 1 & x & y & z \end{vmatrix} \end{aligned} \quad (\text{A.16})$$

donde $|\mathbf{A}|$, es el determinante de la matriz \mathbf{A} . El volumen V del tetraedro se calcula evaluando $V_1(\mathbf{r})$ en (x_1, y_1, z_1) o generalmente, $V_k(\mathbf{r})$ en (x_k, y_k, z_k) . Es decir

$$V = \frac{1}{3!} \begin{vmatrix} 1 & x_1 & y_1 & z_1 \\ 1 & x_2 & y_2 & z_2 \\ 1 & x_3 & y_3 & z_3 \\ 1 & x_4 & y_4 & z_4 \end{vmatrix} \quad (\text{A.17})$$

Notar que $V = \sum_{k=1}^4 V_k$, por lo que es posible escribir $\xi_4 = 1 - \xi_3 - \xi_2 - \xi_1$, lo que será de utilidad más adelante.

Por otro lado, la matriz elemental puede ser reescrita utilizando este cambio de dominio

$$\int_{\Omega_i} \dot{\mathbf{H}}_i \boldsymbol{\sigma}_i \dot{\mathbf{H}}_i^T dV_{xyz} = \int_0^1 \int_0^{1-\xi_1} \int_0^{1-\xi_1-\xi_2} \dot{\mathbf{H}}_i^\xi \frac{d\xi}{dr} \boldsymbol{\sigma}_i \frac{d\xi^T}{dr} \dot{\mathbf{H}}_i^{\xi T} |\mathbf{J}_T| d\xi_3 d\xi_2 d\xi_1 \quad (\text{A.18})$$

donde $\frac{d\xi}{dr}$ es la matriz de derivadas de $\boldsymbol{\xi}$ respecto a \mathbf{r} , \mathbf{J}_T es el jacobiano de la transformación de coordenadas, el cual puede mostrarse que su determinante es $|\mathbf{J}_T| = 3!V$, y $\dot{\mathbf{H}}_i^\xi$ es la matriz que contiene los gradientes de \mathbf{h}_i , y su superíndice ξ indica la variable en la que se están realizando las derivadas.

$$\left\{ \begin{array}{l} h_1(\boldsymbol{\xi}) = \xi_1 \\ h_2(\boldsymbol{\xi}) = \xi_2 \\ h_3(\boldsymbol{\xi}) = \xi_3 \\ h_4(\boldsymbol{\xi}) = \xi_4 = 1 - \xi_1 - \xi_2 - \xi_3 \end{array} \right. \Rightarrow \dot{\mathbf{H}}_i^\xi = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & -1 \\ 0 & 1 & 0 & -1 \\ 0 & 0 & 1 & -1 \end{bmatrix} \quad (\text{A.19})$$

La matriz $\frac{d\xi}{dr}$ queda expresada por

$$\frac{d\xi}{dr} = \begin{bmatrix} \frac{\partial \xi_1}{\partial x} & \frac{\partial \xi_1}{\partial y} & \frac{\partial \xi_1}{\partial z} \\ \frac{\partial \xi_2}{\partial x} & \frac{\partial \xi_2}{\partial y} & \frac{\partial \xi_2}{\partial z} \\ \frac{\partial \xi_3}{\partial x} & \frac{\partial \xi_3}{\partial y} & \frac{\partial \xi_3}{\partial z} \end{bmatrix} \quad (\text{A.20})$$

El cómputo de cada una de las derivadas de la matriz puede realizarse de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \xi_2}{\partial x} &= \frac{1}{V} \frac{\partial V_2(\mathbf{r})}{\partial x} = \frac{1}{3!V} \frac{\partial}{\partial x} \begin{vmatrix} 1 & x_1 & y_1 & z_1 \\ 1 & x & y & z \\ 1 & x_3 & y_3 & z_3 \\ 1 & x_4 & y_4 & z_4 \end{vmatrix} = \frac{1}{3!V} \begin{vmatrix} 1 & y_1 & z_1 \\ 1 & y_3 & z_3 \\ 1 & y_4 & z_4 \end{vmatrix} \\ \frac{\partial \xi_2}{\partial y} &= \frac{1}{V} \frac{\partial V_2(\mathbf{r})}{\partial y} = \frac{1}{3!V} \frac{\partial}{\partial y} \begin{vmatrix} 1 & x_1 & y_1 & z_1 \\ 1 & x & y & z \\ 1 & x_3 & y_3 & z_3 \\ 1 & x_4 & y_4 & z_4 \end{vmatrix} = -\frac{1}{3!V} \begin{vmatrix} 1 & x_1 & z_1 \\ 1 & x_3 & z_3 \\ 1 & x_4 & z_4 \end{vmatrix} \end{aligned}$$

donde en el segundo cálculo hay que darle particular atención al signo negativo. En sentido, para cada elemento de la matriz, el signo se distribuye de la siguiente forma:

$$\text{signo} \left(\frac{d\xi}{dr} \right) = \begin{bmatrix} - & + & - \\ + & - & + \\ - & + & - \end{bmatrix}$$

Notar que las expresiones indican que $\frac{d\xi}{dr}$ es una matriz constante para cada elemento, por lo tanto definimos

$$\mathbf{D}_i = \dot{\mathbf{H}}_i^{\xi} \frac{d\xi}{dr} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & -1 \\ 0 & 1 & 0 & -1 \\ 0 & 0 & 1 & -1 \end{bmatrix} \frac{d\xi}{dr} \quad (\text{A.21})$$

entonces, volviendo a la matriz elemental (A.18), utilizando (A.21) y el valor del determinante jacobiano:

$$\int_0^1 \int_0^{1-\xi_1} \int_0^{1-\xi_1-\xi_2} \mathbf{D}_i \boldsymbol{\sigma}_i \mathbf{D}_i^T 3!V d\xi_3 d\xi_2 d\xi_1 = \mathbf{D}_i \boldsymbol{\sigma}_i \mathbf{D}_i^T V = \mathbf{M}_{E_i} \quad (\text{A.22})$$

con lo que se calcula la matriz elemental del i -ésimo elemento sin necesidad de invertir matrices.

A.3. Vector independiente

El término derecho de la ecuación (A.4), es aquel que nos indica la inyección de corriente en cada uno de los nodos de la superficie. Por eso, aplicando la igualdad de la segunda ecuación de (2.8) la ecuación (A.4) queda

$$\int_{\delta\Omega_i} (w_k \boldsymbol{\sigma}_i \vec{\nabla} \hat{\Phi}) \cdot \vec{n} dS = \int_{\delta\Omega_i} w_k \Sigma_j^N I_j \delta(\vec{r} - \vec{r}_j) dS \quad (\text{A.23})$$

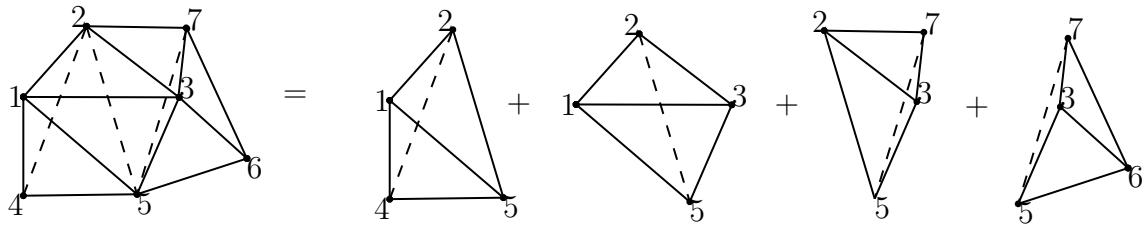


Figura A.4: Mallado de una figura genérica en el que se han enumerado los nodos de forma única. En este caso $N = 7$.

lo que dará como resultado, para cada elemento, un vector \mathbf{f} de 4 componentes en donde se indica la corriente aplicada en cada nodo del elemento. Por ejemplo, si se ha aplicado una corriente I en el nodo 2 del elemento 5, entonces $\mathbf{f}_5 = [0 \ I \ 0 \ 0]^T$

A.4. Ensamblado

El proceso de ensamblado es aquel que permite integrar en una matriz, llamada *matriz de rigidez* y denotada \mathbf{K} , las matrices elementales, d cada uno de los elementos del mallado. Luego del discretizado, para cada elemento resulta un sistema de ecuaciones $\mathbf{M}_{E_i} \mathbf{u}_i = \mathbf{f}_i$, donde cada componente de los vectores y de la matriz, corresponden a un nodo particular del mallado total. Se puede enumerar de manera única cada uno de los N nodos del mallado (ver Fig. A.4), y colocar cada coordenada en una matriz:

$$\text{índice } \left\{ \begin{array}{l} 1 \\ 2 \\ 3 \\ \vdots \\ N \end{array} \right. \overbrace{\begin{bmatrix} x_1 & y_1 & z_1 \\ x_2 & y_2 & z_2 \\ x_3 & y_3 & z_3 \\ \vdots & & \\ x_N & y_N & z_N \end{bmatrix}}^{\text{coordenadas de cada nodo}}$$

Además, puede hacerse una matriz para identificar a cada elemento, colocando por fila el conjunto de índices de los nodos que lo caracterizan. Para el ejemplo de la figura (A.4):

$$\text{elemento } \left\{ \begin{array}{l} 1 \\ 2 \\ \vdots \\ M \end{array} \right. \overbrace{\begin{bmatrix} 1 & 2 & 4 & 5 \\ 2 & 3 & 5 & 1 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 5 & 3 & 7 & 6 \end{bmatrix}}^{\text{índice de cada nodo}}$$

Es importante destacar que el orden de los índices correspondientes a cada columna, no es cualquiera, sino que está relacionado con el vector normal a la superficie de cada una de las caras del tetraedro.

Con esto, se pueden extender los vectores $\mathbf{f}_i \in \mathbb{R}^{4 \times 1}$, $\mathbf{u}_i \in \mathbb{R}^{4 \times 1}$ y la matriz $\mathbf{M}_{E_i} \in \mathbb{R}^{4 \times 4}$ para que consideren todos los nodos del sólido, respetando el índice asignado en el mallado total. Es decir, se expanden los vectores y matrices para cada elemento de tal manera que $\mathbf{f}_i \in \mathbb{R}^{N \times 1}$, $\mathbf{u}_i \in \mathbb{R}^{N \times 1}$ y $\mathbf{M}_{E_i} \in \mathbb{R}^{N \times N}$, donde las componentes correspondientes a los índices de los nodos no pertenecientes al i -ésimo elemento, son rellenos con 0.

Finalmente, el ensamblado consiste en generar la matriz de rigidez \mathbf{K} de tamaño $N \times N$ como la suma de todas las matrices elementales extendidas a $\mathbb{R}^{N \times N}$:

$$\mathbf{K} = \sum_{i=1}^M \mathbf{M}_{E_i}$$

Si realizamos el mismo procedimiento para los potenciales y las corrientes, el resultado final es un sistema que permite hallar los potenciales en cada uno de los nodos del mallado total, a partir de la matriz de rigidez y las corrientes inyectadas.

$$\mathbf{K}\mathbf{u} = \mathbf{f} \quad (\text{A.24})$$

donde $\mathbf{u} = [u_1 \ u_2 \ \cdots \ u_N]^T$ de tamaño $N \times 1$ son los potenciales eléctricos en cada uno de los N nodos, y $\mathbf{f} = [I_1 \ I_2 \ \cdots \ I_N]^T$ de tamaño $N \times 1$ son las corrientes inyectadas en los nodos de la superficie, es decir, habrá una gran cantidad de componentes nulas, y en un subconjunto de L nodos correspondientes a los de la superficie, que se consideran como posición de los electrodos, y que tendrán algún valor si se ha inyectado.

Apéndice B

Cálculo de la matriz de transferencia

La matriz de transferencia \mathbf{T} puede ser fácilmente calculada, a partir del conocimiento de los potenciales \mathbf{u} en cada tetraedro. En particular, recordando que el campo eléctrico es el gradiente del potencial, para el l -ésimo patrón elemental (de $L - 1$), el campo eléctrico para cada tetraedro (de T totales) puede ser calculado como

$$\mathbf{E}_{il} = \dot{\mathbf{H}}_i^T \mathbf{u}_i \quad (\text{B.1})$$

lo que da un vector de dimensiones 3×1 , representando el campo eléctrico en x , y , y z . A partir de esto, puede armarse la matriz de transferencia \mathbf{T} siguiendo la estructura

$$\mathbf{T} = \begin{bmatrix} \mathbf{E}_{11} & \mathbf{E}_{12} & \cdots & \mathbf{E}_{1(L-1)} \\ \mathbf{E}_{21} & \mathbf{E}_{22} & \cdots & \mathbf{E}_{2(L-1)} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \mathbf{E}_{T1} & \mathbf{E}_{T2} & \cdots & \mathbf{E}_{T(L-1)} \end{bmatrix} \quad (\text{B.2})$$

que da la matriz de transferencia de tamaño $3T \times (L - 1)$. Alternativamente, se podría calcular a partir del vector extendido de potenciales $\mathbf{u} = \mathbf{K}^{-1} \mathbf{f}$:

$$\mathbf{T} = \mathbf{G}\mathbf{u} = \mathbf{G}\mathbf{K}^{-1}\mathbf{f} \quad (\text{B.3})$$

donde \mathbf{G} es la matriz que calcula el gradiente. En particular, \mathbf{G} realiza la misma cuenta que la ecuación (B.1), ya que tiene en sus elementos, los elementos de $\dot{\mathbf{H}}_i$ pertinentes a cada nodo del vector extendido \mathbf{u} (estilo proceso de ensamblado).

Bibliografía

- [1] E. D. Kirson, V. Dbalý, F. Tovarys, J. Vymazal, J. F. Soustiel, A. Itzhaki, D. Mordechovich, S. Steinberg-Shapira, Z. Gurvich, R. Schneiderman, Y. Wasserman, M. Salzberg, B. Ryffel, D. Goldsher, E. Dekel, and Y. Palti, “Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 104, no. 24, pp. 10 152–10 157, Jun. 2007.
- [2] K. D. Swanson, E. Lok, and E. T. Wong, “An overview of alternating electric fields therapy (NovoTTF therapy) for the treatment of malignant glioma,” *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, vol. 16, no. 1, p. 8, Jan. 2016.
- [3] S. S. Dalal, S. Rampp, F. Willomitzer, and S. Ettl, “Consequences of EEG electrode position error on ultimate beamformer source reconstruction performance,” *Frontiers in Neuroscience*, vol. 8, Mar. 2014. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2014.00042>
- [4] M. A. Nitsche and W. Paulus, “Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation,” *The Journal of Physiology*, vol. 527, no. 3, p. 633–639, Sep. 2000. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x>
- [5] A. Antal, K. Boros, C. Poreisz, L. Chaieb, D. Terney, and W. Paulus, “Comparatively weak after-effects of transcranial alternating current stimulation (tACS) on cortical excitability in humans,” *Brain Stimulation*, vol. 1, no. 2, p. 97–105, Apr. 2008. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2007.10.001>
- [6] D. Terney, L. Chaieb, V. Moliadze, A. Antal, and W. Paulus, “Increasing Human Brain Excitability by Transcranial High-Frequency Random Noise Stimulation,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 28, no. 52, p. 14147–14155, Dec. 2008. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4248-08.2008>
- [7] N. Grossman, D. Bono, N. Dedic, S. B. Kodandaramaiah, A. Rudenko, H.-J. Suk, A. M. Cassara, E. Neufeld, N. Kuster, L.-H. Tsai, A. Pascual-Leone, and E. S. Boyden, “Noninvasive Deep Brain Stimulation via Temporally Interfering Electric Fields,” *Cell*, vol. 169, no. 6, pp. 1029–1041.e16, Jun. 2017. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.024>
- [8] I. Obeso, A. Oliviero, and M. Jahanshahi, “Editorial: Non-invasive brain stimulation in neurology and psychiatry,” *Front. Neurosci.*, vol. 10, p. 574, Dec. 2016.
- [9] G. Csifcsák, N. M. Boayue, O. Puonti, A. Thielscher, and M. Mittner, “Effects of transcranial direct current stimulation for treating depression: A modeling study,” *Journal of Affective Disorders*, vol. 234, p. 164–173, Jul. 2018. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2018.02.077>

- [10] J. D. Jackson, *Classical electrodynamics*, 3rd ed. New York, NY: Wiley, 1999. [Online]. Available: <http://cdsweb.cern.ch/record/490457>
- [11] Y. Huang, L. C. Parra, and S. Haufe, “The New York Head—A precise standardized volume conductor model for EEG source localization and tES targeting,” *NeuroImage*, vol. 140, p. 150–162, Oct. 2016. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.12.019>
- [12] S. Pursiainen, B. Agsten, S. Wagner, and C. H. Wolters, “Advanced Boundary Electrode Modeling for tES and Parallel tES/EEG,” *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, vol. 26, no. 1, p. 37–44, Jan. 2018. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1109/TNSRE.2017.2748930>
- [13] S. Turovets, V. Volkov, A. Zherdetsky, A. Prakonina, and A. D. Malony, “A 3D Finite-Difference BiCG Iterative Solver with the Fourier-Jacobi Preconditioner for the Anisotropic EIT/EEG Forward Problem,” *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, vol. 2014, p. 1–12, 2014. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/426902>
- [14] S. Pursiainen, F. Lucka, and C. H. Wolters, “Complete electrode model in EEG: relationship and differences to the point electrode model,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 57, no. 4, p. 999–1017, Feb. 2012. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/57/4/999>
- [15] M. Fernández-Corazza, S. Turovets, and C. H. Muravchik, “Unification of optimal targeting methods in transcranial electrical stimulation,” *NeuroImage*, vol. 209, p. 116403, 2020. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811919309942>
- [16] K. Sekihara and S. S. Nagarajan, *Adaptive spatial filters for electromagnetic brain imaging*, 2008th ed., ser. Series in Biomedical Engineering. Berlin, Germany: Springer, Jun. 2008.
- [17] M. Fernández-Corazza, S. Turovets, P. Luu, E. Anderson, and D. Tucker, “Transcranial Electrical Neuromodulation Based on the Reciprocity Principle,” *Frontiers in Psychiatry*, vol. 7, 2016. [Online]. Available: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2016.00087>
- [18] G. B. Saturnino, H. R. Siebner, A. Thielscher, and K. H. Madsen, “Accessibility of cortical regions to focal TES: Dependence on spatial position, safety, and practical constraints,” *NeuroImage*, vol. 203, p. 116183, Dec. 2019. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116183>
- [19] E. D. Kirson, Z. Gurvich, R. Schneiderman, E. Dekel, A. Itzhaki, Y. Wasserman, R. Schatzberger, and Y. Palti, “Disruption of Cancer Cell Replication by Alternating Electric Fields,” *Cancer Research*, vol. 64, no. 9, p. 3288–3295, May 2004. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.can-04-0083>
- [20] P. C. Miranda, A. Mekonnen, R. Salvador, and P. J. Basser, “Predicting the electric field distribution in the brain for the treatment of glioblastoma,” *Physics in Medicine & Biology*, vol. 59, no. 15, p. 4137, jul 2014. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/15/4137>

- [21] C. Wenger, P. C. Miranda, R. Salvador, A. Thielscher, Z. Bomzon, M. Giladi, M. M. Mrugala, and A. R. Korshoej, “A Review on Tumor-Treating Fields (TTFields): Clinical Implications Inferred From Computational Modeling,” *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, vol. 11, p. 195–207, 2018. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1109/RBME.2017.2765282>
- [22] R. Stupp, E. T. Wong, A. A. Kanner, D. Steinberg, H. Engelhard, V. Heidecke, E. D. Kirson, S. Taillibert, F. Liebermann, V. Dbalý, Z. Ram, J. L. Villano, N. Rainov, U. Weinberg, D. Schiff, L. Kunischner, J. Raizer, J. Honnorat, A. Sloan, M. Malkin, J. C. Landolfi, F. Payer, M. Mehdorn, R. J. Weil, S. C. Pannullo, M. Westphal, M. Smrcka, L. Chin, H. Kostron, S. Hofer, J. Bruce, R. Cosgrove, N. Paleologous, Y. Palti, and P. H. Gutin, “NovoTTF-100A versus physician’s choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: A randomised phase III trial of a novel treatment modality,” *European Journal of Cancer*, vol. 48, no. 14, pp. 2192–2202, 2012. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804912003528>
- [23] E. T. T. Wong, Ed., *Alternating electric fields therapy in oncology*, 1st ed. Cham, Switzerland: Springer International Publishing, Oct. 2016.
- [24] M. Fernández Corazza, “Procesamiento de señales de tomografía de impedancia eléctrica para el estudio de la actividad cerebral,” Ph.D. dissertation, Universidad Nacional de La Plata, 2015.
- [25] J. C. de Munck and M. J. Peters, “A fast method to compute the potential in the multisphere model,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 40, no. 11, pp. 1166–1174, Nov. 1993.
- [26] L. Beltrachini, “Procesamiento de señales e imágenes biomédicas para el estudio de la actividad cerebral,” Ph.D. dissertation, Universidad Nacional de La Plata, 2012.
- [27] D. B. Geselowitz, “On bioelectric potentials in an inhomogeneous volume conductor,” *Biophys. J.*, vol. 7, no. 1, pp. 1–11, Jan. 1967.
- [28] J. Malmivuo and R. Plonsey, *Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*. Oxford University Press, 10 1995. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195058239.001.0001>
- [29] P. L. Nunez and R. Srinivasan, *Electric Fields of the Brain: The neurophysics of EEG*. Oxford University Press, 01 2006. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195050387.001.0001>
- [30] M. Grant and S. Boyd, “CVX: Matlab software for disciplined convex programming, version 2.1,” <https://cvxr.com/cvx>, Mar. 2014.
- [31] J. Mazziotta, A. Toga, A. Evans, P. Fox, J. Lancaster, K. Zilles, R. Woods, T. Paus, G. Simpson, B. Pike, C. Holmes, L. Collins, P. Thompson, D. MacDonald, M. Iacoboni, T. Schormann, K. Amunts, N. Palomero-Gallagher, S. Geyer, L. Parsons, K. Narr, N. Kabani, G. L. Goualher, D. Boomsma, T. Cannon, R. Kawashima, and B. Mazoyer, “A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM),” *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, vol. 356, no. 1412, p. 1293–1322, Aug. 2001. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2001.0915>

- [32] J. Mazziotta, A. Toga, A. Evans, P. Fox, J. Lancaster, K. Zilles, R. Woods, T. Paus, G. Simpson, B. Pike, C. Holmes, L. Collins, P. Thompson, D. MacDonald, M. Iacoboni, T. Schormann, K. Amunts, N. Palomero-Gallagher, S. Geyer, L. Parsons, K. Narr, N. Kabani, G. Le Goualher, J. Feidler, K. Smith, D. Boomsma, H. H. Pol, T. Cannon, R. Kawashima, and B. Mazoyer, “A Four-Dimensional Probabilistic Atlas of the Human Brain,” *Journal of the American Medical Informatics Association*, vol. 8, no. 5, p. 401–430, Sep. 2001. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1136/jamia.2001.0080401>
- [33] A. P. Tran, S. Yan, and Q. Fang, “Improving model-based functional near-infrared spectroscopy analysis using mesh-based anatomical and light-transport models,” *Neurophotonics*, vol. 7, no. 1, p. 015008, 2020. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1117/1.NPh.7.1.015008>
- [34] Q. Fang and D. A. Boas, “Tetrahedral mesh generation from volumetric binary and grayscale images,” in *2009 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro*, 2009, pp. 1142–1145.
- [35] W. H. Lewis and M. R. Lewis, “The duration of the various phases of mitosis in the mesen chyme cells of tissue cultures,” *Anat. Rec.*, vol. 13, no. 6, pp. 359–367, Nov. 1917.
- [36] Y. W. Kwon and H. Bang, *The finite element method using MATLAB*. CRC press, 2018.
- [37] P. P. Silvester and R. L. Ferrari, *Finite elements for electrical engineers*, 3rd ed. Cambridge, England: Cambridge University Press, Sep. 1996.