量化电导率模型参数多样性导致的脉冲电场消融预测的不确定性*

庄杰[1)2)] 韩瑞[1)2)] 季振宇[3)] 石富坤[1)2)4)†]

1) (中国科学技术大学生物医学工程学院 (苏州), 生命科学与医学部, 苏州 215000)

2) (中国科学院苏州生物医学工程技术研究所, 苏州 215163)

3) (空军军医大学军事生物医学工程学系, 西安 710032)

4) (济南国科医工科技发展有限公司, 济南 250101)

(2023 年 2 月 15 日收到; 2023 年 4 月 3 日收到修改稿)

脉冲电场消融 (pulsed field ablation, PFA) 以其非热、消融边界清晰等优势成为肿瘤和组织消融的关注重点. 然而, 组织生物物理特性和脉冲参数的多样性导致 PFA 效果难以预测. 本研究考虑 PFA 消融阈值和两个常用电导率模型参数的不确定性, 评估其对消融深度的影响. 从模型复杂度、参数敏感度分布、模型鲁棒性给出了模型选择的指标. 结果表明单因素决定的模型具有更强的鲁棒性. 消融阈值和组织初始电导率依次是影响消融深度评估的两个最敏感参数. 该策略可用于多种数学物理和仿真模型, 以增强模型可信度和简化模型.

关键词: 电导率模型, 参数敏感度, 电穿孔, 脉冲电场消融

PACS: 77.22.–d, 87.50.cf, 87.50.cj **DOI:** 10.7498/aps.72.20230203

1 引 言

细胞的生物物理特性的异质性导致电场分布发生改变, 是影响电场治疗效率的关键因素 [1−3]. 为了避免欠治疗或过度治疗, 近期越来越多的工作聚焦在根据特定病人的特异性开发基于电场分布的手术规划系统 [4−6]. 但是生物多样性导致的模型参数的不确定性如何影响高压电场分布还缺乏研究.

强电场作用导致细胞膜通透性发生变化 [7,8], 即电穿孔, 从而导致细胞和组织电导率发生与电场相关的变化 [1]. 已有研究表明电导率等电学性质的变化一方面可以反映生物体生理病理特征的变化 [9,10], 另一方面也会影响治疗过程中电场分布的改变 [1], 并影响对治疗电场的预测和实际治疗效果. Sel 等 [2,11] 在肿瘤消融模型中发现基于 Sigmoid 函数描述肿瘤电导率随电场的变化, 消融模型预测的消融面积与实验结果较固定电导率更相符. Garcia 等 [3] 基于光滑 Heaviside 函数研究脉冲电场肿瘤消融的治疗规划, 发现组织电导率和消融阈值是影响治疗效果预测的最重要因素. Neal 等 [5] 发现基于 Sigmoid 的 Gompertz 函数可以很好地拟合电穿孔导致的非线性电导率变化, 并发现电导率对电场分布的影响比温度更大. Zhao 和 Davalos [12] 在基于光滑 Heaviside 函数的电导率模型中增加脉冲数作为自变量, 使得电导率模型更符合实验数据. 姚陈果等 [13] 采用 Gompertz 函数作为组织电穿孔下动态电导率模型研究了其对消融效果的影响, 发现动态电导率

* 苏州市基础研究试点项目 (批准号: SJC2021025)、山东省自然科学基金 (批准号: ZR2022QE168) 和科技部重点研发计划 (批准号: 2019YFC0119102) 资助的课题.

† 通信作者. E-mail: fukunshi@sibet.ac.cn

导致的消融区域比静态电导率更大. Perera-Bel 等[4]基于电穿孔导致组织电导率非线性变化开发了用于电穿孔治疗的手术规划系统, 可以有效提高手术治疗效果. 相关报道证明了电导率模型的选择和模型参数对电场分布和治疗效果预测的影响一直是相关研究的重点. 然而现有研究没有对比不同电导率模型对脉冲电场分布的影响, 也没有考虑模型各参数的变化对脉冲电场消融效果的影响.

不确定性量化 (uncertainty quantification, UQ) 目的在于描述输入的不确定性如何传导和影响模型输出. 而敏感度分析 (sensitivity analysis, SA) 用于衡量各个参数影响模型输出的敏感度. UQ 一般包含输出平均值、方差和预测空间, 可以提高模型预测准确性, 其已广泛用于地震、气候预报等领域[14]. SA 根据各模型参数变化对模型输出的方差的贡献可以比较不同参数间的敏感度, 从而帮助降低模型复杂度、优化实验设计. 参数敏感度分析已经被广泛应用于简化电化学模型[15–17].

本文针对近 5 年广受关注的脉冲电场消融[18,19], 构建三维肺静脉隔离 (pulmonary vein isolation, PVI) 模型, 研究电导率模型参数和消融阈值不确定性对脉冲电场分布和消融深度的影响. 针对电导率模型的参数敏感度分析, 研究发现最敏感参数的个数与模型鲁棒性相关. 并且可以根据模型复杂度、参数敏感度分布、模型鲁棒性多个角度选择模型. 在 PVI 模型上的研究表明, 组织电导率和消融阈值的准确测量是提升脉冲电场消融预测的关键因素, 尤其消融阈值是最大敏感参数.

2 理论和方法

2.1 电导率模型

本文采用由 Gompertz 曲线 (G 模型) 和一个光滑 Heaviside 函数 (H 模型) 描述的两种电导率模型[2,6]. G 模型的电导率 $\sigma_{\mathrm{G}}(\boldsymbol{E})$ 可以写成[20]:

$$\sigma_{\mathrm{G}}(\boldsymbol{E}) = \left[\sigma_0 + \frac{\sigma_{\mathrm{m}} - \sigma_0}{1 + D \cdot \exp\left(-(\boldsymbol{E} - A)/B\right)}\right] \times \left(1 + \alpha\left(T - T_0\right)\right), \tag{1}$$

其中, σ_0 是处理前组织的初始电导率, σ_{m} 是电穿孔后生物组织电导率达到最大的值. 电场 $\boldsymbol{E}$ 是一个代表施加电场大小的矩阵. 另外, 指数 $A = (E_{\mathrm{m}} + E_{\mathrm{i}})/2$, $B = (E_{\mathrm{m}} - E_{\mathrm{i}})/2$, 其中 E_{m} 和 E_{i} 分别代表不可逆和可逆电穿孔阈值; 指数 D 是由实验决定的数值; T_0 和 T 分别代表治疗前后的温度, α 是温度系数.

在 H 模型中, 模型电导率 $\sigma_{\mathrm{H}}(E)$, 如 (2) 式所示采用一个连续二阶可导的光滑 Heaviside 函数 flc2hs 表示:

$$\sigma_H(\boldsymbol{E}) = \sigma_0[1 + W \cdot \mathrm{flc2hs}(\boldsymbol{E} - E_{\mathrm{mid}}, E_{\text{mid-range}}) + \alpha\left(T - T_0\right)], \tag{2}$$

式中, $E_{\mathrm{mid}} = (E_1 + E_0)/2$, $E_{\text{mid-range}} = (E_1 - E_0)/2$, 其中 E_0 和 E_1 分别为达标触发电穿孔和达到饱和的电场阈值; 参数 W 是一个与脉宽正比例相关的因子[12]. 光滑 Heaviside 函数 flc2hs 的具体形式定义形式可参考文献 [6].

2.2 不确定性量化

不确定性量化用于量化模型输入不确定性是如何传递到模型输出的. 模型输出的不确定性一般采用平均值、方差和 90% 预测空间表示. 90% 预测空间表示有 5% 的输出值在这个空间以上或以下. UQ 的计算采用拟蒙特卡罗 (Quasi-Monte Carlo) 方法. 相比于传统蒙特卡罗方法, 这种方法通过采用一个低差异序列选择样本从而提高计算速度, 减少模型评价需要的数目[21].

在肿瘤和组织上的电导率测试表明其基本遵从一个正态分布[22]. 为了计算方便, 其他参数也采用正态分布. 如表 1 所示, H 模型电导率的平均值采用 Zhao 等[6]针对 5 μs 脉宽的研究, 其不确定性大概是 10% 平均值. 而 G 模型电导率均值采用 (1) 式拟合添加了噪声的 H 模型. 在 UQ 分析中, 各个参数的不确定性设定为平均值的 10%.

2.3 参数敏感度分析

常用基于方差的 Sobol 敏感度分析方法进行敏感度分析[23]. Sobol 方法利用一个敏感度因子表示一个参数的不确定性对模型输出的方差贡献, 是一种全局方法[24]. Sobol 因子在 0—1 之间, 越接近 1, 表示越敏感. 此处, 采用一阶敏感度因子 Θ_i 描述参数的敏感度:

$$\Theta_i = \frac{\Delta_i\left(E(\mathrm{O}|P_i)\right)}{\Delta(\mathrm{O})}, \tag{3}$$

其中, $E(\mathrm{O}|P_i)$ 代表当参数 P_i 固定时, 模型输出的期望值. $\Delta(\mathrm{O})$ 是输出值的方差, 衡量输出值在平均值 Σ 附近的变化.

表 1 不同模型的参数

Table 1. Parameters for different models.

参数	模型	
	Heaviside	Gompertz
$\sigma_0/(\mathrm{S\cdot m^{-1}})$	0.23	0.23
α	0.02	0.02
$T_0/℃$	37	37
$T/℃$	40	40
$E_0/(\mathrm{V\cdot cm^{-1}})$	850	—
$E_1/(\mathrm{V\cdot cm^{-1}})$	1550	—
W	0.90	—
$\sigma_m/(\mathrm{S\cdot m^{-1}})$	—	0.44
$E_i/(\mathrm{V\cdot cm^{-1}})$	—	870
$E_\mathrm{m}/(\mathrm{V\cdot cm^{-1}})$	—	1038
D	—	18

利用 Sobol 因子的平均敏感度可以更加明显地对比不同参数的敏感度大小. 平均敏感度如下所示:

$$\Theta_{Ti} = 1 - \frac{\Delta_i\left(E\left(\mathrm{O}|P_{-i}\right)\right)}{\Delta\left(\mathrm{O}\right)}, \tag{4}$$

P_{-i} 代表除了参数 P_i 以外的其他不确定参数.

2.4 消融深度评估

本文通过使用有限元法求解一个静电场近似方程获得电场分布. 虽然 (1) 式和 (2) 式也具有电穿孔阈值的定义, 但是为了方便与其他研究对比, 将 400 V/cm 作为消融阈值确定消融深度[25,26]. 图 1 所示为 1/6 的三维 PVI 消融模型. 模型由 12 个紧贴肺静脉口的电极环阵列组成, 肺静脉口近似为喇叭形. 这种电极形式类似于临床上使用的电极布局[27]. 每个电极材料定义为金 (Au), 长 4 mm, 相邻两个电极间距 3 mm, 电极截面直径 1.4 mm. PVI 内充满血液. PVI 电导率采用 (3) 式或 (4) 式定义.

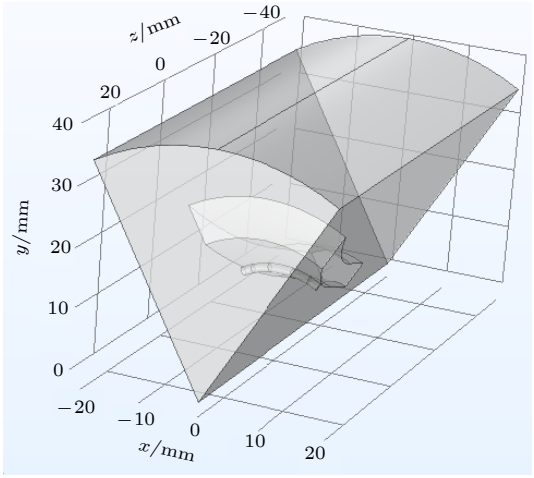

图 1 1/6 三维 PVI 脉冲电场消融模型

Fig. 1. One-sixth three-dimensional PVI pulsed electric field ablation model.

为了研究仿真模型消融深度的不确定性输出, 初始电导率 σ_0 的均值设定为 0.230 S/m, 标准差为均值的 10% 或者 20%. 为了研究消融阈值对消融深度的影响, 本文消融阈值 E_t 设定为一个从 360—440 V/cm 的均匀分布[28].

3 结果和讨论

3.1 H 模型 σ_H 和 G 模型电导率 σ_G 的不确定性量化结果

图 2 所示为 σ_H 和 σ_G 的平均值、标准差和 90% 预测区间. IRE 作用导致的两个模型的指数增长阶段从 800—1500 V/cm. σ_H 的平均值从 0.244 S/m 增大到 0.451 S/m. σ_G 最小值 0.268 S/m 出现在 400 V/cm, 在 1800 V/cm 增长 62% 达到 0.434 S/m. σ_H 和 σ_G 的标准差和 90% 预测空间展现出很不相同的趋势. σ_H 的 90% 预测空间相比于 σ_G 要小很多, 这表明 σ_H 的输出结果受参数不确定性影响较小.

3.2 两种电导率模型的敏感度分析

图 3 所示为两种电导率模型的一阶 Sobol 敏感参数和其平均值. 从图 3 可以看出, 参数敏感度与电场强度相关. 对于 H 模型, 初始电导率 σ_0 的一阶 Sobol 指数在各电场强度下都显示出较大值 (>0.3), 并且其平均值也最大, 是 H 模型最敏感的参数. 其次 E_1 的不确定性也对 H 模型有较大影响. 与之相对的, G 模型的各个参数敏感度分布较为分散. E_m 在其中较为敏感. 这种模型输出由多个低敏感参数共同决定的情况会导致输入参数微小变化产生较大的输出不确定性. 在一项针对不同因素影响脉冲消融的仿真研究中, 结果发现单个电极位置的微小变化对肿瘤消融区域的影响较微小, 但是多个电极位置的偏差会导致消融区域的明显下降[28]. 而温度参数虽然敏感度较高, 但由于温度系数 α 敏感度极低, 可见 H 模型和 G 模型中温度整体并不产生明显影响. 温度不敏感与不可逆电穿孔的非热效应一致, 都是由于脉冲电场作用不产生明显温升的结果[4].

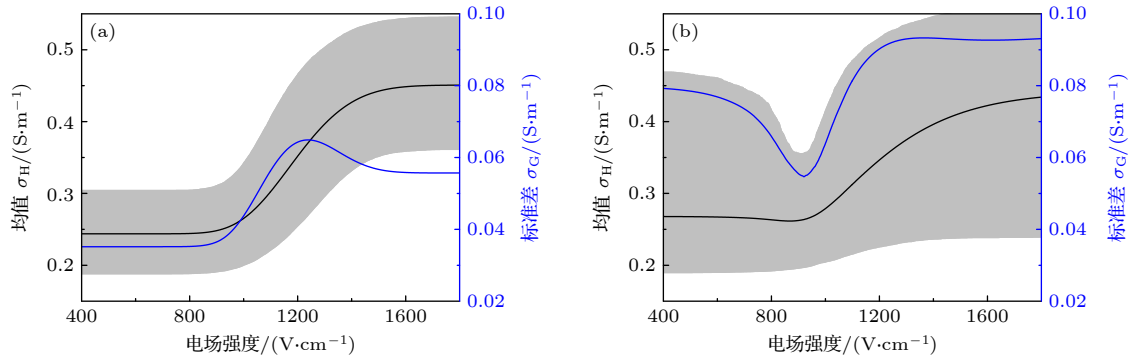

图 2 H 模型和 G 模型的电导率输出的平均值、标准差和 90% 预测空间

Fig. 2. Mean value, standard deviation, and 90% prediction space of conductivity output of H and G models.

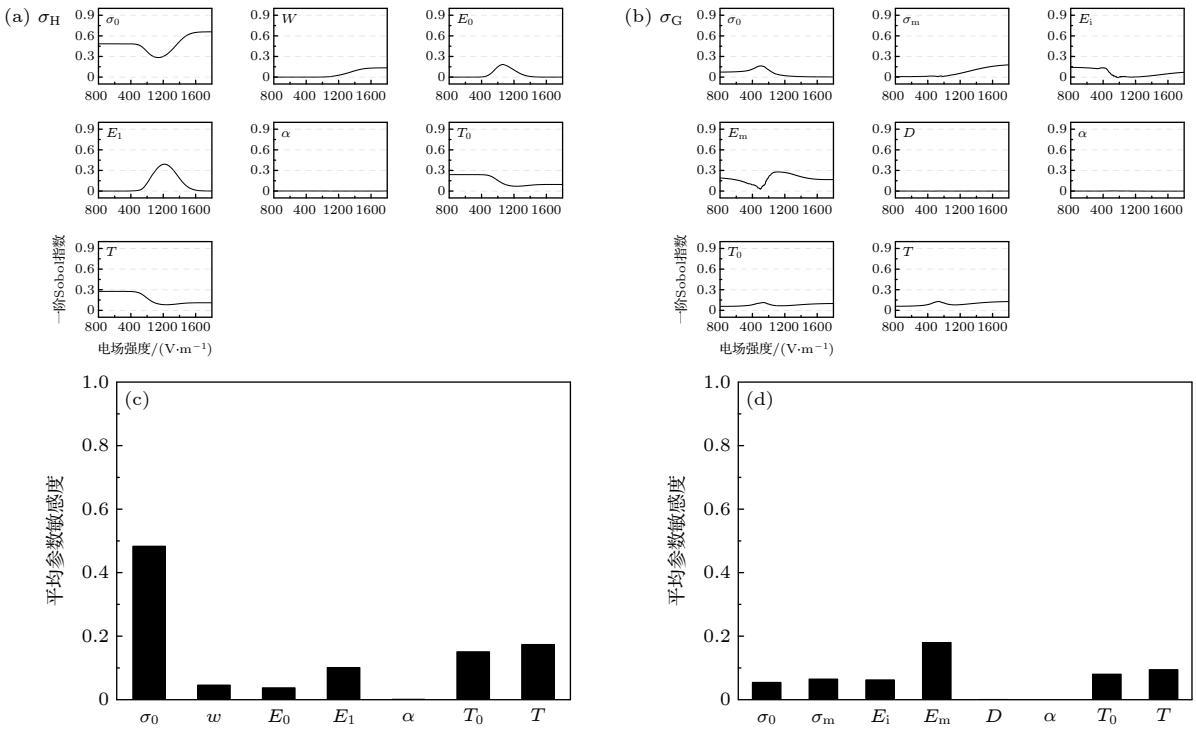

图 3 H 模型 和 G 模型的各参数一阶 Sobol 敏感度指数和平均 Sobol 指数

Fig. 3. First order Sobol sensitivity index and average Sobol index of each parameter of the H and G models.

从图 2 可看出, σ_H 的鲁棒性比 σ_G 更高, 这是由于 σ_G 的不确定性输出由多个敏感度相近的参数共同决定, 会更容易受各种条件的影响. 这个结果为特定应用领域选择模型提供了一种标准, 对于 PFA 的评估和规划来说, 作为公认影响脉冲电场分布的 σ_0 如果可以被准确测量, 则使用 H 模型; 反之, 如果 σ_0 无法准确测量, 而其他参数可以较为准确地确定, 则 G 模型更适用. 图 3 的模型参数敏感度分布和排序为基于实验数据的模型参数拟合求解提供了降低计算消耗的方法. 在实际求解过程中, 可以根据体系的先验知识固定低敏感参数的值, 再求解高敏感参数.

3.3 组织电导率对消融深度的影响评估

从 3.2 节分析可以得到 H 模型仅有一个最敏感参数, 即为初始电导率, 具有很好的鲁棒性. 因此本节采用 H 模型电导率来研究三维 PVI 模型的消融电场分布. 初始电导率 σ_0 的不确定性设定为平均值的 10% 或 20%, 用于对比不同不确定性下电场分布的不同. 20% 是根据实验确定的范围[12].

图 4 所示为三维 PVI 模型上的电场分布仿真结果, 图 4(a) 是完整模型的俯视图, 图 4(b) 是 1/6 结果图. 红色区域是电场分布区域. 在电极中间, 电场强度较低. 这点与前期研究仿真结果类似, 电极

边缘电场较强而电极中间电场较弱[29]. 消融深度如图 4(a) 中的白线定义, 从电极表面到 400 V/cm 处的距离.

为了研究初始电导率 σ_0 的不确定性如何影响消融深度, 本文在方差为均值的 10% 和 20% 的两个 σ_0 样本空间中分别随机选择了 200 组数据进行消融深度的仿真计算. 图 5 所示为消融深度数值个数分布和累积概率, 从图 5 可见消融深度基本遵循高斯分布. 方差 10% 的情况下, 91.5% 的样本消融深度为 3.675 mm. 200 个样本的消融深度的标准差为 0.096 mm, 是均值的 2.6%. 相对比而言, 20% 的情况, 61.0% 的样本具有 3.676 mm 的消融深度, 其方差为 0.172 mm, 是均值的 4.7%, 达到 10% 情况的 1.8 倍. 从累积概率也可以看出 20% 的情况下作为模型输出的消融深度呈现更加分散的分布. 消融深度的概率分布图表明消融深度分布随初始电导率变化的趋势不是线性的.

在实际的 PFA 治疗中, 由于脉宽、频率、极性、电极布局等治疗条件的不同, 组织消融阈值都会有变化. 为研究消融阈值的不确定性对脉冲电场消融深度的影响, 在目前的三维 PVI 模型中, 将消融阈值 E_t 设定为 360—440 V/cm 的均匀分布,

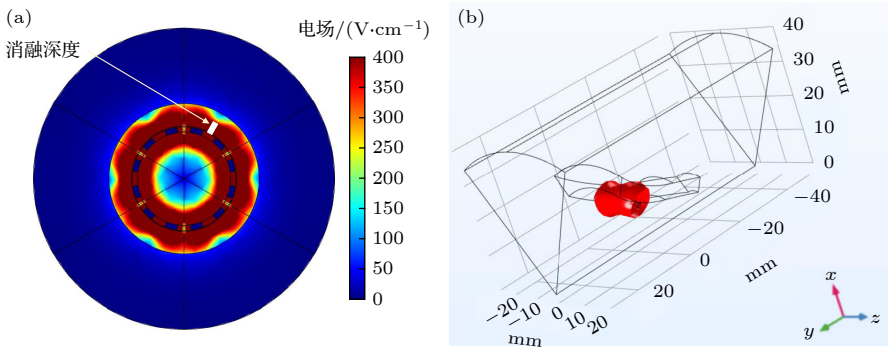

图 4 三维 PVI 消融模型的电场分布

Fig. 4. Electric field distribution of three-dimensional PVI ablation model.

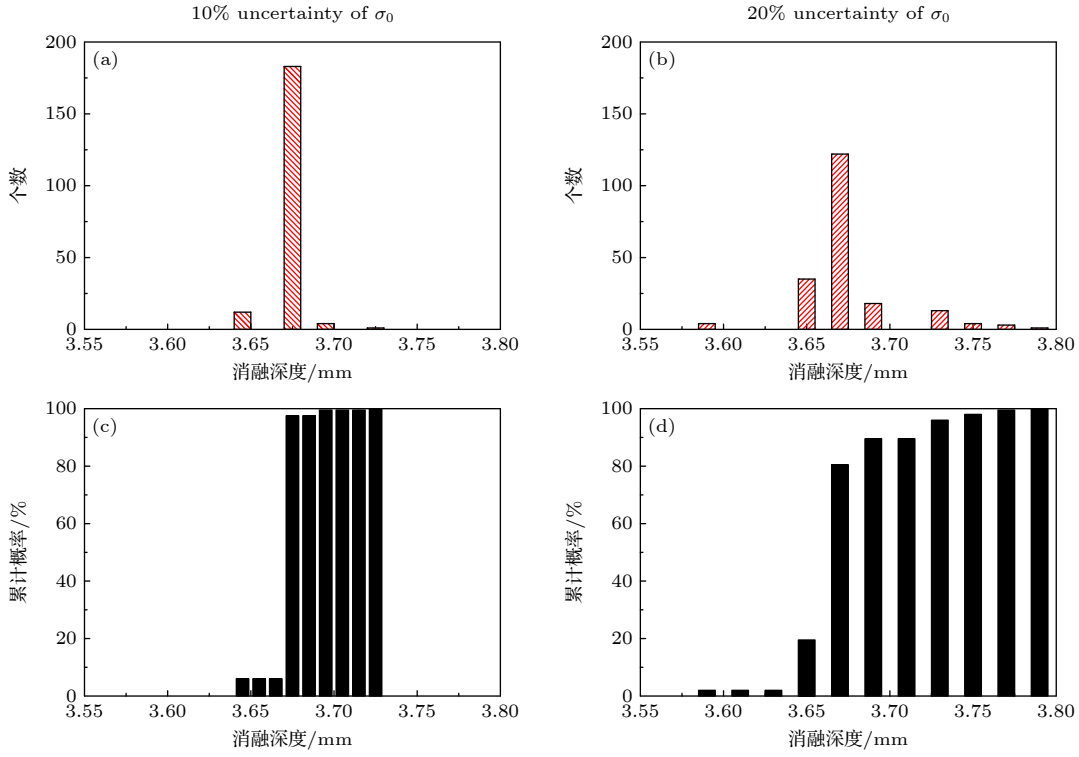

图 5 改变 σ_0, 不确定度分别为 10% ((a), (c)) 和 20% ((b), (d)) 时, 消融深度的统计结果

Fig. 5. The statistical results of the ablation depth by changing σ_0 with uncertainty of 10% ((a), (c)) and 20%((b), (d)).

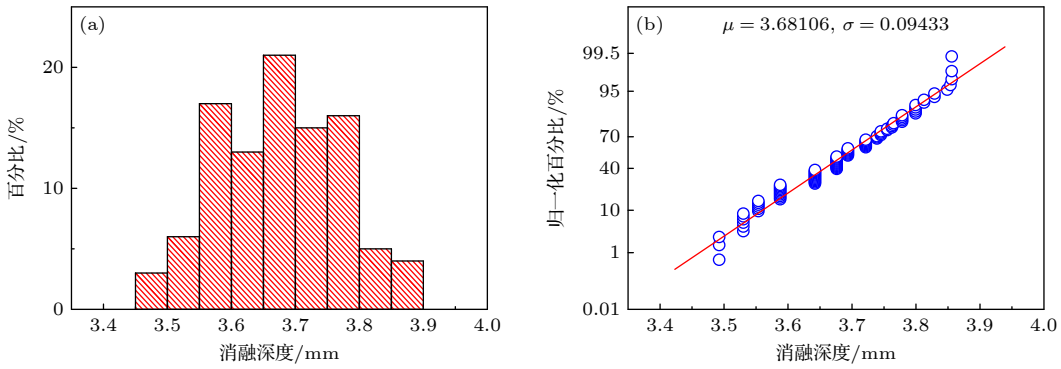

图 6 消融阈值的均匀分布导致消融深度呈高斯分布

Fig. 6. The uniform distribution of the ablation threshold results in a Gaussian distribution of the ablation depth.

在平均值 400 V/cm 的 10% 范围. 图 6 所示为 PVI 初始电导率为 0.230 S/m 情况下, 消融深度的分布. 图 6(a) 所示为消融深度的分布为 3.45—3.9 mm. 从图 6(b) 可见, 均匀分布的消融阈值情况下, 消融深度遵循高斯分布, 平均值为 3.681 mm, 标准差为 0.307 mm (均值的 8.3%). 消融深度的正态分布是中心极限定理的结果. 与图 5 的 σ_0 导致的消融深度变化相比, 可以看出消融阈值 E_t 是影响消融深度评估的最主要因素.

在一项经同行评议的用于脉冲电场肿瘤消融手术规划的仿真研究中, Kos 等 [28] 探讨了肿瘤电导率和消融阈值变化对消融面积的影响. 作者观察到消融阈值是影响消融面积的最大因素, 消融阈值增加 10% 会导致肿瘤消融面积降低超过 10%. 消融阈值的确定具有非常大的挑战性, 它与细胞和组织的生物物理特性以及脉冲参数都息息相关 [30]. 这导致在实际治疗过程中, 往往只能根据动物实验和临床预实验等估计消融阈值. 本文提出的 UQ 分析, 通过考察消融阈值的参数空间可以增强术前对消融区域的评估, 从而提升治疗效果. 在 Kos 等 [28] 的研究中组织电导率对消融覆盖范围的影响比消融阈值小, 并且只有在电导率变化超过 30% 才出现可见的影响. 这可能是由于在他们的仿真模型中采用的电导率是不随电场变化的常数. 这些与本文相似的结论验证了本文结果的正确性. 同时本文方法提供了关于电导率模型的全面的参数敏感度分布. 并进一步在更精细的参数空间探索影响消融深度的最敏感参数.

图 7 总结了 UQ 和 SA 用于模型分析的流程, 尤其针对有多个模型可选的研究. 本文提出的方法可以方便、高精度地通过模型各参数的输入空间和模型输出不确定性空间判断模型的鲁棒性和敏感度参数, 提升模型的优化计算和预测准确率. 相比于先前研究中常用的 OFAT, 本文方法具有参数连续性高、可全局计算等优点.

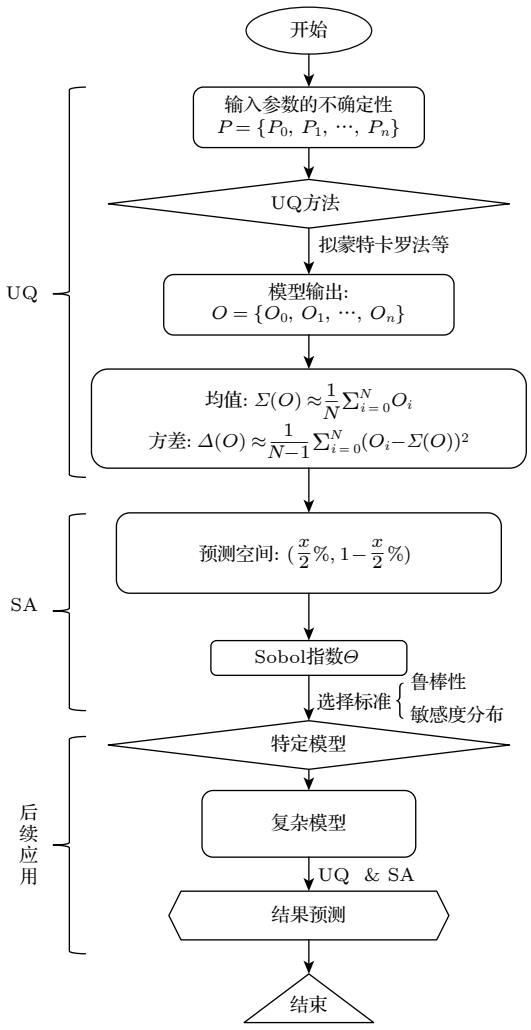

图 7 用于多模型评估的 UQ 和 SA 示意图

Fig. 7. Schematic diagram for UQ and SA for multi-model evaluation.

4 结 论

针对脉冲电场消融相关的电导率模型和三维PVI电场仿真模型, 计算了模型不确定性输入对模型输出的影响. 1) 不同电导率模型在共有参数具有同样比例的变化时表现出不同的鲁棒性; 2) H模型输出不确定性主要由初始电导率决定, 展现出更强的鲁棒性, 而G模型由多个敏感度相近的参数影响其不确定性输出; 3) 在消融深度评估模型中, σ_0 变化越大导致的消融深度变化也越大, 但呈现非线性比例关系; 4) 与电场相关的非线性电导率模型中初始电导率对消融深度的影响比固定电导率的影响更大; 5) 影响消融深度的最主要参数是消融阈值.

本文采用的方法以直观、全局、精细的方式给出了模型参数对模型输出的影响和排序, 可以有效提高模型预测准确性, 降低计算消耗, 挑选适用模型. 这些方法具有普适性, 可用于各种参数化的数学物理模型, 增强对研究系统的理解和优化实验设计.

参考文献

[1] Ivorra A, Al-Sakere B, Rubinsky B, Mir L M 2009 *Phys. Med. Biol.* **54** 5949

[2] Sel D, Cukjati D, Batiuskaite D, Slivnik T, Mir L M, Miklavcic D 2005 *IEEE T. Bio-Med. Eng.* **52** 816

[3] Garcia P A, Rossmeisl J H, Davalos R V 2011 *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* Guadalajara, Mexico, 30 Auguest–3 September, 2011 pp739–742

[4] Perera-Bel E, Aycock K N, Salameh Z S, Gómez-Barea M, Davalos R V, Ivorra A, Ballester M A G 2022 *IEEE T. Bio-Med. Eng.* **70** 1902

[5] Neal R E, Garcia P A, Robertson J L, Davalos R V 2012 *IEEE T. Bio-Med. Eng.* **59** 1076

[6] Zhao Y, Bhonsle S, Dong S, Lyu Y, Liu H, Safaai-Jazi A, Davalos R V, Yao C 2018 *IEEE T. Bio-Med. Eng.* **65** 1810

[7] Shi F, Steuer A, Zhuang J, Kolb J F 2019 *IEEE T. Bio-Med. Eng.* **66** 2010

[8] Guo Y Y, Shi F K, Wang Q, Ji Z Y, Zhuang J 2022 *Acta Phys. Sin.* **71** 068701 (in Chinese) [郭雨怡, 石富坤, 王群, 季振宇, 庄杰 2022 物理学报 **71** 068701]

[9] Shi F, Kolb J F 2020 *Biosens. Bioelectron.* **157** 112149

[10] Bounik R, Cardes F, Ulusan H, Modena M M, Hierlemann A 2022 *BMEF* **2022** 9857485

[11] Corovic S, Lackovic I, Sustaric P, Sustar T, Rodic T, Miklavcic D 2013 *BioMed. Eng. OnLine* **12** 16

[12] Zhao Y J, Davalos R V 2020 *Appl. Phys. Lett.* **117** 143702

[13] Yao C G, Zhen S, Zhao Y Z, Liu H M, Wang Y L, Dong S L 2020 *High Voltage Engineering* **46** 1830 (in Chinese) [姚陈果, 郑爽, 赵亚军, 刘红梅, 王艺麟, 董守龙 2020 高电压技术 46 1830]

[14] Smith R C 2013 *Uncertainty Quantification: Theory, Implementation, and Applications* (Vol. 12) (Siam)

[15] Lai X, Wang S, Ma S, Xie J, Zheng Y 2020 *Electrochimica Acta* **330** 135239

[16] Vazquez-Arenas J, Gimenez L E, Fowler M, Han T, Chen S K 2014 *Energ. Convers. Manage.* **87** 472

[17] Edouard C, Petit M, Forgez C, Bernard J, Revel R 2016 *JOPS* **325** 482

[18] Ye X, Liu S, Yin H, He Q, Xue Z, Lu C, Su S 2021 *Front. Cardiovasc. Med.* **8**

[19] Zhang J M, Chen Z J 2022 *J Clin. Cardiol.* **38** 851 (in Chinese) [张家明 陈志坚 2022 临床心血管病杂志 **38** 851]

[20] O'Brien T J, Lorenzo M F, Zhao Y, Neal Ii R E, Robertson J L, Goldberg S N, Davalos R V 2019 *Int. J. Hyperther.* **36** 952

[21] Lemieux C 2009 *Monte Carlo and Quasi-Monte Carlo Sampling* (Springer, New York, NY)

[22] Haemmerich D, Schutt D J, Wright A S, Webster J G, Mahvi D M 2009 *Physiol. Meas.* **30** 459

[23] Sobol′ I M 2001 *Math. Comput. Simulat.* **55** 271

[24] Oliveira J F, Jorge D C P, Veiga R V, Rodrigues M S, Torquato M F, da Silva N B, Fiaccone R L, Cardim L L, Pereira F A C, de Castro C P, Paiva A S S, Amad A A S, Lima E A B F, Souza D S, Pinho S T R, Ramos P I P, Andrade R F S 2021 *Nat. Commun.* **12** 333

[25] Kaminska I, Kotulska M, Stecka A, Saczko J, Drag-Zalesinska M, Wysocka T, Choromanska A, Skolucka N, Nowicki R, Marczak J, Kulbacka J 2012 *Gen. Physiol. Biophys.* **31** 19

[26] Reddy V Y, Koruth J, Jais P, Petru J, Timko F, Skalsky I, Hebeler R, Labrousse L, Barandon L, Kralovec S, Funosako M, Mannuva B B, Sediva L, Neuzil P 2018 *JACC: Clin. Electrophy.* **4** 987

[27] Belalcazar A 2021 *Heart Rhythm* **2** 560

[28] Kos B, Zupanic A, Kotnik T, Snoj M, Sersa G, Miklavcic D 2010 *J. Membrane Biol.* **236** 147

[29] Shi F, Zhuang J, Kolb J F 2019 *J. Phys. D* **52** 495401

[30] Perera-Bel E, Mercadal B, Garcia-Sanchez T, Ballester M A G, Ivorra A 2021 *IEEE T. Bio-Med. Eng.* **68** 1318

Uncertainty in prediction of pulsed field ablation caused by parameter diversity in quantifying conductivity models*

Zhuang Jie [1)2)] Han Rui [1)2)] Ji Zhen-Yu [3)] Shi Fu-Kun [1)2)4)†]

1) (*Division of Life Sciences and Medicine, School of Biomedical Engineering* (*Suzhou*), *University of Science and Technology of China, Suzhou* 215000, *China*)

2) (*Suzhou Institute of Biomedical Engineering and Technology, Chinese Academy of Sciences, Suzhou* 215163, *China*)

3) (*Faculty of Biomedical Engineering, Air Force Military Medical University, Xi'an* 710032, *China*)

4) (*Jinan Guoke Medical Technology Development Co., Ltd, Jinan* 250101, *China*)

(Received 15 February 2023; revised manuscript received 3 April 2023)

Abstract

Pulsed field ablation (PFA) is a new type of physical energy source in the fields of tumor and atrial fibrillation ablation, which is based on irreversible electroporation with non-thermal, clear ablation boundaries, selective killing, and rapid advantages. The PFA triggers off the changes in the electrical conductivity of ablation zone, which can be described by a step function and used to predict the ablation zone. However, current research does not compare the advantages and disadvantages of different conductivity models, nor does it consider the effects of model parameter change caused by individual differences and errors on the efficacy of PFA. This work is devoted to comparing two commonly used conductivity models (Heaviside model and Gompertz model), and quantifying the influence of model input uncertainty on model output and PFA ablation zone.

In this work, we carry out uncertainty quantification and sensitivity analysis to quantify the influence of model parameter uncertainty on model output, clarify the parameter sensitivity distribution, and provide model selection criteria from the perspectives of model complexity, parameter sensitivity distribution, and model robustness. Combined with finite element simulation, the study quantifies the effects of uncertainty in the most sensitive parameters of the conductivity model and ablation threshold on the PFA ablation zone. The results show that different conductivity models exhibit different robustness under the same proportion of variation in parameters. The Heaviside model, which is determined by a single factor, has strong robustness. The uncertainty output of the Gompertz model is jointly determined by multiple sensitivity parameters, making it susceptible to various conditions. The ablation threshold and pre-treatment tissue conductivity are the two most sensitive parameters affecting the assessment of ablation depth. Changes in the ablation threshold result in a Gaussian distribution of ablation depth. The greater the change in pre-treatment tissue conductivity, the greater the change in ablation depth is, which, however, follows a nonlinear proportional relationship. This approach can improve the accuracy and reliability of PFA ablation prediction, and provide a visual and global way to show the influence of input uncertainties on model output and parameter sensitivity ranking, thus effectively improving the accuracy of model prediction, reducing computational costs, and optimizing the selection of candidate models. This strategy can be applied to a variety of mathematical physics and simulation models to enhance model credibility and simplify the models.

Keywords: conductivity model, sensitivity analysis, electroporation, pulsed field ablation

PACS: 77.22.–d, 87.50.cf, 87.50.cj **DOI:** 10.7498/aps.72.20230203

* Project supported by the Basic Research Pilot Project of Suzhou, China (Grant No. SJC2021025), the Natural Science Foundation of Shandong Province, China, (Grant No. ZR2022QE168), and the National Key R&D Program of China (Grant No. 2019YFC0119102).

† Corresponding author. E-mail: fukunshi@sibet.ac.cn

物理学报 Acta Physica Sinica
Chinese Physical Society
Institute of Physics, CAS

量化电导率模型参数多样性导致的脉冲电场消融预测的不确定性

庄杰 韩瑞 季振宇 石富坤

Uncertainty in prediction of pulsed field ablation caused by parameter diversity in quantifying conductivity models

Zhuang Jie Han Rui Ji Zhen-Yu Shi Fu-Kun

引用信息 Citation: Acta Physica Sinica, 72, 147701 (2023) DOI: 10.7498/aps.72.20230203
在线阅读 View online: https://doi.org/10.7498/aps.72.20230203
当期内容 View table of contents: http://wulixb.iphy.ac.cn
