



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

Dpto. de Matemàtica Aplicada

Modelos matemáticos para el análisis de la respuesta
termo-óptica del implante craneal Window to the Brain

Trabajo Fin de Máster

Máster Universitario en Investigación Matemática

AUTOR/A: Llamazares López, Marcos

Tutor/a: Trujillo Guillen, Macarena

CURSO ACADÉMICO: 2021/2022

Modelos matemáticos para el análisis de la respuesta termo-óptica del implante craneal “Window to the Brain”



Máster Universitario en Investigación Matemática

Marcos Llamazares López

Dirigido por:
Macarena Trujillo Guillén

7 de septiembre de 2022

Resumen

Debido a sus buenas propiedades para aplicaciones biomédicas, en los últimos años se ha explorado la utilización de la cerámica transparente nanocrystalina a base de zirconio estabilizada con itrio (nc-YSZ), como un implante craneal transparente capaz de proveer de acceso óptico al cerebro de forma permanente, para diagnóstico e intervenciones terapéuticas. Este implante es referenciado en la literatura como Ventana Cerebral (WttB). Este trabajo presenta la modelización matemática de tres casos de estudio para el análisis de la respuesta termo-óptica de la WttB frente a la irradiación de distintas fuentes láser.

El Estudio I consiste en una muestra de WttB sometida a irradiación láser. El objetivo del modelo matemático de este estudio es reproducir unas mediciones experimentales previas, para verificar las propiedades físicas del material de la WttB, en concreto la conductividad térmica k , el coeficiente de convección h , el coeficiente de absorción α y el índice de reflexión R . De esta forma se tiene un modelo robusto de la WttB, que se empleará en esquemas más complejos en los siguientes estudios.

El Estudio II consiste en un estudio multicapa. En este caso, además de la WttB, debajo de esta se encuentra una capa de bacterias y una capa de agar. El objetivo del modelo matemático de este estudio es determinar si el incremento de temperaturas bajo la WttB debido al efecto de la irradiación láser es suficiente para eliminar las bacterias sin dañar el tejido adyacente. Así mismo, este estudio se apoya y reproduce unas mediciones experimentales en la superficie de la WttB.

El Estudio III consiste en la irradiación láser sobre un disco con cuatro capas: la WttB, una fina capa de nanopartículas de cobre, una capa de bacterias y una capa de agar. Las nanopartículas aportan al modelo una capa con un muy elevado coeficiente de absorción, debido a los efectos de una propiedad de las nanopartículas conocida como resonancia plasmónica de superficie. El objetivo del modelo es, debido a este efecto, obtener un incremento de temperaturas localizado en la capa de bacterias, sin que este se propague y dañe el tejido adyacente, mejorando los resultados del Estudio II.

Abstract

Due to its good properties for biomedical applications, in the last few years the use of transparent nanocrystalline yttria-stabilized zirconia (nc-YSZ) ceramics has been explored as a biomedical transparent cranial implant, referred as the “Window to the Brain” (WttB). The purpose of WttB is to provide permanent optical access to the brain for diagnosis and therapeutic procedures. This paper presents the mathematical modelling of three study scenarios for the analysis of the thermo-optical response of the WttB to irradiation from different laser sources.

Scenario I consists of a WttB sample subjected to laser irradiation. The objective of the mathematical modeling in this study is to reproduce previous experimental measurements, in order to verify the physical properties of the WttB material, in particular the thermal conductivity k , the convection coefficient h , the absorption coefficient α and the reflection coefficient R . This provides a robust model of the WttB, which will be used in more complex schemes in subsequent studies.

Scenario II consists of a multilayered study. In this case, in addition to the WttB, there is a layer of bacteria and a layer of agar underneath the WttB. The objective of the mathematical model in this study is to determine whether the temperature increase under the WttB due to the effect of laser irradiation is sufficient to eliminate the bacteria without damaging the adjacent tissue. Furthermore, this study supports and reproduces experimental measurements on the surface of the WttB.

Scenario III consists of laser irradiation on a disk with four layers: the WttB, a thin layer of copper nanoparticles, a layer of bacteria and a layer of agar. Nanoparticles contribute to the model providing a layer with an extremely high absorption coefficient, due to the effects of a property of the nanoparticles known as surface plasmon resonance. The aim of the model is therefore to achieve a localized increase in the temperature of the layer of bacteria, with no propagation to adjacent tissues and thus avoiding damage, improving results from Scenario II.

Índice

1. Introducción	6
2. Generalidades	8
2.1. Ecuaciones de Gobierno	8
2.2. Resolución Computacional con Comsol Multiphysics	10
3. Estudio I: Ventana Cerebral	12
3.1. Descripción, objetivos e hipótesis del modelo	12
3.2. Geometría	12
3.3. Condiciones iniciales y de contorno	13
3.4. Características de los materiales	15
3.5. Resolución Computacional	16
3.6. Resultados	18
3.7. Discusión	20
3.8. Conclusiones	21
4. Estudio II: Ventana Cerebral con Bacterias y Agar	22
4.1. Descripción, objetivos e hipótesis del modelo	22
4.2. Geometría	22
4.3. Condiciones iniciales y de contorno	24
4.4. Características de los materiales	27
4.5. Resolución Computacional	27
4.6. Resultados	30
4.7. Discusión.	31
4.8. Conclusiones	33
5. Estudio III: Ventana Cerebral con Nanopartículas, Bacterias y Agar	34
5.1. Descripción, motivación y objetivos	34
5.2. Propiedades de las nanopartículas. Descripción teórica.	35
5.2.1. Calor específico	35
5.2.2. Conductividad térmica	37
5.2.3. Densidad	38
5.2.4. Coeficiente de Absorción y Resonancia Plasmónica de Superficie	38
5.3. Hipótesis	42
5.4. Geometría	43
5.5. Condiciones iniciales y de contorno	44
5.6. Características de los materiales	46
5.7. Resolución Computacional	47
5.8. Resultados	48
5.9. Discusión.	51
5.10. Conclusiones	53
6. Conclusiones generales y trabajos futuros	54

1. Introducción

La cerámica policristalina a base de zirconio ha sido objeto de recientes investigaciones, debido a que combina una serie de propiedades únicas. Su elevada dureza unida a que es químicamente inerte (en particular, mantiene la estabilidad a elevadas temperaturas y es resistente a la corrosión) la hacen un material apto para multitud de aplicaciones [1, 2]. En concreto, su demostrada biocompatibilidad, baja conductividad térmica y elevada difusión de oxígeno convierten a la cerámica a base de zirconio en una excelente opción para aplicaciones biomédicas [3–7].

Además, disminuyendo el tamaño de grano de la cerámica policristalina a escala nanométrica, surgen nuevas características como elevada densidad (que conlleva una baja porosidad del material) y propiedades ópticas como transparencia o translucidez, elevado índice refractivo y número de Abbe [8–10]. Esta combinación de dureza, transparencia óptica y biocompatibilidad ha sido determinante para que en los últimos años se haya explorado la utilización de cerámica transparente nanocrystalina a base zirconio estabilizada con itrio, con siglas nc-YSZ (en inglés "nanocrystalline yttria-stabilized zirconia") como un implante craneal biomédico transparente, referenciado en la literatura como Ventana Cerebral, con siglas WttB (en inglés "Window to the Brain") [11]. Ver Figura 1 para una representación esquemática de ésta.

El objetivo de la WttB es proveer de forma permanente de acceso óptico al cerebro, para diagnóstico e intervenciones terapéuticas [12, 13]. En concreto, ha demostrado mejorar los resultados obtenidos con técnicas ópticas y de momento arroja resultados prometedores con técnicas basadas en ultrasonidos [14–19]. Además, si bien se han destacado las ventajas de la transparencia de la WttB, para determinados rangos espectrales muestra unas propiedades ópticas de absorción y dispersión que pueden llevar a un incremento local de la temperatura en el material. Este efecto fototérmico ha mostrado un excelente potencial para llevar a cabo procedimientos biomédicos con técnicas láser, como por ejemplo el tratamiento de cáncer cerebral, en concreto para tumores cerebrales de difícil acceso [20, 21].

Los frentes abiertos en la investigación y el desarrollo de la WttB no solamente se centran en potenciar sus buenas propiedades biomédicas, sino también en resolver posibles problemas que puedan surgir en el periodo de utilización del implante y que puedan afectar a la salud y la calidad de vida del paciente. Uno de estos problemas es la aparición y proliferación de bacterias (en concreto las bacterias *E. Coli*) en la cara interna de la WttB. El control de bacterias es una práctica fundamental en procedimientos quirúrgicos en general, y en el implante de prótesis biomédicas en particular [22].

La aplicación de una fuente láser para producir un incremento local de la temperatura, que tan buenos resultados da para el tratamiento de tumores cerebrales, también es un método eficaz para el control de la población de bacterias. Sin embargo, los rangos de incremento de temperatura han de ser muy precisos, ya que tanto el tejido óseo del cráneo como las membranas cerebrales son muy sensibles a los cambios de temperatura, y un calentamiento excesivo daría lugar a desnaturalización y degradación celular en

estos tejidos. Por lo tanto debe alcanzarse un compromiso entre el rango de temperaturas que permite la inhibición de la reproducción bacteriana y por tanto el control de la población, y el rango de temperaturas que es seguro para los tejidos circundantes. En consecuencia, el desarrollo de un modelo matemático que permita predecir la evolución de la temperatura tanto en la WttB como en la capa de bacterias y los tejidos es fundamental para ejecutar este procedimiento de forma segura.

Es por ello que el objetivo de este trabajo es generar tres modelos matemáticos del sistema previamente descrito. El primer modelo constará únicamente de la WttB, y permitirá verificar las propiedades experimentales de la misma [19–23], tanto ópticas como térmicas, para servir de base para los siguientes modelos.

El segundo modelo constará de la WttB, una capa de bacterias y una capa de agar. Este modelo reproducirá las condiciones del procedimiento de control de la población de bacterias mediante incremento de temperatura por la acción de una fuente láser, obteniéndose resultados que podrán compararse con mediciones experimentales [22, 24].

El tercer modelo que propondrá este trabajo constará de la WttB, una capa de nanopartículas, una capa de bacterias y una capa de agar. Una capa fina de nanopartículas fijada a la WttB puede mejorar las propiedades fototérmicas de la misma, por el efecto de la resonancia plasmónica, que produce un gran incremento de las propiedades ópticas de absorción para una franja concreta de longitudes de onda. De este modo, se esperan conseguir gradientes de temperatura muy localizados, que permitan alcanzar temperaturas más elevadas en la capa de bacterias y por lo tanto controlar más eficazmente su población; sin producir incrementos notables en la temperatura de los tejidos circundantes.

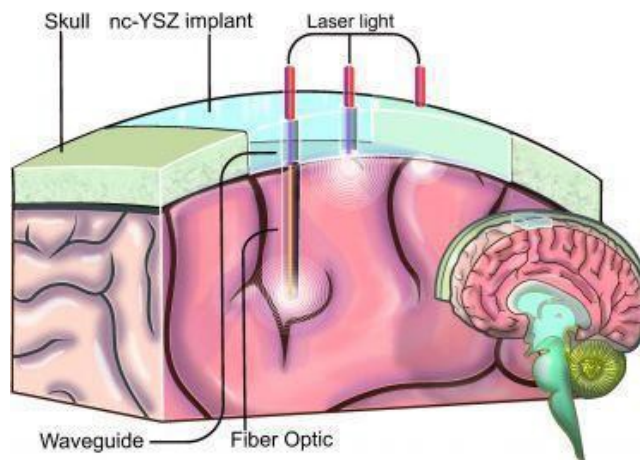


Figura 1: Esquema conceptual de la Ventana Cerebral, Wttb.

2. Generalidades

En este apartado se explicará la información común a los Estudios I, II y III, necesaria para elaborar y resolver los modelos matemáticos de este trabajo, incluyendo las ecuaciones de gobierno de la física de los modelos y el método de resolución computacional de los modelos empleando el programa Comsol Multiphysics.

2.1. Ecuaciones de Gobierno

La física de los modelos se resuelve mediante un problema térmico y un problema óptico, ambos acoplados. El problema térmico se modeliza empleando la ecuación de transmisión del calor [25] para determinar la temperatura. El problema óptico se modeliza empleando la ecuación de Beer-Lambert [26] para determinar la intensidad de la luz incidente en el modelo.

- Ecuación del calor.

La ecuación del calor es una ecuación diferencial en derivadas parciales de segundo orden, del tipo parabólico. Describe la evolución temporal de la variación de temperatura en una región determinada. Para el caso tridimensional, la ecuación del calor puede formularse como

$$\rho c \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla(k \nabla T) + Q \quad (1)$$

donde T es la temperatura, ρ la densidad del material, c el calor específico, k la conductividad térmica y Q la fuente de calor externo.

- Ecuación de Beer-Lambert

Antes de definir esta ecuación, se deben introducir los conceptos ópticos de extinción, absorción y dispersión.

- Extinción: También conocida como atenuación, la extinción puede definirse de forma general como una interacción entre la radiación de un campo electromagnético y un medio material sobre el cual ésta incide, de tal forma que tal interacción hace decrecer la intensidad del campo. La capacidad extinción de un material se mide mediante el coeficiente de extinción ϵ . La extinción se debe a una combinación de los procesos de absorción y dispersión (ver Figura 2).
- Absorción: Es un proceso mediante el cual se sustrae parte de la energía debida a la intensidad del campo electromagnético que irradia sobre un material, y se transforma en otras formas de energía, como por ejemplo calor. La capacidad de absorción de un material se mide mediante el coeficiente de absorción α_a .

- **Dispersión:** Se trata de un proceso en el cual el medio no sustrae energía del campo electromagnético incidente, sino que modifica la dirección del mismo. La capacidad de dispersión de un material se mide mediante el coeficiente de dispersión α_d .

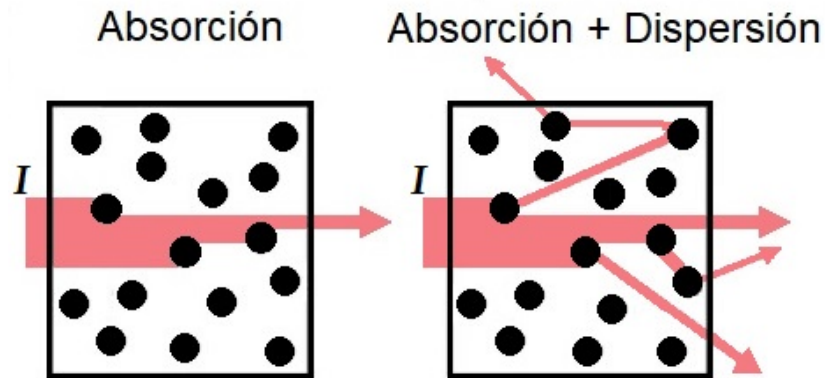


Figura 2: Esquema de las interacciones de absorción y dispersión entre un campo electromagnético incidente y un medio material.

La ecuación de Beer-Lambert es una ecuación diferencial en derivadas parciales de primer orden. Desde un punto de vista físico, esta ecuación establece que dada una intensidad de radiación de luz incidiendo en un material, el proceso de extinción o atenuación de esta intensidad incidente es una relación lineal entre intensidad de radiación y el coeficiente de extinción ϵ . Ver Figura 3.

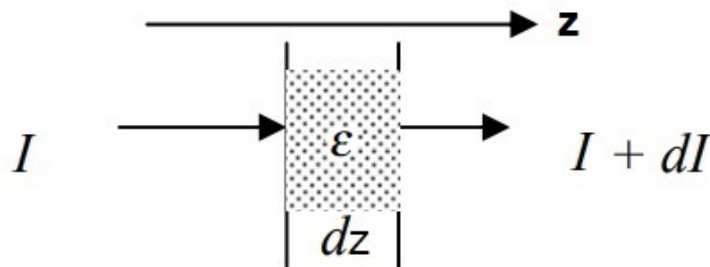


Figura 3: Esquema de la deducción de la ecuación de Beer-Lambert, con dirección de propagación en el eje z de la intensidad del campo electromagnético I .

Por lo tanto, la ecuación de Beer-Lambert puede expresarse de la siguiente manera

$$\frac{\partial I}{\partial z} = -\varepsilon I, \quad \varepsilon = \alpha_a + \alpha_s \quad (2)$$

Sin embargo, en base a resultados experimentales que se han obtenido de trabajos previos [19], todos los modelos de estudio de este trabajo tomarán como hipótesis que los fenómenos de dispersión son despreciables, quedando únicamente los efectos de la absorción y tomando $\alpha_s = 0$, $\alpha \equiv \varepsilon = \alpha_a$. Esto simplifica la expresión anterior, resultando en la ecuación que se utilizará de aquí en adelante

$$\frac{\partial I}{\partial z} = -\alpha I \quad (3)$$

donde α es el coeficiente de absorción del material.

El problema térmico y el problema óptico se relacionan con la siguiente ecuación, que denota la fuente de calor externo como el resultado de la absorción de la intensidad lumínica por parte del material descrito por la ecuación del calor

$$Q = \frac{\partial I}{\partial z} \quad (4)$$

donde I es la intensidad de la luz incidente calculada mediante la ecuación de Beer-Lambert y Q es la fuente de calor que aparece en la ecuación (1).

2.2. Resolución Computacional con Comsol Multiphysics

La resolución computacional de los modelos se realiza utilizando el programa Comsol Multiphysics, que resuelve las ecuaciones empleando métodos numéricos de elementos finitos. El método de elementos finitos es un método de resolución numérica, que aproxima las soluciones de ecuaciones diferenciales en derivadas parciales para problemas en los cuales la resolución analítica no sea factible, ya sea por la complejidad intrínseca de las ecuaciones o por la complejidad de los dominios en el cual se aplican.

Para la resolución de los modelos planteados en este trabajo, se ha de introducir en Comsol Multiphysics una serie de parámetros de entrada e información sobre el problema a resolver. El procedimiento para aportar esta información se describe a continuación.

En primer lugar, se introducen en Comsol Multiphysics las ecuaciones de gobierno de la física del sistema. En este caso, las ecuaciones de gobierno son la ecuación del calor (1) para describir el problema térmico y la ecuación de Beer-Lambert (3) para describir el problema óptico.

Seguidamente, se definen las funciones auxiliares que se van a emplear. En el caso de los Estudios I, II y III; estas funciones auxiliares consisten principalmente en las funciones de modulación para las fuentes láser. Las propiedades de las fuentes láser se detallarán para cada caso de estudio en apartados posteriores.

A continuación, se genera la geometría del modelo. Para ello, se selecciona el tipo de simetría, que en el caso de los estudios de este trabajo, se trata de simetría axial, como se detallará en los apartados de geometría correspondientes a los Estudios I, II y III. Posteriormente, se construyen individualmente los distintos dominios en los que se van a resolver las ecuaciones de gobierno, y posteriormente se unen estos dominios para conformar la geometría completa. Cada uno de los dominios tiene asignado un material, que debe definirse y al cual se le deben introducir sus propiedades físicas correspondientes.

Una vez generada la geometría y asignado a cada dominio las ecuaciones de gobierno que actúan en él, se introducen las condiciones iniciales y de contorno. También se seleccionan los puntos de medición, donde se obtendrán los valores de la variable a calcular, en este caso la temperatura.

Tras introducir toda esta información, se procede a discretizar el problema, generándose un mallado acorde a la geometría, a la física del modelo y a los puntos de medición seleccionados. En cada punto del mallado se resuelven las ecuaciones y se obtiene la solución numérica de la temperatura, para cada instante temporal. Este mallado se realiza de forma no uniforme, de modo que habrá una mayor densidad de puntos en las zonas conflictivas, como por ejemplo las superficies de separación entre dominios o las zonas donde se producen variaciones bruscas en las ecuaciones de gobierno.

Finalmente, se seleccionan los tiempos inicial y final, así como el paso temporal, y se procede a la resolución computacional del modelo.

3. Estudio I: Ventana Cerebral

3.1. Descripción, objetivos e hipótesis del modelo

El Estudio I consiste en una muestra de WttB sometida a una irradiación con una fuente láser incidiendo sobre su superficie superior (Figura 4). Se trata de un modelo sencillo que permite verificar las propiedades físicas del material de la WttB, tanto ópticas como térmicas, para servir como base de los siguientes modelos.

El objetivo del Estudio I es construir un modelo matemático que permita reproducir un trabajo experimental previo, que se emplea como herramienta para validar el modelo matemático. Por tanto, las condiciones del modelo serán semejantes a las del trabajo experimental. El modelo matemático se resuelve mediante técnicas numéricas computacionales, y los resultados obtenidos se comparan con las mediciones experimentales [24].

En concreto, las propiedades que se desean verificar son la conductividad térmica k [23], el coeficiente de convección h [25], el coeficiente de absorción α [19] y el índice de reflexión R [19].

Los valores de estas propiedades se obtienen mediante un método de optimización, ejecutado y descrito en [24], y se introducen estos valores en la resolución computacional del modelo matemático propuesto en este trabajo. La optimización de las propiedades físicas del modelo no ha sido realizada por el autor de este TFM. Sin embargo, por completitud, en apartados siguientes se explicará el procedimiento y se mostrarán los resultados, necesarios para el Estudio I.

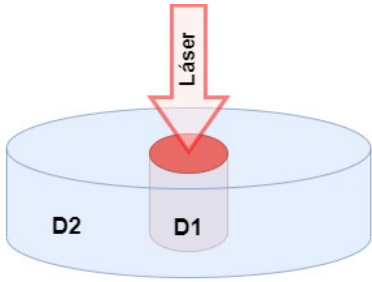
Para la resolución computacional del modelo, se tendrán en cuenta las siguientes hipótesis y simplificaciones.

- Se considerará que el material de la WttB es homogéneo e isótropo.
- Se despreciarán los efectos del material de sujeción del disco de la WttB.

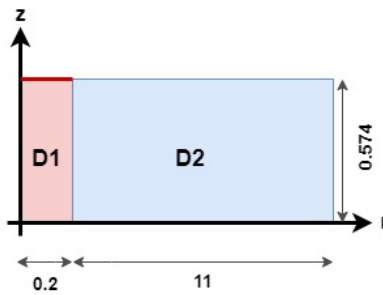
3.2. Geometría

La geometría del Estudio I consiste en el disco de la WttB (Figura 4). Se toma por tanto un sistema de coordenadas cilíndrico con variables (r, ϕ, z) . Debido a la simetría axial del modelo, no habrá ninguna dependencia con ϕ .

Se distinguen dos dominios, el dominio 1 (D1) representa el disco a excepción del volumen donde incide el láser, mientras que el dominio 2 (D2) es donde incide el láser. Cabe destacar que las propiedades físicas del material son las mismas para los dos dominios. Esta división de la geometría responde a las características de las ecuaciones de gobierno. La ecuación del calor aplicará a ambos dominios, mientras que la ecuación de Beer-Lambert aplicará a D2.



(a)



(b)

Figura 4: Esquema de la representación geométrica del Estudio I, donde D1 es el dominio en el que incide el láser y D2 es el dominio del resto del disco. (Dimensiones en milímetros y esquemas representados sin escala).

3.3. Condiciones iniciales y de contorno

- Problema térmico (D1 y D2).

En las superficies superior e inferior de la ventana (S1, S3, S4, S6. Ver Figura 5.) se aplica como condición de contorno la ecuación de transmisión de calor por convección no forzada (o convección natural) debido al contacto de estas con el aire a temperatura ambiente

$$\mathbf{n}_i \cdot \mathbf{q} = h(T_a - T), \quad i = 1, 3, 4, 6. \quad (5)$$

donde \mathbf{q} es el flujo de calor por unidad de área que atraviesa una superficie, \mathbf{n} el vector unitario normal a dicha superficie, h es el coeficiente de convección, T_a la temperatura ambiente y T la temperatura del material.

En los bordes del disco (S5. Ver Figura 5.) se tomará la condición de aislamiento térmico .

$$\mathbf{n}_5 \cdot \mathbf{q} = 0 \quad (6)$$

Así mismo, se tomará como temperatura inicial T_0 la temperatura ambiente T_a .

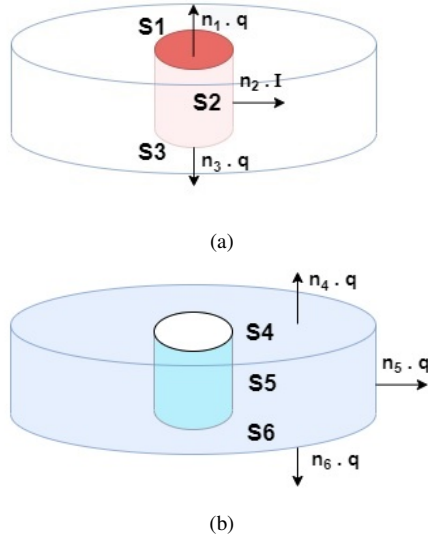


Figura 5: Esquema de las superficies de contorno y las condiciones de contorno correspondientes a las mismas, donde (a) representa D1 y (b) D2.

■ Problema Óptico (D1).

Se tomarán las fuentes láser con perfil de intensidades gaussiano, de tal forma que el máximo de la intensidad se encuentra en el eje de simetría de la fuente láser. Así mismo, se considera que el eje de simetría de la fuente láser está alineado con el eje de simetría del disco de la WttB, de tal forma que la incidencia es perpendicular y centrada en el disco.

En la superficie superior de D1 se toma como condición de contorno la intensidad incidente en el material, teniendo en cuenta el índice de reflexión R del mismo.

$$I(0, r, t) = I_0(1 - R)e^{-r^2} \quad (7)$$

En la superficie frontera entre D1 y D2 (S2. Ver Figura 5.) que puede describirse como $r = 0.2$ se toma condición de flujo nulo

$$\mathbf{n}_2 \cdot \mathbf{I} = 0 \quad (8)$$

Se tomará como condición inicial que en tiempo $t = 0$ el láser está apagado y por tanto la intensidad que emite es nula.

$$I(z, r, 0) = 0 \quad (9)$$

Por último, se considerarán dos casos, en el primero (Caso 1) incide sobre la WttB un único pulso láser de 40 segundos de duración con un tiempo de enfriamiento de 15 segundos, mientras que en el segundo (Caso 2) inciden 5 pulsos

láser con una duración de 10 segundos cada uno y un tiempo de enfriamiento entre pulsos de 10 segundos, a excepción del último tiempo de enfriamiento que es de 5 segundos [24].

Para describir los pulsos láser se utilizará la función de Heaviside

$$H(t-a) = \begin{cases} 0 & \text{si } 0 \leq t < a \\ 1 & \text{si } t \geq a \end{cases} \quad (10)$$

Podemos escribir el Caso 1 como

$$I_1(t) = I \cdot (H(t) - H(t-40)) \quad (11)$$

Y el Caso 2 como

$$I_2(t) = I \cdot \sum_{i=0}^4 H(t-20 \cdot i) - H((t-10) - 20 \cdot i) \quad (12)$$

3.4. Características de los materiales

Tabla 1: Propiedades conocidas de la WttB y la fuente láser.

Parámetro	Símbolo	Valor
Temperatura inicial [°C]	T_0	23
Temperatura ambiente [°C]	T_a	23
Densidad [kg/m ³]	ρ	6042
Calor específico [J/kg·K]	c	427
Intensidad nominal del láser [W/cm ²]	I_0	23.87

En la Tabla 1, los valores de intensidad nominal I_0 (para una irradiación láser a frecuencia correspondiente a una longitud de onda de 810 nm), temperatura inicial T_0 y temperatura ambiente T_a se obtienen a partir de medidas experimentales [24]. Los valores de densidad ρ y calor específico c se han tomado según [22].

Sin embargo, para los parámetros de conductividad térmica k , coeficiente de convección h , índice de reflexión R y coeficiente de absorción α ; si bien se tienen algunos datos experimentales, estos presentan un rango de variación. Además, en algunos casos no están dados para la longitud de onda de la fuente de irradiación láser con la que están hechos los experimentos con los que se va a comparar.

Es por ello que se asume que el valor de estos parámetros se encuentra en un rango de valores (ver Tabla 2), en el cual los valores máximo y mínimo vienen determinados por los órdenes de magnitud que se han obtenido de las mediciones experimentales previas.

Tabla 2: Parámetros a determinar y rangos numéricos en los que estos pueden variar [19, 23, 25].

Parámetro	Valor mínimo	Valor máximo
k [W/m·K]	2	2.5
R [%]	10	20
α [m^{-1}]	200	2400
h [W/m ² K]	2	25

Estos parámetros se evalúan con simulaciones computacionales al construir y resolver el modelo, mediante un proceso de optimización en el cual se obtienen los valores de los parámetros que proporcionan los resultados computacionales óptimos por comparación con las mediciones experimentales. Este proceso de optimización queda fuera de los objetivos de este trabajo, y viene dado en colaboración con los autores de [24].

Mediante el proceso de optimización se determina un valor numérico para la conductividad térmica, el coeficiente de convección y el índice de reflexión. Para el coeficiente de absorción se determina una función dependiente de la temperatura. Se estudia una dependencia lineal ($\alpha_L(T) = \alpha_{L0} + \alpha_{L1} \cdot T$) y una dependencia exponencial ($\alpha_E(T) = \alpha_{E0} \cdot e^{-\alpha_{E1}/T}$).

3.5. Resolución Computacional

El procedimiento general de resolución computacional con Comsol Multiphysics se explica en detalle en el subapartado 2.2. En este subapartado, se incluirá la información particular a este modelo.

Las Figuras 6 y 7 muestran la formulación introducida en Comsol Multiphysics para los distintos pulsos. Estos pulsos se modulan empleando la función Heaviside, que no es una función continua y presenta problemas relacionados con la derivabilidad a la hora de realizar los cálculos numéricos. Por lo tanto, se requiere de una función suave como alternativa que aproxime dicha función [27].

La función $flc2hs(t - A, B)$ es la opción seleccionada para aproximar la función de Heaviside, haciendo uso de splines. A equivale al a de la ecuación (10) y representa la condición para que la función Heaviside valga 1; mientras que B es un parámetro de suavizado para mantener la continuidad de la función y de sus derivadas, que determina el intervalo en el que se va a realizar la transición suave de los valores 0 y 1. Se observa también que a las funciones $flc2hs$ se les suma manualmente una constante pequeña, con el objetivo de evitar tener entradas de 0, que pueden generar problemas de divergencia en los métodos numéricos de la resolución computacional.

La Figura 8 representa el mallado del modelo del Estudio I, tanto para un corte del disco con simetría axial como para el disco en tres dimensiones. Se observa que el mallado es más denso en el centro del disco, donde incide la irradiación del láser.

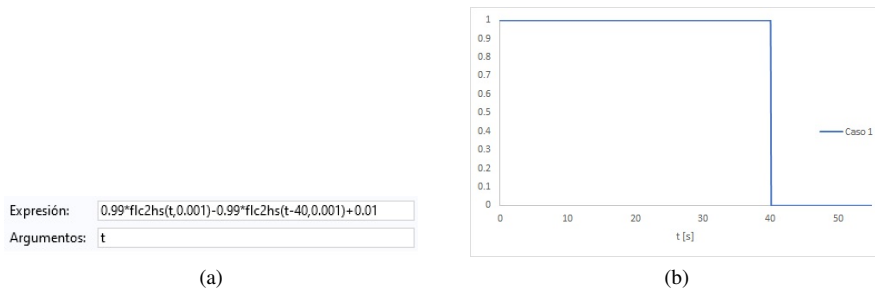


Figura 6: Modulación fuente láser para el Caso1, donde (a) es la formulación en Comsol Multiphysics (único pulso de 40 segundos) y (b) es la representación gráfica.

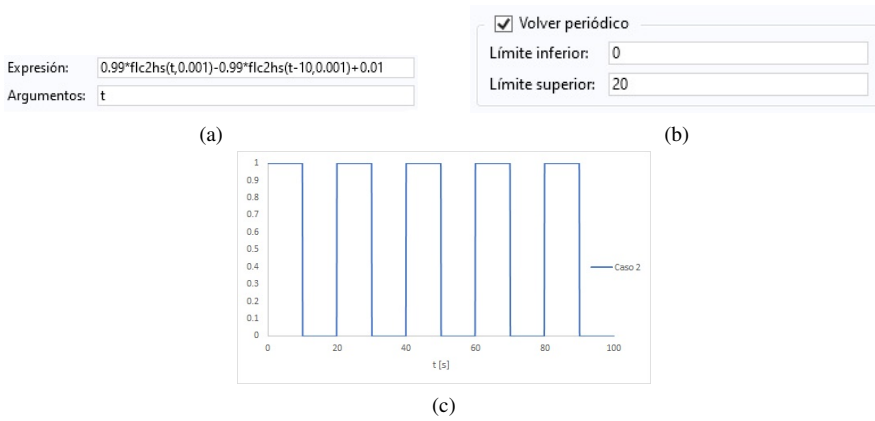


Figura 7: Modulación fuente láser para el Caso1, donde (a) es la formulación en Comsol Multiphysics (pulso de 20 segundos), (b) la periodicidad introducida y (c) es la representación gráfica.

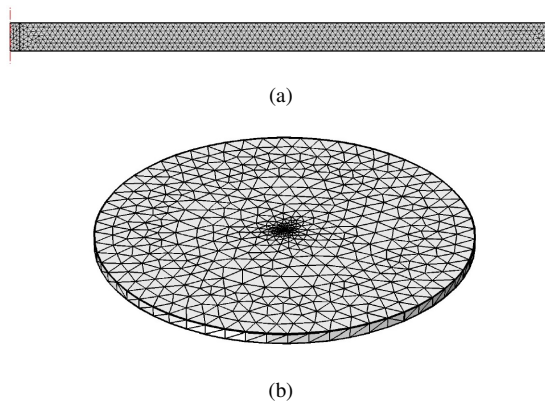


Figura 8: Mallado del Modelo I, siendo (a) el corte del disco con simetría axial y (b) el disco en 3D.

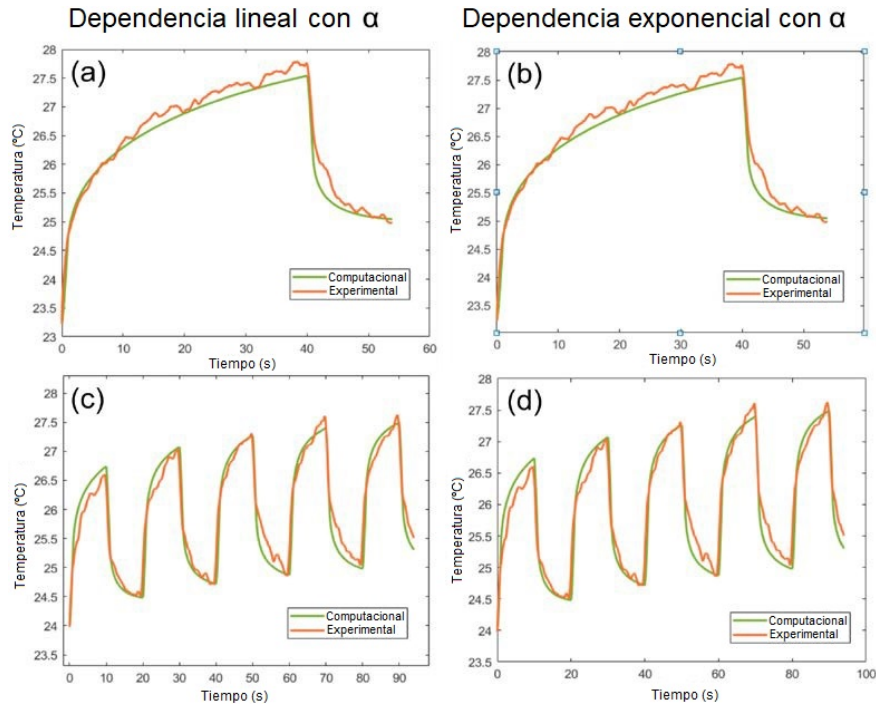


Figura 10: Comparación entre los perfiles de temperatura de los resultados computacionales y las mediciones experimentales. (a) y (b) son representaciones del Caso 1 con un único pulso láser, mientras que (c) y (d) son representaciones del Caso 2 con 5 pulsos láser. En (a) y (c) se ha tomado una dependencia lineal en $\alpha(T)$ y en (b) y (d) una dependencia exponencial.

Por completitud, se comentarán a continuación los resultados del ajuste de parámetros mediante el proceso de optimización detallado en [24]. Se puede apreciar una dependencia lineal entre los resultados computacionales y experimentales, tanto para el caso con dependencia lineal de $\alpha(T)$ como para el caso con dependencia exponencial. Para el rango de temperaturas del modelo ($23 - 28 \text{ }^\circ\text{C}$), la varianza R^2 es cercana a 1 (0.96) y los parámetros de ajuste tienen valores casi idénticos para los dos tipos de dependencia (lineal y exponencial) de α .

En la Tabla 3 se muestran los valores de los parámetros obtenidos mediante el estudio de optimización y que se han empleado para las gráficas representadas en la Figura 10.

Tabla 3: Tabla con los valores de los parámetros del modelo obtenidos mediante el estudio de optimización, donde se ha asumido que la dependencia del coeficiente de absorción α con la temperatura es del tipo lineal o exponencial. k : conductividad térmica [W/m·K], R : índice de reflexión [%], α coeficiente de absorción [m^{-1}], h : coeficiente de convección [$\text{W}/\text{m}^2\cdot\text{K}$].

	k	R	α	h Caso 1	h Caso 2
Dependencia lineal de α	2.13	19	[459,526]	16	11
Dependencia exponencial de α	2.04	19	[433,502]	16	11

3.7. Discusión

El modelo computacional ha permitido realizar un estudio de optimización para determinar los valores óptimos de los parámetros fototérmicos de la WttB, reproduciendo los resultados experimentales. Este estudio ha permitido también profundizar en la comprensión de la influencia cuantitativa de estos parámetros en el perfil de temperaturas, lo cual permitirá seleccionar los parámetros objetivo de cara a modificar el modelo de la WttB en los siguientes apartados para obtener ΔT específicos. En concreto, el coeficiente de absorción α es el parámetro que más influye en ΔT .

El ajuste del proceso de optimización muestra una gran correlación entre los valores experimentales y computacionales, con una varianza R^2 cercana a 1 (0.96). Los resultados son prácticamente idénticos para los dos tipos de dependencia (lineal y exponencial) de α . Por lo tanto, no se dispone de suficiente información para determinar qué relación funcional es la más adecuada, debido a que el rango de variación de la temperatura no es lo suficientemente amplio como para apreciar diferencias significativas. Es por ello que, por simplicidad, se asumirá en los siguientes apartados que la dependencia de α con T es lineal, con valor numérico $\alpha(T) = -3.851 \cdot 10^3 + 14.54 \cdot T$. Del mismo modo, se emplearán los parámetros de conductividad térmica k , coeficiente de convección h e índice de reflexión R asociados a la dependencia lineal de $\alpha(T)$ que se han mostrado previamente.

Los resultados del modelo descrito en el Estudio I se utilizan para evaluar el comportamiento térmico y óptico de la WttB. Es de interés determinar el perfil de temperaturas en la base del disco, pues es donde se han realizado las mediciones experimentales. El modelo es útil para determinar el orden de magnitud de la intensidad nominal del láser, así como la duración de los pulsos láser en relación al ΔT producido en la WttB. Esta información será relevante en los siguientes modelos, ya que el ΔT es una condición crítica tanto para el control de la población de bacterias como para evitar daño celular en los tejidos circundantes a la WttB.

Los resultados experimentales se han empleado para calibrar el comportamiento fototérmico de la WttB, replicando computacionalmente el perfil de temperaturas, para distintas condiciones de irradiación. Una comparación entre los resultados experimentales y computacionales muestra que este procedimiento de calibración proporciona un medio efectivo para obtener buenas predicciones por parte del modelo computacio-

nal. Cualitativamente se observa que el perfil de temperaturas sigue comportamiento similar tanto computacional como experimentalmente, y cuantitativamente las discrepancias se mantienen por debajo de 5%.

Por último, cabe destacar que este modelo computacional permite predecir o evaluar los parámetros ópticos y térmicos de la WttB obtenida por otros procesos de manufactura, variando el procedimiento de fabricación. Los pasos para la utilización del modelo son la obtención del perfil de temperaturas en la base de la WttB, la introducción de esta información en el modelo computacional y evaluar el valor de los parámetros físicos y los parámetros de ajuste.

3.8. Conclusiones

Los resultados obtenidos del Estudio I cumplen con los objetivos que se habían establecido. Se han verificado las propiedades fototérmicas del material de la WttB con resultados computacionales que se ajustan a las mediciones experimentales. Esta información se empleará para el modelado de la WttB en esquemas más complejos en los Estudios II y III.

Así mismo, el proceso de obtención de los parámetros fototérmicos que se ha realizado en el Estudio I ha permitido apreciar la sensibilidad del ΔT respecto a estos parámetros, y seleccionar el coeficiente de absorción α como el parámetro objetivo para posibles modificaciones en la WttB de cara a variar su comportamiento térmico para procesos específicos, como el control de la población de bacterias en la base del implante.

Individualmente, el Estudio I es de gran utilidad para la caracterización de una WttB que haya seguido un procedimiento de fabricación distinto al empleado en las muestras experimentales cuya información se ha utilizado en este estudio. La predicción de los parámetros físicos del material de la WttB puede reducir el tiempo y los recursos necesarios para la experimentación con este material.

4. Estudio II: Ventana Cerebral con Bacterias y Agar

4.1. Descripción, objetivos e hipótesis del modelo

El Estudio II consiste en un estudio multicapa. En este caso, además de la WttB, debajo de esta se encuentra una capa de bacterias y una capa de agar. El estudio describe una irradiación con una fuente láser incidiendo sobre la superficie superior de la WttB. Es un modelo sencillo que trata de simular la situación real de crecimiento de bacterias bajo la ventana cerebral. Este esquema corresponde al que se ha realizado previamente de forma experimental [22, 24] y con el que se comparan los resultados del modelo.

El agar es un material con efecto térmico y óptico neutro, que simula el tejido cerebral sobre el cual se realiza el implante la WttB. Sobre la capa de agar se puede sustentar una capa de bacterias. El crecimiento de bacterias bajo el implante de WttB es un escenario posible, y para la utilización de la WttB deben estudiarse técnicas para tratar y controlar este caso.

El objetivo de este modelo matemático, junto con el modelo experimental, es determinar si el incremento de temperaturas bajo la WttB es suficiente para eliminar las bacterias sin dañar el tejido adyacente. En este trabajo se presenta el desarrollo del modelo matemático, cuyos resultados se comparan con las mediciones experimentales.

Para la resolución computacional del modelo, se tendrán en cuenta una serie de hipótesis y simplificaciones.

- Se utilizarán los valores de los parámetros fototérmicos para el material de la WttB obtenidos en el Estudio I.
- Se considerará que el material de la WttB, la capa de bacterias y la capa de agar es homogéneo e isótropo, y de geometría axial conformando un disco.
- Debido a resultados experimentales previos, se despreciará cualquier efecto de dispersión de la luz tanto en el material de la WttB como en los materiales de la capa de bacterias y de agar [22] propias de un sistema óptico multicapa.
- Debido a resultados experimentales previos, se despreciará la reflexión en las interfases de la WttB con la capa de bacterias y la capa de bacterias con la capa de agar.

4.2. Geometría

La geometría del Estudio II consiste en un disco de tres capas conformadas por la WttB, bacterias y agar. Se toma por tanto un sistema de coordenadas cilíndrico con variables (r, ϕ, z) . Debido a la simetría axial del modelo, no habrá ninguna dependencia con ϕ .

Se define D1 como el volumen correspondiente a la capa de WttB, D2 a la capa de

bacterias y D3 a la capa de agar. En cada capa se emplean las propiedades físicas del material correspondiente en las ecuaciones de gobierno. Así mismo, se distingue el volumen A que representa la zona en la que incide la irradiación del láser, y B que representa el resto del volumen del modelo. En A se aplica tanto la ecuación del calor como la ecuación de Beer-Lambert, mientras que en B se aplica solo la ecuación del calor. Por lo tanto, se divide el esquema del Estudio II en seis dominios: D1A, D1B, D2A, D2B, D3A, D3; tal y como se representa en la Figura 11.

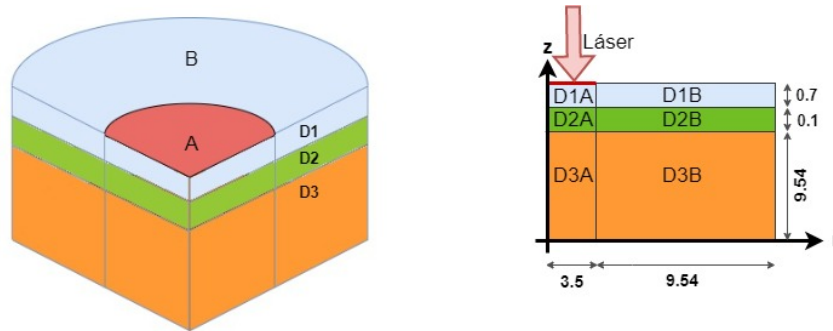


Figura 11: Esquema de la representación geométrica del Estudio II, donde D1 corresponde a la capa de WttB, D2 a la capa de bacterias, D3 a la capa de agar, A volumen irradiado, B volumen sin irradiar. (Dimensiones en milímetros y esquemas representados sin escala).

Es de interés definir y describir en detalle las superficies que delimitan los dominios del Estudio II. Estas superficies se emplearán en la definición de las condiciones de contorno del problema.

Se denomina cada superficie como S_{mij} , donde $m = a, b$ representa si la superficie delimita exteriormente el dominio A de incidencia del láser ($m = a$) o el dominio B de no incidencia ($m = b$); $i = 1, 2, 3$ representa si se trata de la superficie superior (1), lateral (2) o inferior (3) del dominio; y $j = 1, 2, 3$ representa si es la capa de WttB (1), bacterias (2) o agar (3).

Así mismo, cada superficie está definida por su correspondiente vector unitario perpendicular a esta. Estos vectores unitarios se denominan \mathbf{n}_{mij} , siguiendo los subíndices las mismas normas de nomenclatura que los subíndices de las superficies. Ver Figura 12 para una representación gráfica de la nomenclatura de las superficies y los vectores unitarios.

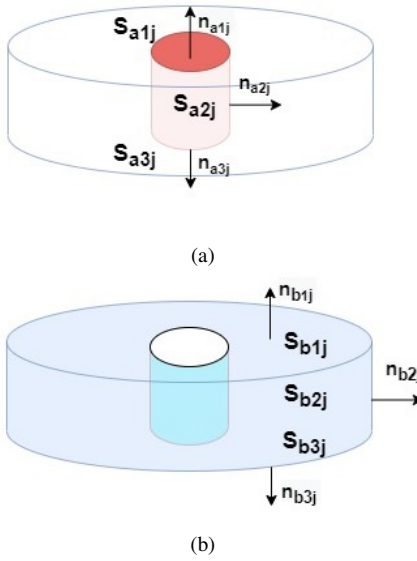


Figura 12: Esquema de las superficies de contorno correspondientes a los dominios del Estudio II, donde (a) representa las superficies correspondientes al dominio de la zona de incidencia del láser y (b) las superficies del dominio exterior al láser. $j = 1, 2, 3$ corresponde a la capa 1 de WttB, la capa 2 de bacterias y la capa 3 de agar. Cada superficie está definida mediante su correspondiente vector unitario.

Por ejemplo, en la Figura 13 el dominio $D1A$ está delimitado por las superficies S_{a11} , S_{a21} y S_{a31} ; mientras que el dominio $D3B$ está delimitado por las superficies S_{b13} , S_{a23} , S_{b23} y S_{b33} .

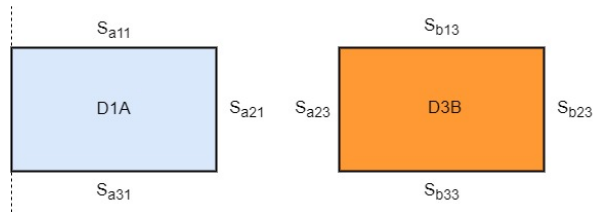


Figura 13: Ejemplos de las superficies de contorno.

4.3. Condiciones iniciales y de contorno

- Problema térmico (A y B).

En las superficies S_{a11} y S_{b11} (es decir, la superficie superior de la ventana), se aplica como condición de contorno la ecuación de transmisión de calor por

convección no forzada (o convección natural) debido al contacto de estas con el aire a temperatura ambiente

$$\mathbf{n}_{m11} \cdot \mathbf{q} = h(T_a - T), \quad m = a, b \quad (13)$$

donde \mathbf{q} es el flujo de calor por unidad de área que atraviesa una superficie, \mathbf{n} el vector unitario normal a dicha superficie, h es el coeficiente de convección, T_a la temperatura ambiente y T la temperatura del material.

En los bordes del disco en b se tomará la condición de aislamiento térmico. La condición de contorno será la misma para S_{b21} , S_{b22} y S_{b23}

$$\mathbf{n}_{b2j} \cdot \mathbf{q} = 0, \quad j = 1, 2, 3. \quad (14)$$

En la superficie inferior del disco, correspondiente con la superficies inferiores de la capa de agar S_{a33} y S_{b33} , se tomará la condición de contorno de temperatura constante con la temperatura promedio del cuerpo humano de $T_c = 37^\circ C$. Así mismo, se tomará como temperatura inicial en todo el modelo $T_0 = 37^\circ C$.

■ Problema Óptico (A).

Se tomarán las fuentes láser con perfil de intensidades gaussiano, de tal forma que el máximo de la intensidad se encuentra en el eje de simetría de la fuente láser. Así mismo, se considera que el eje de simetría de la fuente láser está alineado con el eje de simetría del modelo, de tal forma que la incidencia es perpendicular y centrada en el disco.

En la superficie superior del dominio del láser S_{a11} se toma como condición de contorno la intensidad incidente en la WttB (que variará para cada caso según las tres potencias distintas de la fuente láser. Ver Tabla 4), teniendo en cuenta el índice de reflexión R de la misma.

$$I(0, r, t) = I_{0i}(1 - R)e^{-r^2}, \quad i = 1, 2, 3 \quad (15)$$

En la superficie frontera entre A y B que puede describirse como $r = 3.5$ se toma condición de flujo nulo. Esta condición será la misma para todas las superficies S_{a21} , S_{a22} y S_{a23}

$$\mathbf{n}_{a2j} \cdot \mathbf{I} = 0, \quad j = 1, 2, 3. \quad (16)$$

Se tomará como condición inicial que en tiempo $t = 0$ el láser está apagado y por tanto la intensidad que emite es nula.

$$I(z, r, 0) = 0 \quad (17)$$

Por último, se considerarán ocho casos de irradiación láser, con distintas combinaciones de intensidad y modulación por pulsos, descritos por la función de Heaviside en la ecuación (10).

- I_1 : Láser de 1 W. Consiste en un único pulso láser de 20 segundos con una potencia de 1 W.

$$I_1(t) = I_{01}(1 - R)e^{-r^2} \cdot (H(t) - H(t - 20)) \quad (18)$$

- I_2 : Láser de 2 W. Consiste en un único pulso láser de 20 segundos con una potencia de 2 W.

$$I_2(t) = I_{02}(1 - R)e^{-r^2} \cdot (H(t) - H(t - 20)) \quad (19)$$

- I_3 : Láser de 3 W. Consiste en un único pulso láser de 20 segundos con una potencia de 3 W.

$$I_3(t) = I_{03}(1 - R)e^{-r^2} \cdot (H(t) - H(t - 20)) \quad (20)$$

- I_4 : Láser de 3 W, 1 Hz, 200 ms. Consiste en un pulso láser de 0.2 segundos que se repite cada segundo durante 20 segundos, con una potencia de 3 W.

$$I_4(t) = I_{03}(1 - R)e^{-r^2} \cdot \sum_{i=0}^{19} H(t - i) - H((t - 0.2) - i) \quad (21)$$

- I_5 : Láser de 3 W, 1 Hz, 400 ms. Consiste en un pulso láser de 0.4 segundos que se repite cada segundo durante 20 segundos, con una potencia de 3 W.

$$I_5(t) = I_{03}(1 - R)e^{-r^2} \cdot \sum_{i=0}^{19} H(t - i) - H((t - 0.4) - i) \quad (22)$$

- I_6 : Láser de 3 W, 5 Hz, 200 ms. Consiste en un pulso láser de 0.2 segundos que se repite cada 0.2 segundos durante 20 segundos, con una potencia de 3 W.

$$I_6(t) = I_{03}(1 - R)e^{-r^2} \cdot \sum_{i=0}^{99} H(t - 0.2 \cdot i) - H((t - 0.2) - 0.2 \cdot i) \quad (23)$$

- I_7 : Láser de 3 W, 0.5 Hz, 200 ms. Consiste en un pulso láser de 0.2 segundos que se repite cada 2 segundos durante 20 segundos, con una potencia de 3 W.

$$I_7(t) = I_{03}(1 - R)e^{-r^2} \cdot \sum_{i=0}^9 H(t - 2 \cdot i) - H((t - 0.2) - 2 \cdot i) \quad (24)$$

- I_8 : Láser de 3 W, $0.\widehat{3}$ Hz, 200 ms. Consiste en un pulso láser de 0.2 segundos que se repite cada 3 segundos durante 20 segundos, con una potencia de 3 W.

$$I_8(t) = I_{03}(1 - R)e^{-r^2} \cdot \sum_{i=0}^6 H(t - 3 \cdot i) - H((t - 0.2) - 3 \cdot i) \quad (25)$$

Tabla 4: Tabla con las propiedades de la fuente láser [22].

Parámetro	Símbolo	Valor
Intensidad nominal del láser de 1 W [W/cm ²]	I_{01}	2.6
Intensidad nominal del láser de 2 W [W/cm ²]	I_{02}	5.2
Intensidad nominal del láser de 3 W [W/cm ²]	I_{03}	7.8

4.4. Características de los materiales

Los valores de los parámetros de la WttB (Tabla 5) se obtienen de medidas experimentales [22, 24] y del proceso de optimización del Estudio I. Se ha tomado la dependencia lineal de $\alpha(T)$, como se ha comentado en apartados anteriores. Los valores de los parámetros de las capas de bacterias y agar (Tabla 6) vienen dados en [22]. Notar que para estos dos materiales no es necesario conocer el coeficiente de convección h porque no están en contacto con el aire, ni el índice de reflexión R porque por hipótesis se despreciará la reflexión en las interfases de la WttB con la capa de bacterias y la capa de bacterias con la capa de agar.

Tabla 5: Tabla con las propiedades de la WttB.

Parámetro	Símbolo	Valor
Temperatura inicial [°C]	T_0	37
Temperatura ambiente [°C]	T_a	23
Conductividad térmica [W/m·K]	k	2.13
Densidad [kg/m ³]	ρ	6042
Calor específico [J/kg·K]	c	427
Coefficiente de convección [W/m ² ·K]	h	11
Coefficiente de absorción [m ⁻¹]	α	$-3.851 \cdot 10^3 + 14.54 \cdot T$
Índice de reflexión [%]	R	0.19

Tabla 6: Tabla con las propiedades de la capa de bacterias y la capa de agar.

Parámetro	Símbolo	Valor
Temperatura inicial [°C]	T_0	37
Temperatura constante [°C]	T_c	37
Conductividad térmica [W/m·K]	k	0.6
Densidad [kg/m ³]	ρ	4182
Calor específico [J/kg·K]	c	998
Coefficiente de absorción [m ⁻¹]	α	2

4.5. Resolución Computacional

El procedimiento general de resolución computacional con Comsol Multiphysics se explica en detalle en el subapartado 2.2. En este subapartado, se incluirá la información particular a este modelo.

En primer lugar, se muestra en las Figuras 14 y 15 la formulación introducida en Comsol Multiphysics para los distintos pulsos de los 8 casos de estudio descritos en las condiciones de contorno. La función $flc2hs$ aproxima la función de Heaviside, y su forma de implementación se ha explicado en el apartado 3.5 del Estudio I.

Seguidamente, en la Figura 16 se representan gráficamente las intensidades I_1, \dots, I_8 descritas para cada una de las fuentes láser empleadas en este estudio.

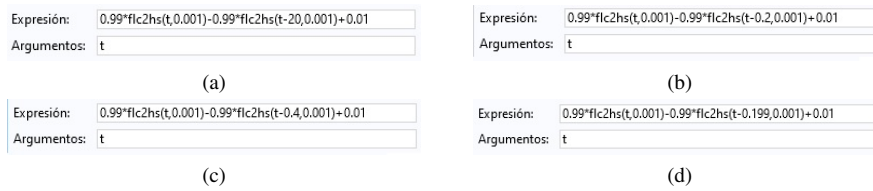


Figura 14: Formulación de los pulsos en Comsol Multiphysics, donde (a) se aplica para I_1, I_2, I_3 ; (b) se aplica para I_4, I_7, I_8 ; (c) se aplica para I_5 y (d) se aplica para I_6 . Para cada pulso se introduce la periodicidad correspondiente de la Figura 15.

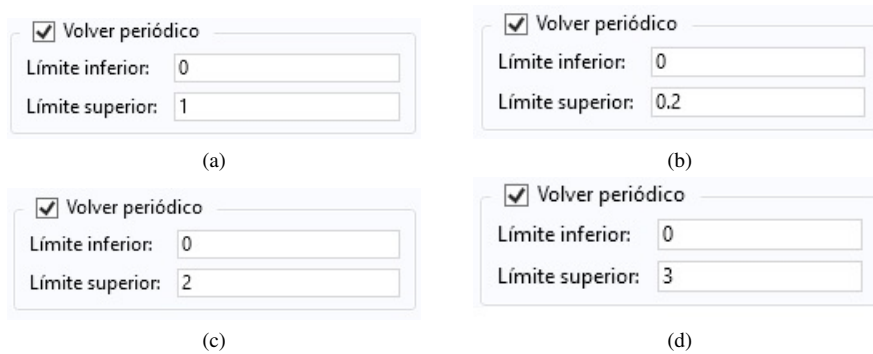


Figura 15: Formulación la periodicidad de los pulsos en Comsol Multiphysics, donde (a) se aplica para I_4, I_5 ; (b) se aplica para I_6 ; (c) se aplica para I_7 y (d) se aplica para I_8 . Para I_1, I_2, I_3 no es necesario introducir periodicidad.

La Figura 17 representa el mallado del modelo del Estudio II para un corte del disco con simetría axial. Se puede apreciar como el mallado es más denso en la capa de bacterias, que es la de menor espesor.

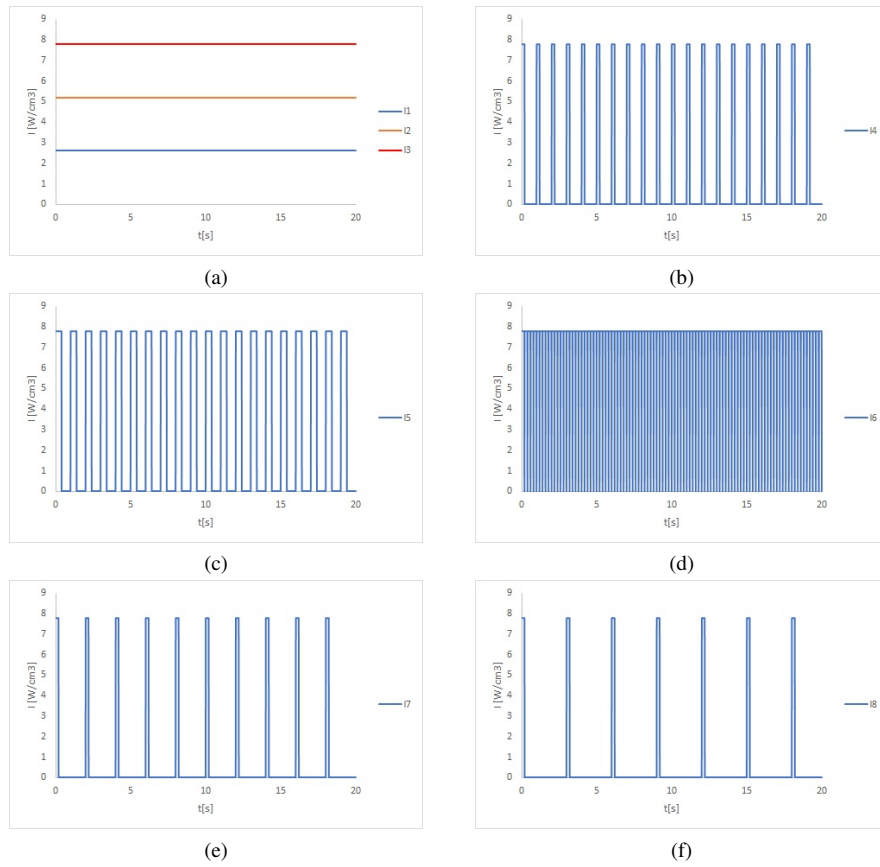


Figura 16: Modulación de la fuente láser para los 8 casos del Estudio II, donde de (a)-(h) se muestra la representación gráfica de $I_1 - I_8$.

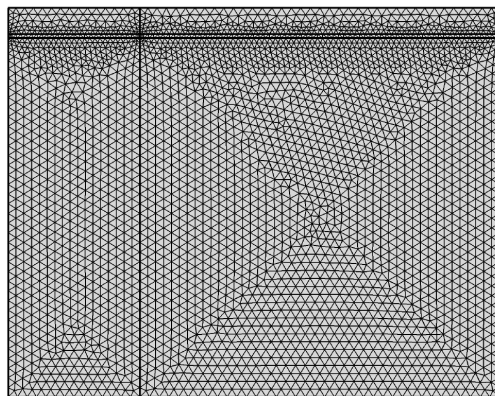


Figura 17: Mallado del Modelo II, siendo el corte del disco con tres capas y simetría axial.

4.6. Resultados

La Figura 18 muestra la distribución de temperaturas en una representación tridimensional de las tres capas del disco del Estudio II. Este diagrama proporciona información general de la evolución de la temperatura en todo el volumen del modelo. Es una buena muestra de la propagación del calor a las capas inferiores, y se puede apreciar un incremento de temperatura no sólo en la capa de WttB y en la capa de bacterias, sino también en la capa de agar (que simula el tejido vivo en la zona del implante).

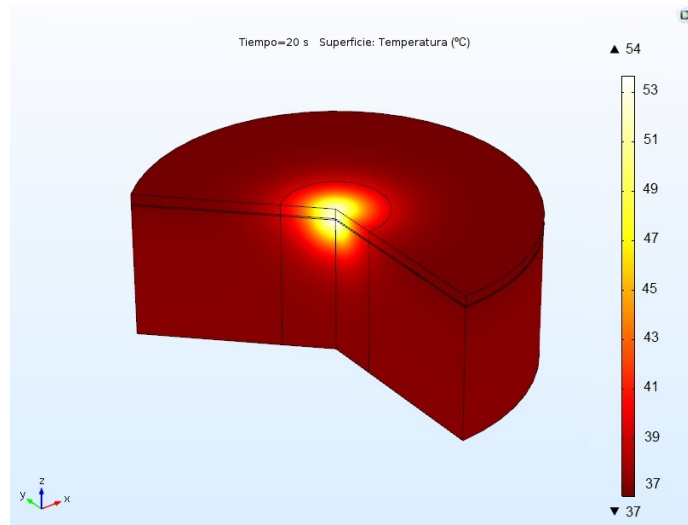


Figura 18: Rango de temperaturas en el modelo tridimensional del Estudio II para el caso de irradiación pulsada I_6 , en el segundo 20 cuando finaliza la irradiación con el láser.

En la Tabla 7 se muestra la comparación entre los ΔT obtenidos de las medidas experimentales y los ΔT calculados computacionalmente. Estos ΔT se calculan como la diferencia entre la temperatura inicial de 37°C y la temperatura final tras los 20 segundos de exposición a la fuente láser, para cada fuente láser (I_i , $i = 1, \dots, 8$) descrita en el Estudio II. Las temperaturas se toman en el centro de la capa superior de la WttB (S_{a11}). Así mismo, se incluye la diferencia en tanto por ciento entre los dos valores de ΔT para cada I_i .

Tabla 7: Tabla con la comparación entre resultados experimentales y resultados computacionales. Temperatura medida en el centro de la superficie superior de la WttB a los 20 segundos.

	ΔT Experimental	ΔT Computacional	Diferencia [%]
I_1 : 1 W	5.27	5.34	1.3
I_2 : 2 W	11.79	11.76	0.3
I_3 : 3 W	18.85	18.72	0.7
I_4 : 3 W 1 Hz 200 ms	8.93	8.01	10.3
I_5 : 3 W 1 Hz 400 ms	12.62	12.33	2.3
I_6 : 3 W 5 Hz 200 ms	16.55	16.37	1.1
I_7 : 3 W 0.5Hz 200 ms	4.17	3.94	5.4
I_8 : 3 W 0.3Hz 200 ms	2.06	1.95	5.5

En la Figura 19 se muestran los perfiles de temperaturas en función del tiempo, para los 20 segundos de exposición a las fuentes de irradiación láser. El último punto de las gráficas es el que se ha tomado para comparar con los resultados experimentales en la Tabla 7.

4.7. Discusión.

Los resultados del modelo descrito en el Estudio II tienen un doble objetivo. En primer lugar se trata de una aproximación inicial al problema de control de la población de bacterias mediante incrementos de temperatura por la acción de una fuente láser. En este sentido, el modelo trata de simular una situación real en la cual el implante de la WttB se encuentra fijado en un paciente (cuyo tejido se representa por la capa de agar) con una capa de bacterias adherida a la base de la WttB.

Los resultados del calentamiento de la capa de bacterias son tratados en este estudio de forma cualitativa, para obtener una idea general de los gradientes de temperatura que se pueden alcanzar con esta configuración. Se conoce por estudios previos que el ΔT que se debe alcanzar en la capa de bacterias para inhibir su reproducción y reducir su población es de $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ [22]. Puede apreciarse en la Figura 18 que efectivamente se alcanzan $\Delta T > 10\text{ }^{\circ}\text{C}$ en la capa de bacterias. Este ΔT objetivo se alcanza para las fuentes de irradiación I_2, I_3, I_5, I_6 .

Sin embargo, también cabe destacar que tanto el tejido óseo del cráneo como las membranas cerebrales son muy sensibles a los cambios de temperatura, y un calentamiento excesivo daría lugar a desnaturalización y degradación celular en estos tejidos. En concreto, se ha demostrado que un $\Delta T > 10\text{ }^{\circ}\text{C}$ produce daños [22]. Por lo tanto, el compromiso que se debe alcanzar es obtener un $\Delta T = 10\text{ }^{\circ}\text{C}$ en la capa de bacterias y un $\Delta T < 10\text{ }^{\circ}\text{C}$ en la capa de agar. Se puede apreciar en la Figura 18 que las temperaturas que se alcanzan en la capa de agar superan este ΔT de compromiso. Este problema se trata de resolver con los cambios introducidos en el Estudio III.

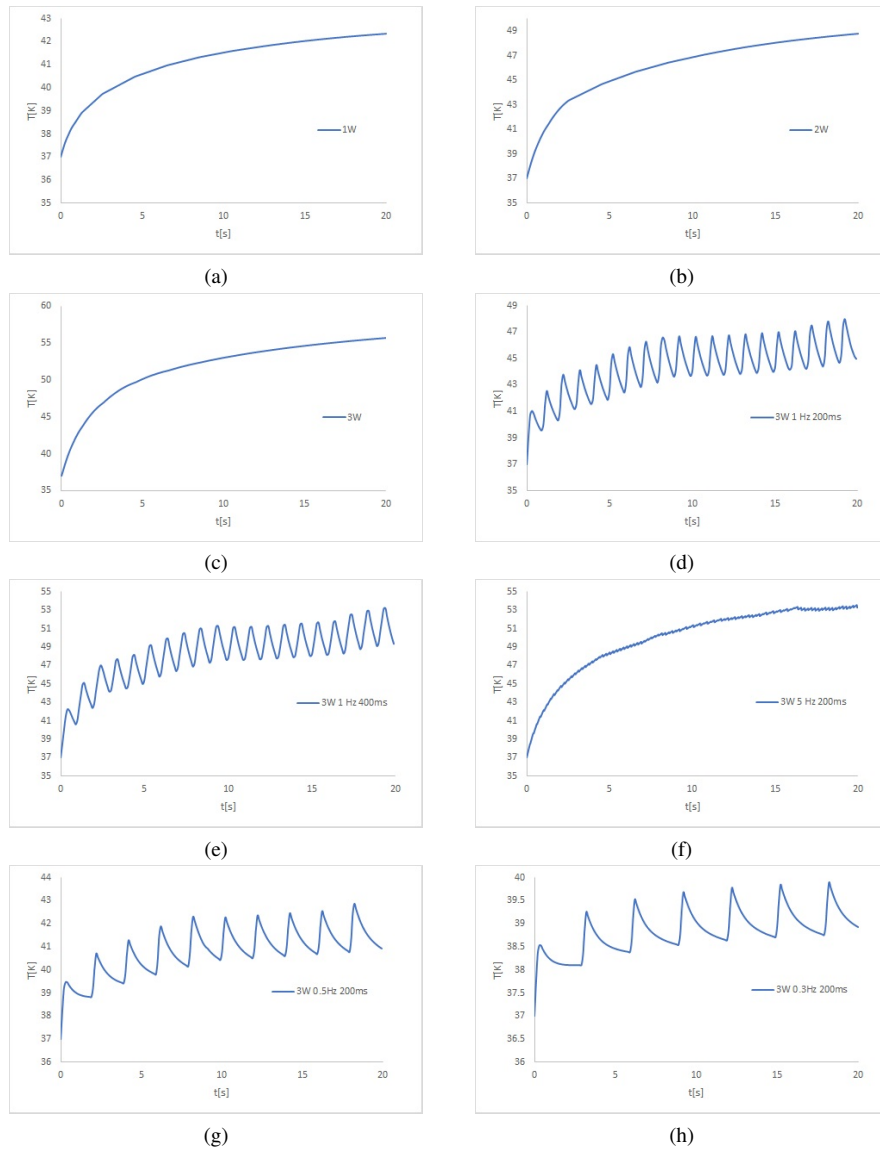


Figura 19: Perfiles de temperatura de los resultados computacionales para los distintos tipos de irradiación láser. De (a)-(h) se muestran los resultados para $I_1 - I_8$.

Como segundo objetivo, el Estudio II trata de reproducir computacionalmente los resultados experimentales obtenidos en esta configuración. Al reproducir satisfactoriamente estos resultados, se tiene una segunda confirmación de que los parámetros físicos de la WttB, obtenidos de forma numérica por técnicas de optimización en el Estudio I, son correctos. Además, al validar el modelo propuesto en el Estudio II se puede utilizar como base para el Estudio III, sobre la cual realizar modificaciones.

Con respecto a la comparación entre resultados experimentales y resultados computacionales (Tabla 7) se observa que en general los resultados computacionales se aproximan muy bien a las mediciones experimentales. En concreto, para las fuentes de irradiación constantes I_1, I_2, I_3 ; la discrepancia entre los resultados apenas supera el 1%. Para las fuentes de irradiación pulsantes I_4, I_5, I_6, I_7, I_8 los resultados también son aceptables, aunque las discrepancias son un poco mayores. En I_7 y I_8 esto se explica porque el ΔT es pequeño y por tanto pequeñas diferencias pueden producir discrepancias porcentuales más elevadas, aunque apenas sobrepasan el 5%.

I_4 es el único caso donde la discrepancia alcanza un valor porcentual superior al 10%. Desde el punto de vista de los cálculos numéricos en la resolución computacional, esto puede deberse a una serie de factores como pueden ser errores de redondeo, problemas con el mallado del modelo, un tamaño de paso temporal demasiado elevado o efectos de borde. Sin embargo, como el resto de los resultados son muy satisfactorios y han seguido el mismo tipo de procedimiento de resolución numérica, se considera este caso como un resultado anómalo, tomando el procedimiento como correcto.

4.8. Conclusiones

Los resultados computacionales de Estudio II se corresponden satisfactoriamente con las mediciones experimentales, validando de esta forma el modelo y permitiendo emplearlo como base para el Estudio III.

Los resultados del calentamiento de las capas de bacterias y agar son útiles para comprender de forma cualitativa el proceso de transferencia de calor en las capas inferiores a la WttB, y se pueden utilizar para diseñar las modificaciones pertinentes para resolver los problemas que se presentan en el mismo.

La comparación entre distintas fuentes de irradiación láser, con variaciones en la potencia y la duración y frecuencia de los pulsos, permite estudiar el comportamiento del modelo y seleccionar el tipo de fuente láser más favorable en función del proceso al que se quiera someter al implante de la WttB, ya sea para el control de la población de bacterias, para procesos quirúrgicos o para otras aplicaciones.

5. Estudio III: Ventana Cerebral con Nanopartículas, Bacterias y Agar

5.1. Descripción, motivación y objetivos

El Estudio III consiste la irradiación láser sobre un disco con cuatro capas: la WttB, una fina capa de nanopartículas, una capa de bacterias y una capa de agar. La motivación de añadir una fina capa de nanopartículas fijada a la base de la WttB viene de la interpretación de los resultados obtenidos en los Estudios I y II.

En el Estudio I se llega a la conclusión de que el parámetro físico que más relevancia tiene a la hora de modificar el perfil de temperaturas en la WttB es el coeficiente de absorción α . En el Estudio II se observa que el principal problema para el procedimiento de control de la población de bacterias por efectos térmicos es que, si bien se llega al ΔT objetivo en la capa de bacterias, la temperatura que se alcanza en la capa de agar que representa el tejido cerebral es excesivamente elevada, y esto produce destrucción celular.

El objetivo del Estudio III es conseguir ΔT más localizados, de forma que se controle la población de bacterias sin destruir tejido cerebral. Un método para resolver este problema es añadir un material a la WttB que mejore sus propiedades fototérmicas, en concreto aumentando el coeficiente de absorción. De esta forma, se pretende conseguir que la gran mayoría de la energía de la fuente láser sea absorbida por las capas de WttB y el nuevo material.

Por lo tanto, con esta configuración, sería posible reducir notablemente el efecto del término de la fuente de calor para las capas de bacterias y agar en la ecuación del calor, y el calentamiento de estas capas inferiores se produciría por conducción con respecto a las capas superiores. Así, se espera reducir las temperaturas alcanzadas en la capa de agar, manteniendo el ΔT objetivo en la capa de bacterias.

El material que se ha seleccionado para conseguir estos efectos son las nanopartículas de cobre [36]. Este material tiene las ventajas de mantener las buenas propiedades biomédicas de la WttB y de aportar al modelo una capa con un muy elevado coeficiente de absorción, debido a los efectos de una propiedad de las nanopartículas conocida como resonancia plasmónica de superficie. Esta propiedad, así como el resto de propiedades físicas de las nanopartículas, se explicarán en los siguientes apartados.

Cabe destacar que este estudio se trata un modelo preliminar pendiente de futura verificación experimental. Los resultados computacionales obtenidos en este estudio se comparan con los resultados del Estudio II (que vienen respaldados por medidas experimentales) con el objetivo de determinar la viabilidad del modelo antes de iniciar la experimentación. Debido a estas condiciones, el Estudio III requiere de una formulación teórica para predecir valores no medidos experimentalmente, así como una serie de hipótesis más extensa que en los estudios anteriores.

5.2. Propiedades de las nanopartículas. Descripción teórica.

Para poder aplicar las ecuaciones de gobierno, se deben conocer las propiedades de densidad, calor específico, conductividad térmica y coeficiente de absorción de cada uno de los materiales que componen el modelo. Los valores de estas propiedades pueden obtenerse por mediciones experimentales, de forma computacional (Estudio I) o mediante cálculos teóricos para el caso de materiales novedosos que no han sido objeto todavía de investigación experimental exhaustiva.

El último caso corresponde con la fina capa de nanopartículas de cobre que propone en el Estudio III. Estas nanopartículas presentan propiedades muy características, que difieren de aquellas que tendría el mismo material a escala macroscópica, y que pueden explicarse y predecirse de forma teórica. Es por ello que en subapartados siguientes se desarrollarán las ideas necesarias para formular las ecuaciones que permiten obtener los valores teóricos de estas propiedades.

5.2.1. Calor específico

El calor específico es una propiedad de la materia en estado sólido o líquido. Se define como la cantidad de calor necesario para que una unidad de masa incremente su temperatura en un grado.

En el caso de la materia en una escala macroscópica, el calor específico de un material es únicamente función de la temperatura de dicho material. Sin embargo, se ha demostrado experimentalmente que el calor específico de las nanopartículas difiere del calor específico macroscópico [28], debido a los efectos de los átomos de superficie [29].

Los átomos de un material pueden clasificarse como átomos de superficie, siendo estos los átomos correspondientes al borde exterior del material; o átomos interiores, siendo estos los átomos envueltos por los átomos de superficie. En un material macroscópico, la capa de átomos de superficie es despreciable respecto a los átomos interiores. Sin embargo, para una capa fina de nanopartículas, los átomos de superficie constituyen un porcentaje significativo del total de los átomos del material.

Esta clasificación de los átomos es relevante debido a que la amplitud de vibración de los átomos de superficie es mayor que la de los átomos interiores, mientras que la frecuencia de vibración de los átomos de superficie es menor que la de los átomos interiores. Estas propiedades pueden ser determinadas de forma teórica mediante la temperatura de Debye [30].

Debido a las propiedades de vibración de los átomos de superficie, estos aumentan el calor específico del material. Por lo tanto, cuanto menor sea el tamaño de las nanopartículas, mayor será el porcentaje de átomos de superficie, y mayor el calor específico respecto al caso macroscópico [31].

Según se desarrolla en [29], se puede modelizar el calor específico a volumen cons-

tante de las nanopartículas, c_{nv} , como

$$c_{nv} = 9R \left(\frac{T}{\theta_{nD}} \right)^3 \int_0^{\theta_{nD}/T} \frac{x^4 e^x}{(e^x - 1)^2} dx \quad (26)$$

donde T es la temperatura, R la constante universal de los gases y θ_{nD} la temperatura de Debye de las nanopartículas.

Así mismo, la relación entre el calor específico a presión constante de las nanopartículas c_{np} y el calor específico a volumen constante c_{nv} , para las nanopartículas, se describe con la siguiente ecuación

$$c_{np} = c_{nv} + \frac{3RA_0T}{T_{nm}} c_{nv} \quad (27)$$

donde T_{nm} es la temperatura de fusión de las nanopartículas y A_0 una constante.

Finalmente, comparando estas ecuaciones con las medidas experimentales mostradas en [29], se obtiene una ecuación de ajuste experimental que describe la relación entre calor específico a presión constante de las nanopartículas c_{np} y del material a escala macroscópica c_{bp}

$$c_{np} = c_{bp} \left(1 - K \frac{d}{D} \right) \quad (28)$$

donde $K = -0.5$ es una constante de ajuste experimental, D es el diámetro de las nanopartículas y d el diámetro atómico.

Para el caso de estudio de este trabajo, el diámetro de las nanopartículas es de 20 nm. Tal y como muestra la Figura 20, para nanopartículas de este tamaño, la diferencia entre el calor específico de las nanopartículas y del material macroscópico es inferior al 1%. En consecuencia, se asumirá esta discrepancia dentro de los márgenes de error asumibles y se tomará el valor macroscópico del calor específico.

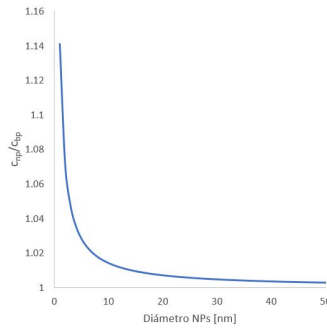


Figura 20: Comparación entre el calor específico de las nanopartículas de cobre respecto al calor específico del material a escala macroscópica, en función del diámetro de las nanopartículas.

5.2.2. Conductividad térmica

La conductividad térmica es una propiedad física de los materiales que determina la capacidad de transmitir calor por conducción.

La conductividad térmica en metales es debida principalmente al transporte de energía por parte de electrones libres. Según la Ley Wiedemann-Franz, esta conductividad es proporcional a la resistividad eléctrica, e inversamente proporcional a la temperatura. Para metales puros, la resistividad eléctrica es inversamente proporcional a la temperatura, y por tanto la conductividad térmica es constante.

En el caso de las nanopartículas, según [29, 32, 33], la conductividad térmica de estas, k_n puede calcularse utilizando la siguiente ecuación

$$k_n = \frac{k_b(1 - \delta \frac{4f_0d}{\eta D})^{1/2}}{1 + \frac{R_k}{D}k_b(1 - \delta \frac{4f_0d}{\eta D})^{1/2}} \quad (29)$$

donde

- k_b es la conductividad térmica del material macroscópico.
- D es el diámetro de la nanopartícula.
- d es el diámetro de los átomos del material.
- δ es el factor de relajamiento. Este factor es el ratio entre el número de enlaces colgantes y el número de enlaces totales de los átomos de superficie, siendo los enlaces colgantes valencias insatisfechas. El factor de relajamiento es adimensional y cumple $\delta \in (0, 1)$.
- f_0 es el factor de forma. Este factor es la fracción entre el área de una nanopartícula no esférica respecto a una esférica, teniendo ambas el mismo volumen. El factor de forma es adimensional y cumple $f_0 \geq 1$, siendo 1 para partículas esféricas.
- η es el factor de empaquetamiento. Este factor es la fracción del volumen ocupada por las partículas en una estructura cristalina. El factor de empaquetamiento es adimensional y cumple para partículas esféricas $\eta = 0.68$.
- R_k es la resistencia de Kapitza [34,35] o resistencia térmica interferencial, y tiene en cuenta los efectos de los átomos de superficie en la conductividad térmica.

Esta ecuación puede simplificarse introduciendo la hipótesis de se trabaja con nanopartículas esféricas. Considerando también que el diámetro de las nanopartículas es de 20 nm y el diámetro de los átomos de cobre es de 0.2822 nm [37], la ecuación anterior se puede aproximar de la siguiente manera

$$k_n \simeq \frac{k_b}{1 + \frac{R_k}{D}k_b} \quad (30)$$

donde para cualquier valor de δ , la ecuación aproximada difiere en menos del 0.1 % con respecto a la ecuación sin aproximar.

A partir de la ecuación (30), se puede representar en la Figura 21 la variación de k_n con el diámetro de las nanopartículas, donde se ha tomado que la conductividad térmica del cobre $k_b = 385 \text{ W/(m/K)}$ [37] y la resistencia de Kapitza $R_k = 0.3 \cdot 10^{-9} \text{ (m}^2\text{K)/W}$. Se puede observar cómo conforme aumenta el tamaño, la conductividad térmica se aproxima a su valor macroscópico.

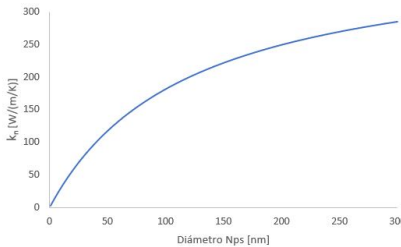


Figura 21: Conductividad térmica de las nanopartículas de cobre en función del diámetro.

5.2.3. Densidad

La densidad es una propiedad física que indica la cantidad de masa por unidad de volumen para una sustancia determinada.

En el caso de las nanopartículas, se considera la densidad de las mismas igual a la densidad del material a escala macroscópica [37].

5.2.4. Coeficiente de Absorción y Resonancia Plasmónica de Superficie

■ Resonancia Plasmónica de Superficie.

En la física de la materia, se conoce como plasmones a las oscilaciones colectivas de electrones libres en metales. Dado que estas oscilaciones ocurren a una frecuencia bien definida, un plasmón puede ser clasificado como una excitación de una cuasipartícula bosónica, y corresponde con una oscilación cuántica de plasma [38].

De acuerdo con el modelo del líquido de Fermi, los plasmones pueden describirse como una nube negativamente cargada de electrones desplazada coherentemente de su posición de equilibrio alrededor de una red de iones positivamente cargados. Esta descripción permite apreciar la analogía de los plasmones con el estado de plasma de la materia.

Los plasmones pueden ser excitados mediante radiación electromagnética, como por ejemplo la radiación coherente de un láser [39–42]. Sin embargo, los

efectos de esta excitación se vuelven despreciables en materiales metálicos a escala macroscópica, ya que la excitación, presente en la superficie del metal, se dispersa en el interior de este.

En el caso de nanopartículas metálicas, con un tamaño suficientemente pequeño para que predominen los efectos de superficie, el campo electromagnético de la luz del láser incidente puede penetrar el metal y polarizar los electrones de conducción [43].

Si el tamaño de las nanopartículas es mucho menor que la longitud de onda de los fotones incidentes, la excitación no se propaga, obteniéndose de este modo lo que se conoce como plasmones de superficie localizados. La oscilación plasmónica resultante queda distribuida sobre todo el volumen de la nanopartícula.

Esto produce un desplazamiento coherente de los electrones respecto a la red de iones positivamente cargados del metal, lo cual provoca una fuerza recuperadora generada por la oposición de cargas (Figura 22). Por lo tanto, los plasmones en una nanopartícula pueden considerarse como un conjunto de osciladores armónicos, donde la nube de electrones oscila como un dipolo simple, en paralelo con la dirección del campo eléctrico de la radiación electromagnética incidente.

Cuando la frecuencia de los fotones de la luz incidente se corresponde con la frecuencia de resonancia del sistema descrito, los plasmones entran en resonancia, generándose picos de oscilación muy energéticos que se traducen en la absorción de gran parte de la intensidad de la luz incidente.

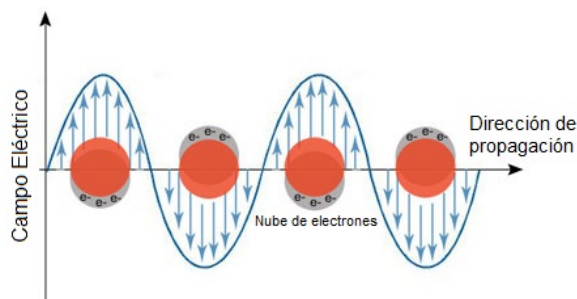


Figura 22: Resonancia plasmónica de superficie. Representación esquemática de la interacción entre el campo electromagnético incidente y la nube de electrones libres [44].

Este efecto se conoce como resonancia plasmónica de superficie, y desde un punto de vista óptico, da lugar a picos del coeficiente de absorción de las nanopartículas metálicas en torno a la frecuencia de resonancia característica de cada metal [38, 39, 41], como puede apreciarse de forma cualitativa en la Figura 23. En el caso de las nanopartículas de cobre, esta frecuencia es la correspondiente

a una longitud de onda de 580 nm [41,42].

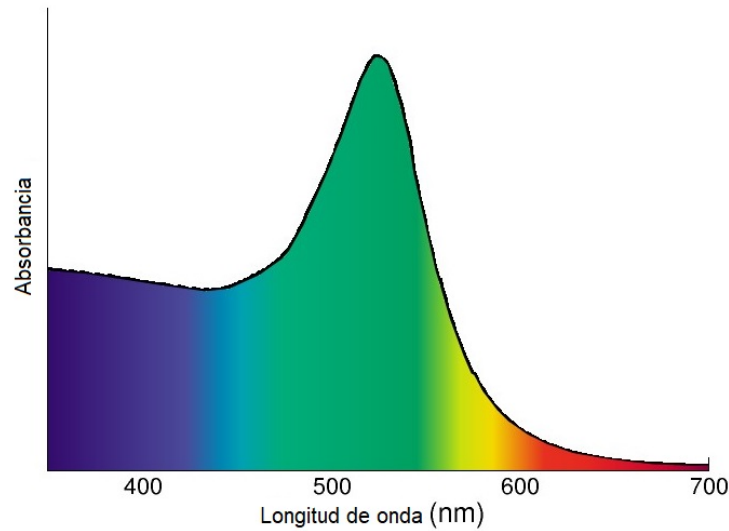


Figura 23: Representación cualitativa del valor de la absorbancia para nanopartículas metálicas, en función de la longitud de onda del campo magnético incidente [45].

En los modelos propuestos por este trabajo, debido al acoplamiento entre el problema óptico y el problema térmico, los incrementos en el coeficiente de absorción implican un incremento en el término de la fuente de calor externa en la ecuación del calor, lo cual induce incrementos de temperatura localizados en la capa de nanopartículas, un efecto que es deseable para el control de la población de bacterias por métodos térmicos.

■ Coeficiente de Absorción.

El coeficiente de absorción de un material puede determinarse experimentalmente [26] mediante mediciones del coeficiente de extinción o la Absorbancia. Estas mediciones se realizan empleando disoluciones de nanopartículas en líquidos con propiedades ópticas conocidas, contenidas en recipientes cuyas propiedades son también conocidas, como por ejemplo el cuarzo.

- El coeficiente de extinción ϵ es una medida de cuan fuertemente absorbe la luz un material, para una longitud de onda determinada de la luz incidente. Para el esquema experimental en el que se realizan las mediciones, el coeficiente de absorción está relacionado con el coeficiente de extinción por medio de la siguiente ecuación

$$\alpha = \frac{4\pi\varepsilon}{\lambda} \quad (31)$$

donde α es el coeficiente de absorción, ε es el coeficiente de extinción y λ la longitud de onda incidente.

- La absorbancia A se define como la cantidad de intensidad de luz que es absorbida por una muestra de disolución.

$$A = -\log_{10} \left(\frac{I}{I_0} \right) \quad (32)$$

Puede relacionarse con el coeficiente de extinción mediante la siguiente ecuación.

$$A = \varepsilon c_n L \quad (33)$$

Donde A es la absorbancia, c_n la concentración molar y L el camino óptico o distancia que recorre la luz a través de la disolución.

Se puede obtener el valor del coeficiente de absorción combinando la ecuación (32) de definición de la Absorbancia con la solución de la ecuación de Beer-Lambert (3) para una fuente de intensidad uniforme I_0

$$I = I_0 e^{-\alpha z} \quad (34)$$

Obteniéndose el siguiente resultado

$$\alpha = 2,303 \frac{A}{L} \quad (35)$$

A partir de estas ecuaciones, y utilizando las mediciones experimentales empleadas para determinar la relación entre la absorbancia y la temperatura presentadas en [42], así como mediciones del coeficiente de extinción y la absorbancia para distintos diámetros de nanopartículas [41]; se puede obtener una expresión de $\alpha(T)$, para irradiaciones a la frecuencia característica del cobre correspondiente a una longitud de onda de 580 nm, con una dependencia lineal con la temperatura ($R^2 = 0.975$), para nanopartículas de cobre de 20 nm

$$\alpha(T) = 2.61 \cdot 10^7 + 5655.6 \cdot T \quad (36)$$

Para obtener esta ecuación se ha tomado la hipótesis de que el tipo de dependencia del coeficiente de absorción de las nanopartículas con la temperatura no varía significativamente para distintos diámetros. Así mismo, para utilizar esta expresión del coeficiente de absorción en la capa de nanopartículas, se toma la hipótesis de que se puede extender el valor del coeficiente de absorción de una nanopartícula a un conjunto de nanopartículas, y no se consideran fenómenos de dispersión.

Se puede observar en la ecuación (36) que el coeficiente de absorción de las nanopartículas es muy superior al de los otros materiales (comparar los valores de las Tablas 9, 10 y 11). Este valor tan elevado del coeficiente de absorción permite que una capa muy fina de nanopartículas tenga un efecto muy significativo en la absorción de la irradiación láser. En concreto, para tener un orden de magnitud, resolviendo la ecuación de Beer-Lambert (3) para el espesor de 100 nm que se toma en este estudio, se obtiene que la capa de nanopartículas absorbe más del 90 % de la irradiación que incide sobre ella.

5.3. Hipótesis

En este apartado se recopilarán las hipótesis y simplificaciones tomadas para las propiedades de las nanopartículas, así como el resto de las hipótesis empleadas para la resolución computacional del modelo.

- Se utilizarán los valores de los parámetros fototérmicos para el material de la WttB obtenidos en el Estudio I.
- Se considerará que el material de la WttB, la capa de nanopartículas, la capa de bacterias y la capa de agar es homogéneo e isótropo.
- Debido a resultados experimentales previos, se despreciará cualquier efecto de dispersión de la luz tanto en el material de la WttB como en los materiales de la capa de bacterias y de agar [22, 24] propias de un sistema óptico multicapa.
- Como la magnitud de los fenómenos de absorción es muy superior a cualquier otro efecto óptico, no se tendrán en cuenta efectos de dispersión ni de reflexión en la capa de nanopartículas.
- Debido a resultados experimentales previos, se despreciará la reflexión en las interfases de la capa de bacterias con la capa de agar.
- Debido al método previsto de obtención de las nanopartículas para la verificación experimental de este modelo, se asumirán nanopartículas esféricas con un diámetro de 20 nm. Así mismo, se tomará un espesor uniforme de la capa de nanopartículas de 100 nm.
- Se asumirá que el tipo de dependencia del coeficiente de absorción de las nanopartículas con la temperatura no varía significativamente para distintos diámetros.
- Se considera que se puede extender el valor del coeficiente de absorción de una nanopartícula a un conjunto de nanopartículas.

5.4. Geometría

La geometría del Estudio III consiste en un disco de cuatro capas conformadas por la WttB, nanopartículas de cobre, bacterias y agar. Se toma por tanto un sistema de coordenadas cilíndrico con variables (r, ϕ, z) . Debido a la simetría axial del modelo, no habrá ninguna dependencia con ϕ .

Se define D1 como el volumen correspondiente a la capa de WttB, D2 a la capa de nanopartículas, D3 a la capa de bacterias y D4 a la capa de agar. En cada capa se emplean las propiedades físicas del material correspondiente en las ecuaciones de gobierno.

Así mismo, se distingue el volumen A que representa la zona en la que incide la irradiación del láser, y B que representa el resto del volumen del modelo. En A se aplica tanto la ecuación del calor como la ecuación de Beer-Lambert, mientras que en B se aplica sólo la ecuación del calor. Por lo tanto, se divide el esquema del Estudio III en ocho dominios: D1A, D1B, D2A, D2B, D3A, D3B, D4A, D4B. Ver Figura 24.

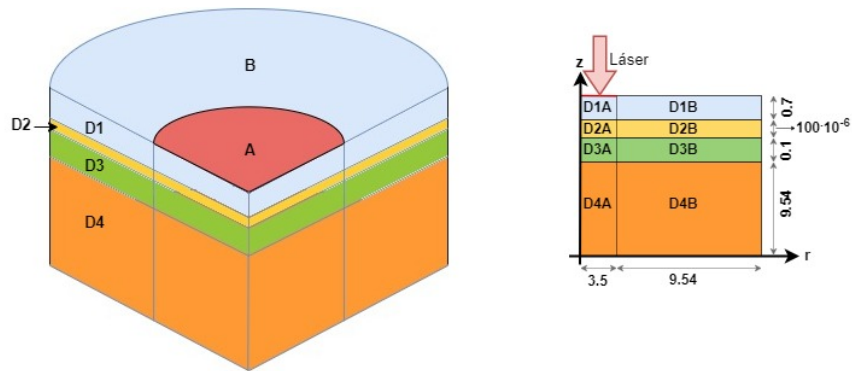


Figura 24: Esquema de la representación geométrica del Estudio III, donde D1 corresponde a la capa de WttB, D2 a la capa de nanopartículas de cobre, D3 a la capa de bacterias, D4 a la capa de agar, A volumen irradiado, B volumen sin irradiar. (Dimensiones en milímetros y esquemas representados sin escala).

Las superficies que delimitan los dominios del Estudio III, que se emplearán en la definición de las condiciones de contorno del problema, se definen de la misma forma que en el Estudio II.

Se denomina cada superficie como S_{mij} , donde $m = a, b$ representa si la superficie delimita exteriormente el dominio de incidencia del láser (a) o el dominio de no incidencia (b); $i = 1, 2, 3, 4$ representa si se trata de la superficie superior (1), lateral (2) o inferior (3) del dominio; y $j = 1, 2, 3, 4$ representa si es la capa de WttB (1), nanopartículas (2) bacterias (3) o agar (4).

Así mismo, cada superficie está definida por su correspondiente vector unitario per-

pendicular a esta. Estos vectores unitarios se denominan \mathbf{n}_{mij} , siguiendo los subíndices las mismas normas de nomenclatura que los subíndices de las superficies. Ver Figura 25 para una representación gráfica de la nomenclatura de las superficies y los vectores unitarios.

Para mayor claridad en la nomenclatura empleada puede revisarse el ejemplo planteado en la Figura 13 del Estudio II.

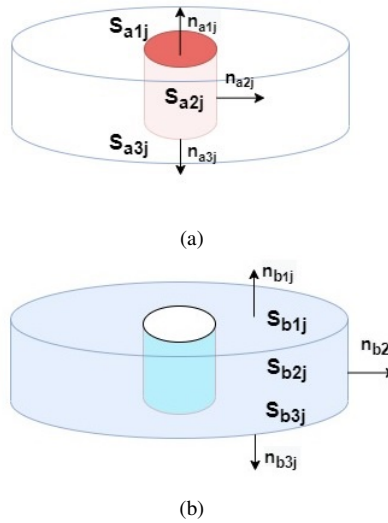


Figura 25: Esquema de las superficies de contorno correspondientes a los dominios del Estudio II, donde (a) representa las superficies correspondientes al dominio de la zona de incidencia del láser y (b) las superficies del dominio exterior al láser. $j = 1, 2, 3, 4$ corresponde a la capa 1 de WttB, la capa 2 de nanopartículas, la capa 3 de bacterias y la capa 4 de agar. Cada superficie está definida mediante su correspondiente vector unitario.

5.5. Condiciones iniciales y de contorno

- Problema térmico (A y B).

En las superficies S_{a11} y S_{b11} (es decir, la superficie superior de la ventana), se aplica como condición de contorno la ecuación de transmisión de calor por convección no forzada (o convección natural) debido al contacto de estas con el aire a temperatura ambiente

$$\mathbf{n}_{m11} \cdot \mathbf{q} = h(T_a - T), \quad m = a, b \quad (37)$$

donde \mathbf{q} es el flujo de calor por unidad de área que atraviesa una superficie, \mathbf{n} el vector unitario normal a dicha superficie, h es el coeficiente de convección, T_a la

temperatura ambiente y T la temperatura del material.

En los bordes del disco en b se tomará la condición de aislamiento térmico. La condición de contorno será la misma para S_{b21} , S_{b22} , S_{b23} y S_{b24} .

$$\mathbf{n}_{b2j} \cdot \mathbf{q} = 0, \quad j = 1, 2, 3, 4. \quad (38)$$

En la superficie inferior del disco, correspondiente con la superficies inferiores de la capa de agar S_{a34} y S_{b34} , se toma la condición de contorno de temperatura constante con la temperatura promedio del cuerpo humano de $T_c = 37^\circ C$. Así mismo, se toma como temperatura inicial en todo el modelo $T_0 = 37^\circ C$.

■ Problema Óptico (A).

Se tomarán las fuentes láser con perfil de intensidades gaussiano, de tal forma que el máximo de la intensidad se encuentra en el eje de simetría de la fuente láser. Así mismo, se considera que el eje de simetría de la fuente láser está alineado con el eje de simetría del modelo, de tal forma que la incidencia es perpendicular y centrada en el disco.

En la superficie superior del dominio del láser S_{a11} se toma como condición de contorno la intensidad incidente en la WttB (que variará para cada caso según las tres potencias distintas de la fuente láser. Ver Tabla 8), teniendo en cuenta el índice de reflexión R de la misma.

$$I(0, r, t) = I_{0i}(1 - R)e^{-r^2}, \quad i = 1, 2, 3 \quad (39)$$

En la superficie frontera entre A y B que puede describirse como $r = 3.5$ se toma condición de flujo nulo. Esta condición será la misma para todas las superficies S_{a21} , S_{a22} , S_{a23} y S_{a24}

$$\mathbf{n}_{a2j} \cdot \mathbf{I} = 0, \quad j = 1, 2, 3, 4. \quad (40)$$

Se tomará como condición inicial que en tiempo $t = 0$ el láser está apagado y por tanto la intensidad que emite es nula.

$$I(z, r, 0) = 0 \quad (41)$$

Por último, se considerarán tres casos de irradiación láser, con distintas intensidades y modulación por pulsos, descritos por la función de Heaviside en la ecuación (10). Estas fuentes láser están fijadas a una longitud de onda de 580 nm, debido a que esta es la longitud de onda a la que se producen los efectos de la resonancia plasmónica de superficie en las nanopartículas de cobre con un diámetro de 20 nm consideradas en este estudio.

- I_1 : Láser de 1 W. Consiste en un único pulso láser de 20 segundos con una potencia de 1 W.

$$I_1(t) = I_{01}(1 - R)e^{-r^2} \cdot (H(t) - H(t - 20)) \quad (42)$$

- I_2 : Láser de 2 W. Consiste en un único pulso láser de 20 segundos con una potencia de 2 W.

$$I_2(t) = I_{02}(1 - R)e^{-r^2} \cdot (H(t) - H(t - 20)) \quad (43)$$

- I_3 : Láser de 3 W. Consiste en un único pulso láser de 20 segundos con una potencia de 3 W.

$$I_3(t) = I_{03}(1 - R)e^{-r^2} \cdot (H(t) - H(t - 20)) \quad (44)$$

Tabla 8: Tabla con las propiedades de la fuente láser [22].

Parámetro	Símbolo	Valor
Intensidad nominal del láser de 1 W [W/cm ²]	I_{01}	2.6
Intensidad nominal del láser de 2 W [W/cm ²]	I_{02}	5.2
Intensidad nominal del láser de 3 W [W/cm ²]	I_{03}	7.8

5.6. Características de los materiales

Los valores de los parámetros de la WttB (Tabla 9) coinciden con los tomados para los Estudios I y II, mientras que los parámetros de la capa de bacterias y agar (Tabla 10) coinciden con los del Estudio II.

Tabla 9: Tabla con las propiedades de la WttB [24].

Parámetro	Símbolo	Valor
Temperatura inicial [°C]	T_0	37
Temperatura ambiente [°C]	T_a	23
Conductividad térmica [W/m·K]	k	2.13
Densidad [kg/m ³]	ρ	6042
Calor específico [J/kg·K]	c	427
Coefficiente de convección [W/m ² ·K]	h	11
Coefficiente de absorción [m ⁻¹]	α	$-3.851 \cdot 10^3 + 14.54 \cdot T$
Índice de reflexión [%]	R	0.19

Tabla 10: Tabla con las propiedades de la capa de bacterias y la capa de agar [22].

Parámetro	Símbolo	Valor
Temperatura inicial [°C]	T_0	37
Temperatura constante [°C]	T_c	37
Conductividad térmica [W/m·K]	k	0.6
Densidad [kg/m ³]	ρ	4182
Calor específico [J/kg·K]	c	998
Coefficiente de absorción [m ⁻¹]	α	2

Con respecto a las propiedades físicas de las nanopartículas de cobre (Tabla 11), se calculan a partir de las ecuaciones descritas en el apartado 5.2 "Propiedades de las nanopartículas. Descripción teórica".

Para el calor específico, c , se tomará el valor del cobre a escala macroscópica [37], de acuerdo con la ecuación (28) y la Figura 20. La conductividad térmica, k , se calcula de acuerdo a la ecuación (30) y la Figura 21 [29], a partir de la conductividad térmica del cobre a escala macroscópica, que es de 385 W/m·K [37]. Así mismo, se toma la densidad, ρ , del cobre a escala macroscópica [37]. Por último, para el coeficiente de absorción α se toma la ecuación de ajuste lineal en función de la temperatura ecuación (36), para nanopartículas de cobre de 20 nm y longitud de onda de la irradiación láser incidente de 580 nm.

Tabla 11: Tabla con las propiedades de la capa de nanopartículas.

Parámetro	Símbolo	Valor
Temperatura inicial [°C]	T_0	37
Conductividad térmica [W/m·K]	k	56.8
Densidad [kg/m ³]	ρ	8966
Calor específico [J/kg·K]	c	0.385
Coefficiente de absorción [m ⁻¹]	α	$2.61 \cdot 10^7 + 5655.6 \cdot T$

5.7. Resolución Computacional

La Figura 26 representa la modulación de la intensidad de los pulsos láser empleados en los tres casos contemplados en el Estudio III; I_1, I_2, I_3 .

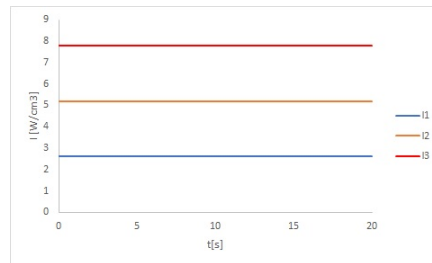


Figura 26: Modulación de la fuente láser para los 3 casos del Estudio III.

La Figura 27 muestra la formulación introducida en Comsol Multiphysics para los pulsos. La función $flc2hs$ aproxima la función de Heaviside, cuyas particularidades para su caracterización computacional se han explicado en el apartado 3.5 del Estudio I.

Expresión:
 Argumentos:

Figura 27: Formulación de los pulsos en Comsol Multiphysics para I_1, I_2, I_3 .

La Figura 28 representa el mallado del modelo del Estudio III, de acuerdo a su geometría y a las ecuaciones de gobierno. Cabe destacar la acumulación de puntos en torno a la capa de nanopartículas, que debido a su espesor varios ordenes de magnitud inferior al resto de medidas del modelo, constituye una zona crítica para la resolución computacional.

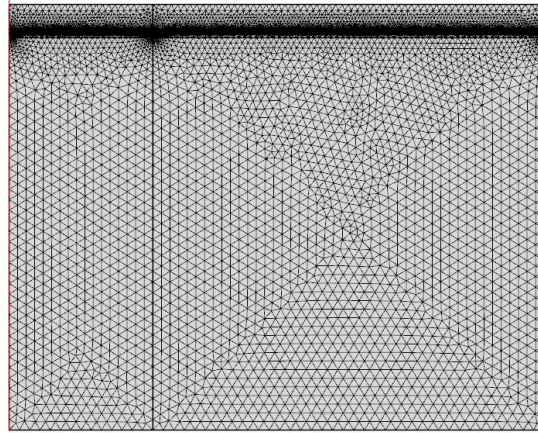


Figura 28: Mallado del Modelo III, siendo el corte del disco con cuatro capas y simetría axial.

5.8. Resultados

En la Figura 29 se muestran los perfiles de temperaturas en función del tiempo, para los 20 segundos de exposición a las fuentes de irradiación láser (I_i , $i = 1, 2, 3$). Se representan los puntos centrales de la superficie superior de la WttB (S_{a11}) y las superficies superior e inferior de la capa de bacterias (S_{a31}, S_{a33}) respectivamente. Se escogen estos puntos porque son los que corresponden a la temperatura máxima alcanzada en estas superficies.

En la Tabla 12 se muestran los resultados de los ΔT en la capa de bacterias, obtenidos computacionalmente para la resolución numérica del Estudio III. Estos ΔT se calculan como la diferencia entre la temperatura inicial de $37^\circ C$ y la temperatura final tras los 20 segundos de exposición a la fuente láser, que corresponden al último punto de la Figura 29 para cada (I_1, I_2, I_3).

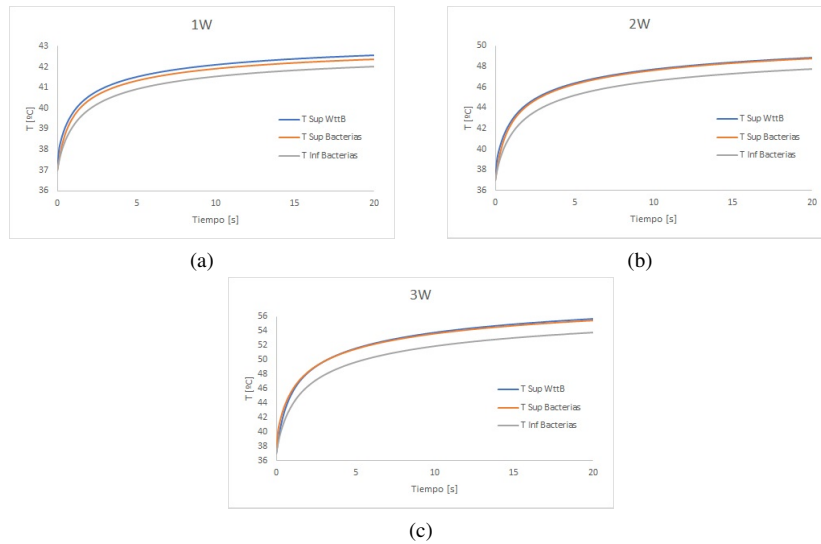


Figura 29: Perfiles de temperatura de los resultados computacionales para la superficie superior de la WttB y la superficie superior e inferior de la capa de bacterias. (a) representa los resultados para I_1 (1 W), (b) para I_2 (2 W) y (c) para I_3 (3 W).

Tabla 12: Tabla con los resultados computacionales ΔT para cada potencia de irradiación. Temperatura medida en el centro de la superficie superior de la capa de bacterias a los 20 segundos.

	ΔT Superior Bacterias	ΔT Inferior Bacterias
I_1 : 1 W	5.38	5.03
I_2 : 2 W	11.77	10.78
I_3 : 3 W	18.42	16.82

La Figura 30 representa la distribución de temperaturas en dos dimensiones para un corte en simetría axial del disco con cuatro capas del Estudio III. En esta Figura, se comparan las distribuciones de temperatura que se obtienen a partir de la irradiación las fuentes láser I_2 (2 W) y I_3 (3 W), para los Estudios II y III. Así mismo, también se representa la isoterma para $\Delta T = 10\text{ }^\circ\text{C}$, de forma que se puede identificar la penetración de este ΔT en la capa de agar para cada caso de estudio.

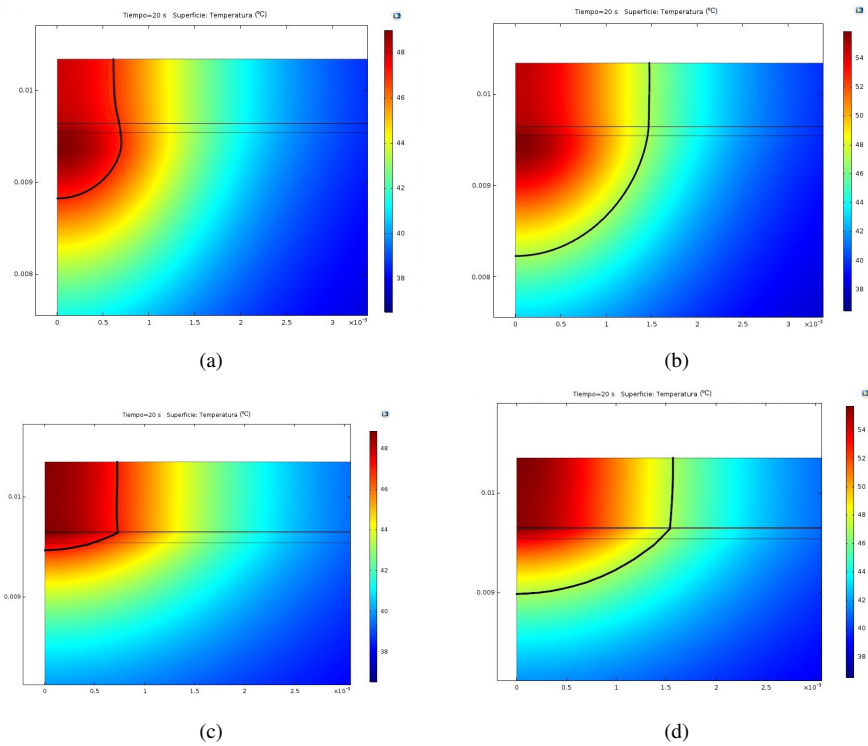


Figura 30: Comparación entre la isoterma de $\Delta T = 10\text{ }^{\circ}\text{C}$ de los Estudios II y III a los 20 segundos. Dimensiones en mm , temperaturas en $^{\circ}\text{C}$. (a) y (b) representan los resultados del Estudio II para 2 W y 3 W respectivamente. (c) y (d) representan los resultados del Estudio III para 2 W y 3 W.

La Tabla 13 muestra los valores numéricos para la longitud de penetración máxima L_{pm} del $\Delta T = 10\text{ }^{\circ}\text{C}$ en la capa de agar. Estos valores, medidos en el eje de simetría, $r = 0$, ya que es en este eje donde se alcanzan las temperaturas máximas, se obtienen como la distancia en milímetros entre la superficie inferior de la capa de bacterias S_{d33} y la curva de la isoterma.

Tabla 13: Tabla comparativa de la penetración de la isoterma $\Delta T = 10\text{ }^{\circ}\text{C}$ en la capa de agar para el Estudio II y el Estudio III a los 20 segundos. Longitud de penetración máxima L_{pm} medida en el eje de simetría.

	Estudio II L_{pm} [mm]	Estudio III L_{pm} [mm]
I_2 : 2 W	0.71	0.07
I_3 : 3 W	1.31	0.56

5.9. Discusión.

Los resultados del Estudio III deben aportar información sobre la viabilidad de emplear una fina capa de nanopartículas junto con la WttB para el control de la población de bacterias por efectos térmicos. Para ello se debe comprobar que este modelo cumple con los objetivos fijados de ΔT y que mejora el comportamiento del Estudio II de cara a los incrementos de temperatura excesivos en la capa de agar.

Los primeros resultados presentados son los de la Figura 29. En esta Figura se muestra la evolución de los perfiles de temperatura respecto al tiempo en la superficie superior de la WttB y las superficies superior e inferior de la capa de bacterias, para las irradiaciones láser I_1, I_2, I_3 . Se emplean estas irradiaciones porque son las que dan los mejores resultados computacionales en comparación con las medidas experimentales, para el Estudio II. Además, son los casos menos conflictivos de irradiación láser, y los más simples a la hora de comparar e interpretar los resultados entre los Estudios II y III.

Se puede comparar las temperatura en la capa superior de la WttB del Estudio III con las temperaturas alcanzadas en la Figura 19 del Estudio II, para las mismas I_i . Las temperaturas son muy similares, lo cual sirve como método de verificación, ya que la fina capa de nanopartículas debe variar el perfil de temperaturas en las capas inferiores, pero su efecto en la superficie superior del modelo debe ser mínimo.

Con respecto a las temperaturas en las superficies superior e inferior de la capa de bacterias, se puede observar su evolución en la Figura 29, alcanzándose el máximo en el tiempo de 20 segundos. Los valores numéricos detallados se muestran en la Tabla 12. De esta forma, se comprueba que para I_2, I_3 el ΔT alcanzado supera los $10\text{ }^\circ\text{C}$ (el valor objetivo para el control de la población de bacterias), tanto en el punto superior como inferior, y por continuidad en todos los puntos intermedios. Sin embargo, I_1 no alcanza el ΔT objetivo, y por lo tanto no se obtienen más resultados para esta condición de irradiación.

Para I_2, I_3 ; en la Figura 30 se comparan las curvas de la isoterma para $\Delta T = 10\text{ }^\circ\text{C}$ que se obtienen en el Estudio II y III. Se puede apreciar que la isoterma es más estrecha y profunda para el Estudio II, mientras que para el Estudio III es más ancha y menos profunda. Esto se debe tanto al efecto de la capa de nanopartículas como a las propiedades físicas de los otros materiales.

La capa de nanopartículas tiene un coeficiente de absorción α varios órdenes de magnitud superior al de los otros materiales del modelo. Esto hace que la gran mayoría de la energía aportada al sistema por la irradiación con la fuente láser no traspase esta capa, y se reparta entre la absorción de la WttB y de las nanopartículas. Además, debido a la poca masa que contiene la capa de nanopartículas (por el espesor tan fino que la caracteriza), así como el bajo valor del calor específico y el elevado valor de la conductividad térmica, la inercia térmica de la capa de nanopartículas es extremadamente

baja. De esta forma, a pesar de la gran cantidad de energía que está absorbiendo, no alcanza picos extremos de temperatura, ya que inmediatamente conduce este calor a otras capas.

Este calor transmitido por conducción fluye en mayor medida hacia la capa de WttB, que tiene un calor específico menor al de las capas de bacterias y agar, y una conductividad térmica mayor. La capa de WttB es sometida a calentamiento por absorción de calor debido a la fuente láser y transmisión de calor por conducción con la capa de nanopartículas. Este flujo de calor no provoca picos de temperatura en la superficie superior, ya que, del mismo modo que en los Estudios I y II, al alcanzar una determinada temperatura (que depende de la potencia del láser incidente), la condición de contorno de transmisión de calor por convección natural en la superficie iguala los efectos de calentamiento, y la temperatura alcanza un valor de equilibrio. Por lo tanto, el flujo de calor en la capa de WttB se distribuye hacia el lateral, aumentando las temperaturas en puntos más alejados del eje de simetría, y provocando en la Figura 30 que la curva isoterma sea más ancha que en el Estudio II.

Por otro lado, las capas de bacterias y agar, que reciben mucho menos calor por absorción de la fuente láser que en el Estudio II por el efecto de las nanopartículas, deben su incremento de temperatura a la conducción con la capa de nanopartículas y la capa de WttB. Sin embargo, las capas de bacterias y agar tienen una mayor inercia térmica con respecto a las capas de WttB y nanopartículas debido a sus propiedades de calor específico y conductividad térmica. Por lo tanto, el calor penetra en estas capas inferiores más lentamente, y produce incrementos menores de temperatura. Esto se observa en la Figura 30, ya que la profundidad de la isoterma es notablemente inferior a la que se aprecia en el Estudio II.

En la Tabla 13 se muestran los valores numéricos de la penetración de la isoterma de $\Delta T = 10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Para I_3 la penetración de la isoterma es 0.75 mm menor en el Estudio III respecto al Estudio II. Para I_2 la reducción es de 0.64 mm, y además se consigue que la penetración sea de tan solo 0.07 mm. Es importante recordar que la isoterma representa el valor límite establecido para la temperatura a partir del cual se produce destrucción celular. Debido al posicionamiento previsto del implante de la WttB (Figura 1) y a la naturaleza del tejido cerebral en esa zona, esta reducción en el tejido destruido es muy significativa.

5.10. Conclusiones

Los resultados del Estudio III son positivos de cara al procedimiento de control de la población de bacterias por métodos térmicos, empleando irradiación láser. Agregando a la WttB una capa de nanopartículas de cobre, y para las irradiaciones láser I_2, I_3 ; se alcanza en la capa de bacterias el $\Delta T > 10\text{ }^\circ\text{C}$ que se establece como objetivo para la inhibición de la reproducción de bacterias y la destrucción de las mismas.

Además, la capa de nanopartículas modifica los perfiles de temperatura de forma que el incremento de temperatura en la capa de agar, que representa el tejido cerebral, es menor que en el Estudio II, en el que no se utilizan nanopartículas. Este menor incremento de temperatura se traduce en una menor destrucción de tejido cerebral, minimizando los efectos negativos del procedimiento sin perder eficacia en el control de la población de bacterias.

Por lo tanto, a la espera de una verificación experimental de estos resultados, el modelo propuesto por el Estudio III cumple con los objetivos establecidos y se presenta como una solución prometedora al problema del crecimiento de bacterias en el implante de la WttB.

6. Conclusiones generales y trabajos futuros

Este trabajo abarca el estudio del comportamiento fototérmico de la WttB frente a la irradiación de distintas fuentes láser, desde un punto de vista computacional empleando el software de Comsol Multiphysics. Está secuenciado en tres casos de estudio, cada vez de mayor complejidad, donde se trabaja con modelos que permiten extraer resultados y conclusiones de interés para ser utilizados en los estudios siguientes.

El Estudio I consiste únicamente en la WttB. Se trata de un modelo sencillo que, apoyándose en mediciones experimentales, permite verificar las propiedades físicas, tanto ópticas como térmicas, del material de la WttB, el nc-YSZ. Los resultados obtenidos cumplen con este objetivo, ya que para los parámetros físicos obtenidos del proceso de optimización, los resultados computacionales que se ajustan a las mediciones experimentales. De esta forma, se tiene una base para los siguientes casos de estudio, donde se empleará la misma modelización de la capa de WttB que en el Estudio I.

El Estudio II consiste en la WttB, con una capa de bacterias y una capa de agar. El modelo permite realizar una primera aproximación al control de la población de bacterias por medios fototérmicos, simulando un caso real en el cual la WttB ha sido implantada en un paciente. Además, esta configuración también ha sido sometida a mediciones experimentales previas. De esta forma, al validar satisfactoriamente los resultados computacionales obtenidos comparándolos con las mediciones experimentales, se obtiene de este estudio una segunda verificación de las propiedades físicas del material de la WttB calculadas en el Estudio I, y un modelo robusto sobre el cual realizar modificaciones en el Estudio III.

El Estudio III consiste en la WttB, una fina capa de nanopartículas de cobre, una capa de bacterias y una capa de agar. La inclusión de las nanopartículas de cobre a la WttB viene motivada por el objetivo de obtener ΔT más localizados, de forma que sean lo suficientemente elevados en la capa de bacterias para un adecuado control de su población, pero no tan elevado en la capa de agar, que simula tejido cerebral, como para producir daños en el tejido. Una comparación entre los resultados del Estudio II y III permite concluir que la configuración del Estudio III permite mantener el ΔT objetivo en la capa de bacterias, mientras que reduce significativamente los incrementos de temperatura excesivos en la capa de agar. De esta forma, el Estudio III cumple con los objetivos propuestos y arroja resultados prometedores para la experimentación con el modelo propuesto.

Con respecto a trabajos futuros, es posible incrementar la complejidad del Estudio III, teniendo de esta forma configuraciones más realistas que se aproximen más a futuros esquemas experimentales. Entre estas modificaciones se incluyen la utilización de espesores no uniformes en la capa de nanopartículas, la consideración de una distribución estadística para los diámetros de estas y la consideración de los efectos ópticos de reflexión y dispersión.

Referencias

- [1] S.F. WANG, J. ZHANG, D.W. LUO, F. GU, D.Y. TANG, Z.L. DONG, G.E. TAN, W.X. QUE, T.S. ZHANG, S. LI, AND L.B. KONG, “Transparent ceramics: Processing, materials and applications,” *Progress in Solid State Chemistry*, 41(1-2), 20-54 (2013). <https://doi.org/10.1016/j.progsolidstchem.2012.12.002>
- [2] O. GUILLON, J. GONZALEZ-JULIAN, B. DARGATZ, T. KESSEL, G. SCHIERNING, J. RÄTHEL, AND M. HERRMANN, “Field-assisted sintering technology/spark plasma sintering: mechanisms, materials, and technology developments”, *Advanced Engineering Materials*, 16(7), 830-849 (2014). <https://doi.org/10.1002/adem.201300409>
- [3] K. NAKAMURA, T. KANNO, P. MILLEDING, AND U. ÖRTENGREN, “Zirconia as a dental implant abutment material: a systematic review”, *International Journal of Prosthodontics* 23(4) (2010). PMID: 20617217
- [4] G.S. KALIARAJ, M. BAVANILATHAMUTHIAH, K. KIRUBAHARAN, D. RAMACHANDRAN, T. DHARINI, K. VISWANATHAN, AND V. VISHWAKARMA, “Bio-inspired YSZ coated titanium by EB-PVD for biomedical applications”, *Surface and Coatings Technology* 307, 227-235 (2016). <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2016.08.039>
- [5] P. CHRISTEL, A. MEUNIER, J.M. DORLOT, J.M. CROLET, J. WITVOET, L. SEDEL, AND P. BOUTIN, “Biomechanical compatibility and design of ceramic implants for orthopedic surgery”, *Annals of the New York Academy of Sciences* 523(1), 234-256 (1988). DOI: 10.1111/j.1749-6632.1988.tb38516.x
- [6] S.R. CASOLCO, J. XU, AND J E. GARAY, “Transparent/translucent polycrystalline nanostructured yttria stabilized zirconia with varying colors”, *Scripta Materialia* 58(6), 516-519 (2008). <https://doi.org/10.1016/j.scriptamat.2007.11.014>
- [7] Y. XIONG, Z. FU, V. POUCHLY, K. MACA, AND Z. SHEN, “Preparation of Transparent 3 Y-TZP Nanoceramics with No Low-Temperature Degradation”, *Journal of the American Ceramic Society* 97(5), 1402-1406 (2014). DOI:10.1111/jace.12919
- [8] A. ROSENFLANZ, M. FREY, B. ENDRES, T. ANDERSON, E. RICHARDS, AND C. SCHARDT, “Bulk glasses and ultrahard nanoceramics based on alumina and rare-earth oxides”, *Nature* 430(7001), 761-764 (2004). <https://doi.org/10.1038/nature02729>
- [9] U. ANSELMI-TAMBURINI, J.N. WOOLMAN, AND Z.A. MUNIR, “Transparent Nanometric Cubic and Tetragonal Zirconia Obtained by High-Pressure Pulsed Electric Current Sintering”, *Advanced Functional Materials* 17(6), 3267-3273 (2007). <https://doi.org/10.1002/adfm.200600959>

- [10] S. GRASSO, B.-N. KIM, C. HU, G. MAIZZA, AND Y. SAKKA, “*Highly Transparent Pure Alumina Fabricated by High-Pressure Spark Plasma Sintering*”, *Journal of the American Ceramic Society* 93(9), 2460-2462 (2010). DOI:10.1111/j.1551-2916.2010.03811.x
- [11] J. HERNÁNDEZ-CORDERO, R. RAMOS-GARCÍA, S. CAMACHO-LÓPEZ, AND G. AGUILAR, “*A New Window for Photonics in the Brain*”, *IEEE Photonics Society Newsletter*, 32(1), (2018).
- [12] Y. DAMESTANI, C.L. REYNOLDS, J. SZU, M.S. HSU, Y. KODERA, D.K. BINDER, B.H. PARK, J.E. GARAY, M.P. RAO, AND G. AGUILAR, “*Transparent nanocrystalline yttria-stabilized-zirconia calvarium prosthesis*”, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* 9(8), 1135-1138 (2013). <https://doi.org/10.1016/j.nano.2013.08.002>
- [13] M.S. CANO-VELÁZQUEZ, N. DAVOODZADEH, D. HALANEY, C. JONAK, D.K. BINDER, J. HERNÁNDEZ-CORDERO, AND G. AGUILAR, “*Enhanced near infrared optical access to the brain with a transparent cranial implant and scalp optical clearing*”, *Biomedical Optics Express* 10(7), 3369-3379 (2019). <https://doi.org/10.1364/BOE.10.003369>
- [14] N. DAVOODZADEH, M.S. CANO-VELÁZQUEZ, D.L. HALANEY, C. JONAK, D.K. BINDER, AND G. AGUILAR, “*Evaluation of a transparent cranial implant as a permanent window for cerebral blood flow imaging*”, *Biomedical Optics Express* 9(10), 4879-4892 (2018). DOI: 10.1364/BOE.9.004879
- [15] N. DAVOODZADEH, M.S. CANO-VELÁZQUEZ, D.L. HALANEY, C.R. JONAK, D.K. BINDER, AND G. AGUILAR, “*Optical access to arteriovenous cerebral microcirculation through a transparent cranial implant*”, *Lasers in Surgery and Medicine* 51(10), 920-932 (2019). DOI: 10.1002/lsm.23127
- [16] N. DAVOODZADEH, M.S. CANO-VELÁZQUEZ, D.L. HALANEY, C.R. JONAK, D.K. BINDER, AND G. AGUILAR, “*Evaluation of a transparent cranial implant for multi-wavelength intrinsic optical signal imaging*”, *Neural Imaging and Sensing 2019*, vol. 10865, 108650B, International Society for Optics and Photonics (2019). <https://doi.org/10.1117/12.2511035>
- [17] D.L. HALANEY, C.R. JONAK, J. LIU, N. DAVOODZADEH, M.S. CANO-VELÁZQUEZ, P. EHTIYATKAR, H. PARK, D.K. BINDER, AND G. AGUILAR, “*Chronic brain imaging across a transparent nanocrystalline yttria-stabilized-zirconia cranial implant*”, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 8, 659 (2020). <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00659>
- [18] M.I. GUTIERREZ, E.H. PENILLA, L. LEIJA, A. VERA, J.E. GARAY, AND G. AGUILAR, “*Novel cranial implants of yttria-stabilized zirconia as acoustic windows for ultrasonic brain therapy*”, *Advanced Healthcare Materials*, 6(21), 1700214 (2017). DOI:10.1002/adhm.201700214

- [19] J.E. ALANIZ, F.G. PÉREZ-GUTIERREZ, G. AGUILAR, AND J.E. GARAY, “*Optical properties of transparent nanocrystalline yttria stabilized zirconia*”, *Optical Materials* 32(1), 62–68 (2009). <https://doi.org/10.1016/j.optmat.2009.06.004>
- [20] I. MELLAL, A. OUKAIRA, E. KENGENE, AND A. LAKHSSASSI, “*Thermal therapy modalities for cancer treatment: A review and future perspectives*”, *International Journal of Applied Science*, 4(2), 14 (2017). DOI:10.21767/2394-9988.100064
- [21] W.L. TITSWORTH, G.J. MURAD, B.L. HOH, AND M. RAHMAN, “*Fighting fire with fire: the revival of thermotherapy for gliomas*”, *Anticancer Research*, 34(2), 565-574 (2014). PMID: 24510985
- [22] Y. DAMESTANI, N. DE HOWITT, D.L. HALANEY, J.E. GARAY, AND G. AGUILAR, “*Evaluation of laser bacterial anti-fouling of transparent nanocrystalline Yttria-Stabilized-Zirconia cranial implant*”, *Lasers in Surgery and Medicine*, 48(8), 782-789 (2016). doi: 10.1002/lsm.22558
- [23] S. GHOSH, D. TEWELDEBRHAN, J.R. MORALES, J.E. GARAY, AND A.A. BALANDIN, “*Thermal properties of the optically transparent pore-free nanostructured yttria stabilized zirconia*”, *Journal of Applied Physics*, 106,113507 (2009). <https://doi.org/10.1063/1.3264613>
- [24] MILDRED S.CANO-VELÁZQUEZ, JOSE BON, M.LLAMAZARES, SANTIAGO CAMACHO-LÓPEZ, GUILLERMO AGUILAR, JUAN HERNÁNDEZ-CORDERO, MACARENA TRUJILLO
- [25] Y. A. CENGEL, *Transferencia de calor*, Bogotá, Colombia: (3a ed.), McGraw-Hill 2007.
- [26] NIKOLAI V.TKACHENKO, *Optical Spectroscopy Methods and Instrumentations*, Elsevier B.V. 2006
- [27] TUNG, M.M. AND TRUJILLO, M. AND LÓPEZ, J.A. AND RIVERA, M.J. AND BERJANO, E.J., *Modeling the heating of biological tissue based on the hyperbolic heat transfer equation*, *Mathematical and Computer Modelling* 50, 665–72 2009
- [28] J. RUPP AND R. BIRRINGER, *Phys. Rev. B: Condens. Matter*, 987, 36, 7888.
- [29] SHIYUN XIONG, WEIHONG QI, YAJUAN CHENG, BAIYUN HUANG, MINGPU WANG, YEJUN LI, *Universal relation for size dependent thermodynamic properties of metallic nanoparticles*, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2011, 13, 10652–10660 (2011)
- [30] C. KITTEL, *Introduction to Solid State Physics*, John Wiley and Sons, 8th edn, 2004.
- [31] WENHUA LUO, WANGYU HU, AND SHIFANG XIAO, *Size Effect on the Thermodynamic Properties of Silver Nanoparticles*, *J. Phys. Chem. C* 2008, 112, 2359-2369

- [32] RATAN LAL JAISWAL, BRIJESH KUMAR PANDEY, *Modelling for the variation of thermal conductivity of metallic nanoparticles*, Physica B 627 (2022) 413594
- [33] H.S. YANG, G.R. BAI, L.J. THOMPSON, J.A. EASTMAN, *Interfacial thermal resistance in nanocrystalline yttria-stabilized zirconia*, Acta Mater. 50 (2002) 2309–2317.
- [34] R.C. JOHNSON, W.A. LITTLE, *Experiments on kapitza resistance*, Phys. Rev. J. Archive 130 (1963) 596.
- [35] J.D.N. CHEEKE, B. HEBRAL, J. RECHARD, *Kapitza resistance between the transition metals Fe, Co, and Ni and superfluid helium*, J. Low Temp. Phys. 12 (3/4) (1973) 359–373.
- [36] ARIJIT KUMAR CHATTERJEE, RUCHIRA CHAKRABORTY AND TARAKDAS BASU, *Mechanism of antibacterial activity of copper nanoparticles*, Nanotechnology 25 (2014) 135101 (12pp) doi:10.1088/0957-4484/25/13/135101
- [37] JOHN WILEY AND SONS, (2004), *C. Kittel, Introduction to Solid State Physics*, 8th edn, 2004.
- [38] VINCENZO AMENDOLA, *Surface plasmon resonance in gold nanoparticles: a review*, J. Phys.: Condens. Matter (2017) 29 203002
- [39] V. LIBERMAN, M. SWORIN, R. P. KINGSBOROUGH, ET AL., *Nonlinear bleaching, absorption, and scattering of 532-nm-irradiated plasmonic nanoparticles*, J. Appl. Phys. 113, 053107 (2013); <https://doi.org/10.1063/1.4790798>
- [40] JUNQI TANG, KUNPENG GAO, QUANHONG OU, XUEWEN FU, SHI-QING MAN, JIE GUO, YINGKAI LIU, *Calculation extinction cross sections and molar attenuation coefficient of small gold nanoparticles and experimental observation of their UV–vis spectral properties*, Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy 191 (2018) 513–520
- [41] OLEG A. YESHCENKO, IGOR M. DMITRUK A, ANDRIY M. DMYTRUKB, ALEXANDR A. ALEXEENKO, *Influence of annealing conditions on size and optical properties of copper nanoparticles embedded in silica matrix*, Materials Science and Engineering B 137 (2007) 247–254
- [42] O.A. YESHCENKO, *Temperature Effects on the Surface Plasmon Resonance in Copper Nanoparticles*, ISSN 2071-0186. Ukr. J. Phys. 2013. Vol. 58, No. 3
- [43] DEAN J. CAMPBELL, YOUNAN XIA, *Plasmons: Why Should We Care?*, Journal of Chemical Education, Vol. 84 No. 1 January 2007, www.JCE.DivCHED.org
- [44] M.JODEYRI.M, 20 June 2017
- [45] STRATECH, England and Wales VAT GB380666434 Company No. 01690218