

MODELADO Y SIMULACIÓN DE PROPIEDADES ELÉCTRICAS
DE TEJIDO EPITELIAL ESTRATIFICADO SANO

BELIS PAOLA ALEMÁN IGUARÁN

BLANCA ISABEL PÁEZ DURÁN

Dir. DAVID ALEJANDRO MIRANDA MERCADO

Codir. JAIME GUILLERMO BARRERO PÉREZ

Codir. JORGE HUMBERTO ECHEVERRI PERICO



UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE INGENIERÍAS FÍSICO-MECÁNICAS
ESCUELA DE INGENIERÍAS ELÉCTRICA, ELECTRÓNICA Y
TELECOMUNICACIONES
BUCARAMANGA
2006

MODELADO Y SIMULACIÓN DE PROPIEDADES ELÉCTRICAS
DE TEJIDO EPITELIAL ESTRATIFICADO SANO

*BELIS PAOLA ALEMÁN IGUARÁN
BLANCA ISABEL PÁEZ DURÁN*

***Trabajo de Investigación
Desarrollado como requisito parcial
para optar al título
Ingenieras Electrónicas***

***Director: DAVID ALEJANDRO MIRANDA MERCADO
Codirector: JAIME GUILLERMO BARRERO PÉREZ
Codirector: JORGE HUMBERTO ECHEVERRI PERICO***



***UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE INGENIERÍAS FÍSICO-MECÁNICAS
ESCUELA DE INGENIERÍAS ELÉCTRICA, ELECTRÓNICA Y
TELECOMUNICACIONES
BUCARAMANGA
2006***

RESUMEN

TÍTULO: MODELADO Y SIMULACIÓN DE PROPIEDADES ELÉCTRICAS DE TEJIDO EPITELIAL ESTRATIFICADO SANO

BELIS PAOLA ALEMÁN IGUARÁN
BLANCA ISABEL PAÉZ DURÁN

Índice de Términos. –Espectro de Impedancia Eléctrica (EIE), Parámetro de Forma, Modelo de Cole-Cole, Tejido Cervicouterino, Elementos Finitos, Modelo Circuitual, Unidades De Análisis, Mapa de Conductividad, Zona de Dispersión β , CIN, Displasia.

En este trabajo se presenta el modelado y simulación del tejido epitelial estratificado sano del cuello uterino que consta de cuatro capas: basal, parabasal, intermedia y superficial. El modelado se realizó por dos métodos, Elementos Finitos (FEM) y Elementos Circuitales (CEM), para un rango de frecuencia desde 100Hz – 10MHz.

La información proporcionada por las mediciones de impedancia eléctrica varía así: a bajas frecuencias, las mediciones de impedancia suministran información de los niveles extracelulares y de la membrana. Conforme se incrementa la frecuencia la información relativa a las estructuras celulares incrementa, debido a que la corriente incrementa la penetración hacia el espacio intracelular.

En este trabajo la región de interés es la zona de dispersión β (desde unos pocos KHz hasta los pocos MHz) ya que ésta, brinda información sobre la composición interna del tejido y así poder diferenciar un tejido normal de uno que no lo es.

Para FEM se supuso simetría respecto al espesor, simplificando el problema a dos dimensiones, mientras para CEM además del de dos dimensiones se simuló para tres dimensiones, utilizando el método de las imágenes y Unidades de Análisis*.

FEM se implementó utilizando el método de Galerkin, la ley de Ohm, el mapa de conductividad eléctrica* y la aproximación cuasiestacionaria para el potencial eléctrico. Mientras para CEM se empleó un modelo circuitual consistente con el modelo de Cole-Cole.

Las simulaciones fueron realizadas en las plataformas de MATLAB y ORCAD, para las que se escribieron rutinas especializadas. Además, los resultados fueron calibrados utilizando un modelo de medio homogéneo para diferentes valores de resistividad, el cual es análogo al proceso de calibración empleado experimentalmente.

Los resultados obtenidos, que consisten en el espectro de impedancia eléctrica para tejido epitelial de cuello uterino sano son compatibles con los resultados experimentales reportados para la zona de dispersión β .

*Concepto propuesto en este trabajo.

ABSTRAC

TÍTULO: MODELING AND SIMULATION OF ELECTRICAL PROPERTIES OF HEALTHY STRATIFIED EPITELIUM

BELIS PAOLA ALEMÁN IGUARÁN
BLANCA ISABEL PAÉZ DURÁN

Key Words. – Electrical Impedance Spectra, Form Factor, Cole-Cole Model, Cervical Tissue, Finite Elements, Circuital Model, Analysis Unit, Conductivity Map, β Dipersión, CIN, Dysplasia.

Modeling and simulation of healthy stratified cervical epithelium are shown throughout this work. The layers of the epithelium can be subdivided into a number of different classes, relating to stages of increasing maturation: basal, parabasal, intermediate and superficial. Modeling was made for both different methods: Finite Element Method (*FEM*) and Circuital Element Method (*CEM*), in the frequency range from 100Hz to 10MHz.

Information obtained by mean electrical impedance measurement changes the following way: at low frequency, the impedance measure gives information about extracellular and membrane levels. To increase the frequency, the information on cellular structures concerning its internal composition, increase, because the current flow increase its penetration toward intracellular space.

In this work, the interest region is β dispersion (few KHz- few MHz) due this zone offers information about internal cellular composition and to distinguish between normal and abnormal cervical tissue structures is possible.

By *FEM* was supposed symmetry along y axis simplifying to two dimension problem, while *CEM* was simulated for either two or three dimension using image method and Analysis Unit* (*AU*).

FEM was implemented using Galerkin's method, Ohm's Law, electrical conductivity map and quasi-stationary approach for the electrical potential, whilst by *CEM* was employed a circuital model according to Cole model.

Simulations were made on two platform MATLAB and ORCAD, for which were written specialized routines. In addition, results were calibrated using homogeneous means model for different values of resistivity, a similar calibration process is employed experimentally.

Electrical Impedance Spectra of normal cervical tissue obtained like result is compatible with other experimental result reported in the literature for β dispersion.

* Concept proposed in this work

*A Dios y a mis padres, a quienes les
debo todo lo que soy y lo que puedo
llegar a ser
Belis*

*Al Padre, a mami y papi, a mis hermanos
y a los que me quieren como si lo fueran*

Isabel

*En muchas ocasiones se conoce el camino
y se tienen en las manos las respuestas necesarias,
aún así las metas siguen siendo distantes;
no basta con conocer el camino
si no se empieza a recorrerlo
y de nada sirven las respuestas
si no se sabe qué hacer con ellas.*

*La voluntad, la fortaleza y la sabiduría de cada paso provienen del Padre,
aquel que mora en el templo que Cristo reedificó al tercer día,
sólo en el amor que se dirige al Padre
podremos dejar sendero a nuestra espalda
y viajar colmados de paz hacia nuestro destino,
a su encuentro en la gloria.*

*¿Cuál es la fuerza de una huella en la arena de la playa?
No sé... pero se necesita todo un mar para borrarla*

Blanca Isabel Páez

AGRADECIMIENTOS

Nuestros agradecimientos a todas aquellas personas que de una u otra forma colaboraron para que este trabajo sea hoy una realidad.

Al Ing. & Físico David Miranda quién fue nuestro guía y nos brindo su apoyo incondicional, además de ánimos en los momentos críticos.

Al Msc. Jaime Barrero quién nos facilitó todas las herramientas disponibles para el desarrollo de este proyecto.

Al doctor Jorge Humberto Echeverri quién nos enseñó a interpretar de una forma más práctica la anatomía del cuerpo humano.

A los doctores Carlos Conde y Oscar Leonel Rueda quienes nos brindaron todo su apoyo y una buena acogida durante nuestra estadía en la facultad de salud.

A la Universidad Industrial de Santander, principalmente a la Escuela de Ingenierías Eléctrica, Electrónica y de Telecomunicaciones y sus docentes, por los conocimientos y las herramientas suministradas.

A Jesús Alberto Delgadillo por acompañarnos durante todo este proceso. Por último, pero no menos importantes, a todas las personas que facilitaron el desarrollo de las simulaciones colocando a nuestra disposición sus equipos.

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Tipos de Epitelios Estratificados	26
Figura 2. Anormalidades en el Tejido del Cuello Uterino	28
Figura 3. Cérvix uterino: Carcinoma Escamoso Invasor.	29
Figura 4. Progreso de CIN en el Tejido Epitelial Cervical	29
Figura 5. CIN I. Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado.	30
Figura 6. CIN II. Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado	30
Figura 7. CIN III. Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado	31
Figura 8. Comportamiento de la Conductividad y Permitividad de los Tejidos Biológicos	36
Figura 9. Dependencia de la Trayectoria de la Corriente Eléctrica con Respecto a la frecuencia.	39
Figura 10. Circuito Propuesto por Fricke y Morse para Modelar el Comportamiento del Tejido Biológico.	42
Figura 11. Modelo Circuitual de Rabbat para un Sistema Fisiológico Unicelular	50
Figura 12. Equivalentes Circuitales.....	51
Figura 13. Asignación de Número de Elemento y de Nodos Global y Local	57
Figura 14. Esquema de Ensamblado de la Matriz de Conductividad.....	60
Figura 15. (a) Lápiz de Prueba Cervical, (b) Punta de Prueba de Electrodo Tetrapolar.	67

Figura 16. a) Modelo de Tejido Conformado por Paquetes Celulares para Dos Dimensiones. b) Modelo de Tejido Conformado por Paquetes Celulares para Tres Dimensiones.....	69
Figura 17. a) Relación entre los Componentes Celulares y Circuitales. b) Representación de un Paquete Celular	72
Figura 18. Transición Entre Capas.....	73
Figura 19. a) Relación entre Paquetes Celulares, UDA y Tejido. b) Equivalente Circuital de una UDA.....	76
Figura 20. Líneas de Campo Eléctrico a Través de un Medio Conductor Homogéneo	80
Figura 21. Gráfica de los Datos Contenidos en la Tabla 7	82
Figura 22. Espectro de Impedancia Eléctrica para el Tejido Epitelial Sano Estratificado sin Calibración.....	83
Figura 23. Resultados Obtenidos a Partir de la simulación con Calibración	84
Figura 24. Resultados Extraídos del Trabajo de Dawn Carol Walker, Modelling the Electrical Properties of Cervical Epithelium.	86
Figura 25. Espectro de Impedancia para un Tejido Epitelial Escamoso Normal en la Zona β	86
Figura 26. Espectro de Impedancia Eléctrica para el Tejido Epitelial Sano Estratificado con Calibración y un Numero Total de 3600 Elementos	87
Figura 27. Espectro de Impedancia Eléctrica para una Muestra de 10 mm.	88
Figura 28. Gráfica de los Datos Contenidos en la Tabla 8.....	90
Figura 29. Espectro de Impedancia Eléctrica del Tejido Epitelial Estratificado Sano en Dos Dimensiones sin Calibración	91
Figura 30. Espectro de Impedancia Eléctrica del Tejido Epitelial Estratificado Sano en Dos Dimensiones con Calibración	92
Figura 31. Gráfica de los Datos Contenidos en la Tabla 9.....	93
Figura 32. Espectro de Impedancia Eléctrica del Tejido Epitelial Estratificado Sano en Tres Dimensiones sin Calibración.....	94

Figura 33. Espectro de Impedancia Eléctrica del Tejido Epitelial Estratificado Sano en Tres Dimensiones con Calibración	95
Figura 34. Visualización del Incremento del Espectro de Impedancia Eléctrica	95

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Esquema de Correlación entre las Diferentes Nomenclaturas.....	20
Tabla 2. Matriz de Conectividad.....	57
Tabla 3. Propiedades Eléctricas a Nivel Celular Usadas en el Modelo.....	61
Tabla 4. Número de Estratos Celulares por Capa Usados en el Modelo.....	62
Tabla 7. Resultados de las Simulaciones para la Calibración en el Modelado por Elementos Finitos	81
Tabla 8. Resultados de las Simulaciones para la Calibración en el Modelado por Elementos Circuitales para Dos Dimensiones	90
Tabla 9. Resultados de las Simulaciones para la Calibración en el Modelado por Elementos Circuitales para Tres Dimensiones	93

TABLA DE CONTENIDO

LISTADO DE FIGURAS	6
LISTADO DE TABLAS	12
TABLA DE CONTENIDO	13
INTRODUCCIÓN	16
1. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA	18
1.1 Antecedentes	18
1.1.1 Cáncer de Cérvix	18
1.1.2 Bioimpedancia	21
1.2 Tejido Epitelial Estratificado	23
1.2.1 Clasificación del Tejido Epitelial Estratificado	24
1.3 Tejido Anormal.....	27
1.3.1 Neoplasia Intraepitelial.....	29
1.3.2 Carcinoma <i>In Situ</i>	31
1.3.3 Cambios Estructurales del Tejido Epitelial Estratificado	32
1.4 Propiedades Eléctricas del Tejido Epitelial	33
1.4.1 Las Zonas de Dispersión en los Tejidos Biológicos	34
1.4.2 Modelo de Cole-Cole	39
1.5 Modelado de las Propiedades Eléctricas del Tejido.....	42
1.6 Métodos de Modelado.....	43
1.6.1 Modelado por Elementos Finitos.....	45
1.6.2 Modelado por Elementos Circuitales	50
2. MODELO DE CONDUCCIÓN ELÉCTRICA EN MEDIOS HETEROGÉNEOS USANDO EL MÉTODO DE ELEMENTOS FINITOS PARA DOS DIMENSIONES.....	53
2.1 Ecuación de Conducción Eléctrica Usando el Método de Galerkin.	53
2.2 División del Espacio	56
2.3 Ensamblado del Sistema de Ecuaciones	58
2.4 Asignación de la Conductividad Compleja	61
2.5 Aplicación de las Condiciones de Frontera	64
2.6 Solución del Sistema de Ecuaciones	67

3. MODELO DE CONDUCCIÓN ELÉCTRICA EN MEDIOS HETEROGÉNEOS USANDO EL MÉTODO DE ELEMENTOS CIRCUITALES PARA DOS Y TRES DIMENSIONES	68
3.1 Representación de las Células del Tejido	68
3.2 Modelado en Dos Dimensiones	70
3.2.1 Ecuación de Conducción Eléctrica para Campos Uniformes	70
3.2.2 Red de Arreglos de Componentes Circuitales	71
3.2.3 Aplicación de la Fuente de Excitación y las Condiciones de Frontera.....	73
3.3 Modelado En Tres Dimensiones	74
3.3.1 Deducción de las Ecuaciones de Conducción del Sistema	74
3.3.2 Red de Arreglos de Componentes Circuitales	75
3.3.3 Aplicación de la Fuente de Excitación y las Condiciones de Frontera.....	76
3.4 Desarrollo de la Programación.....	77
4. RESULTADOS Y ANÁLISIS	79
4.1 Modelado por Elementos Finitos en Dos Dimensiones de un Medio Homogéneo	79
4.2 Modelado por el Método de Elementos Finitos en Dos Dimensiones para el Tejido Epitelial Estratificado Sano.....	82
4.3 Modelado por el Método De Elementos Circuitales para el Tejido Epitelial Estratificado Sano en Dos Dimensiones	89
4.4 Modelado por el Método de Elementos Circuitales para el Tejido Epitelial Estratificado Sano en Tres Dimensiones	93
5. CONCLUSIONES Y OBSERVACIONES	97
6. SUGERENCIAS PARA TRABAJOS FUTUROS	101
BIBLIOGRAFÍA.....	103
ANEXO A. TABLAS DE LAS MEDIDAS DE LOS COMPONENTES DE UN TEJIDO.....	107
ANEXO B. PROPIEDADES ELÉCTRICAS PARA DIFERENTES TIPOS DE TEJIDO.....	115
ANEXO C. PARÁMETROS DE COLE PARA EL TEJIDO EPITELIAL ESCAMOSO	120

ANEXO D. PROPIEDADES ELÉCTRICAS DE LOS MATERIALES DIELÉCTRICOS.....	121
ANEXO E. ARTICULOS INCLUIDOS EN LA BASE DE DATOS	123

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cérvix es una enfermedad mortal que puede afectar a todos los entes dentro de la sociedad siendo reconocido como un problema socioeconómico de primera línea que genera altos costos en el diagnóstico, manejo y seguimiento de los pacientes con dicha enfermedad y las personas con riesgo de padecerla. Desarrollar una investigación que ayude a diagnosticar estadios displásicos leves o moderados de dicha patología permitiría brindar un tratamiento oportuno a la paciente y, a mediano plazo, podría reducir la tasa de mortalidad asociada a esta enfermedad; este proyecto, en conjunto con otros realizados dentro de la institución, busca estudiar e implementar una técnica de detección precoz de cáncer de cuello uterino por medio del análisis de bioimpedancia eléctrica. Con este trabajo se obtendrá la apropiación de técnicas de modelado y simulación aplicadas al campo de la bioingeniería, además de expandir los horizontes de investigación dentro del campo de la electrónica.

Este documento se encuentra dividido en cuatro capítulos. En el primer capítulo se realiza una corta fundamentación teórica a cerca de la fisiología del tejido epitelial estratificado sano y anormal, propiedades eléctricas del tejido epitelial y los dos métodos de modelado que se desarrollarán en capítulos posteriores.

El capítulo dos ofrece una explicación detallada de los pasos que se deben llevar a cabo para el modelado de la conducción eléctrica en el tejido, por

medio de elementos finitos en dos dimensiones utilizando el método de Galerkin.

El modelo circuital para dos y tres dimensiones se describe en el capítulo tres, en el que se plantean: las representaciones del tejido, las ecuaciones de conducción eléctrica y la disposición de la red de componentes circuitales para cada caso.

Para obtener los resultados que se analizan en el capítulo cuatro, se desarrollaron varios programas* con el fin de simular los modelos propuestos en los capítulos 2 y 3. Dentro de este capítulo también es tratado el proceso de calibración.

Adicionalmente, se conformará una base de datos constituidas por tablas, donde se recopilan los datos encontrados en la literatura sobre la fisiología de diversos tejidos y sobre las propiedades eléctricas de los mismos, es decir, la conductividad y permitividad relativa; todo esto para tejidos de tipo normal y neoplásico. Para hacer esta base de datos se consultaron libros, revistas y artículos científicos obtenidos de otras bases de datos tales como la IEEE, HINAI, WILSON, entre otras.

* Estos programas se anexan en el CD que se entrega a la biblioteca.

1. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

1.1 ANTECEDENTES

1.1.1 CÁNCER DE CÉRVIX

Las denominadas lesiones intraepiteliales de cuello uterino abarcan, de acuerdo a la clasificación de Bethesda¹, las lesiones producidas por el VPH y las neoplasias intraepiteliales. Las publicaciones de Williams *et. al.* en 1886 y Cullen *et. al.* en 1900, muestran que desde el siglo IXX se conocen los estadíos iniciales del carcinoma invasor de cuello uterino. En 1907 Schauenstein usa el término "carcinoma superficial" y más adelante el de carcinoma incipiente. En 1932 Broders describe e ilustra hallazgos histopatológicos de lesiones no infiltrantes adyacentes a zonas de carcinoma invasor, y establece relación topográfica entre ambas entidades. Designa a esta entidad como "*carcinoma in situ*". En 1936 Hinselman crea el colposcopio y establece una correlación evolutiva entre ambas entidades, luego, en 1940 Papanicolaou publica su clasificación numérica para la citología exfoliativa, esta clasificación se difundió rápidamente.

En 1956 Reagen introduce los términos: Displasia y carcinoma *in situ* (CIS) y clasifica las displasias según el espesor de epitelio comprometido en: leve,

¹ <http://www.screening.iarc.fr/copochap.php?lang=3&chap=2.php>. Internacional Agency or Research on Cancer. (Última fecha de consulta 25 de mayo de 2005).

moderada y severa, siguiéndole a esto el CIS. En el Congreso Internacional de Viena de 1961 se define el carcinoma *in situ* como aquella lesión con pérdida de la diferenciación en todo el espesor del epitelio que puede extenderse a las glándulas, y la displasia como todos los otros disturbios en la diferenciación del epitelio escamoso superficial o endoglandular que sin ser carcinoma *in situ* pueden ser caracterizados como de alto o bajo grado.

Hasta principio de la década de los 70 la clasificación de las lesiones de cuello uterino variaba según el investigador, se hicieron clasificaciones tales como hiperplasia, metaplasia y displasia, emitida por Kottmeier en 1966, otros autores como Frick, Janovski, y Gusberg clasifican a la displasia en simple y atípica.

Para esta época saber si las displasias son precursores obligados del carcinoma *in situ* y éste lo es del carcinoma invasor era difícil puesto que no existía un consenso general de lo que se entiende por cada entidad ya que no habían criterios unánimes y concordancia entre los autores. Hacia la década del 70, Richart fundamenta el concepto de neoplasia cervical intraepitelial (CIN) dividiéndolas en tres grados:

- CIN I: Correspondiente a la displasia leve
- CIN II: Correspondiente a displasia moderada
- CIN III: Que incluye a la displasia intensa y al CIS

De acuerdo a este criterio por el que se considera a todas ellas lesiones precursoras surge el concepto terapéutico, de que toda lesión de CIN es lesión precursora por lo que toda lesión de CIN debe ser tratada.

En 1978 el Comité de la Nomenclatura en el Congreso Mundial de la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia propone la

clasificación propuesta por Richart, la cual fue ampliamente difundida y aceptada en el mundo. En 1990 Richart propone abolir la nomenclatura de los grados I, II y III de CIN propuesta en 1973, y reemplazarla por los términos:

- Neoplasia cervical de bajo grado (LSIL), que incluye a las lesiones de VPH y al CIN I.
- Y neoplasia cervical de alto grado (HSIL), que incluye al CIN II y III

En 1991 el Instituto Nacional del Cáncer reunido en Bethesda, Maryland, EEUU, resuelve que la clasificación de Papanicolaou en grados numéricos no reflejan las interpretaciones diagnósticas y propone el uso preciso de términos diagnósticos que no creen ambigüedades entre el citólogo y el clínico, por lo que propone los siguientes subgrupos:

- Células atípicas con significado indeterminado
- Lesiones Epiteliales Escamosas (SIL) que comprenden:
 - SIL de bajo grado (VPH y CIN I- displasia leve-)
 - SIL de alto grado (CIN II y CIN III - displasia moderada, intensa y CIS)

Tabla 1. Esquema de Correlación entre las Diferentes Nomenclaturas

ANTIGUA Reagan, 1956	MODERNA Richart, 1973	ACTUAL Clasif de Beteshda, 1991
DISPLASIA LEVE	VPH	SIL DE BAJO GRADO
	CIN I	
DISPLASIA MODERADA	CIN II	
DISPLASIA INTENSA	CIN III	SIL DE ALTO GRADO
CARCINOMA IN SITU	CIN III	

Fuente: <http://www.cpcweb.com.ar/Latina/volumen2/SIL.htm>

1.1.2 BIOIMPEDANCIA

La conductividad eléctrica es una propiedad inherente a los materiales que puede ser utilizada para la caracterización de los tejidos y sistemas biológicos de forma no invasiva. Durante el siglo pasado y éste se ha ido estudiando su aplicabilidad en los diferentes campos de estudio de los sistemas biológicos. El primer trabajo que se encuentra data de la década de 1890, cuando G.N. Stewart usó la conductividad eléctrica de la sangre para caracterizar los tiempos de circulación de ésta por los diferentes órganos. Sin embargo, para encontrar las bases que fundamentan las medidas de conductividad eléctrica se tuvo que esperar casi medio siglo, ya que es en las décadas 30 y 40 cuando Kenneth S. Cole presenta sus primeros trabajos sobre partículas esféricas, desarrollo de modelos matemáticos, circuitos equivalentes y descripciones para los vectores de impedancia. Tal es la importancia de estos trabajos que hoy en día, más de cincuenta años después de su publicación, se continúa utilizando sus modelos en la caracterización de las medidas espectrales de impedancia. A partir de este momento empieza a desarrollarse esta técnica gracias a los trabajos, entre otros, de Herman P. Schwan (Schwan, 1955), que estudió las propiedades eléctricas de los diferentes tejidos biológicos y desarrolló técnicas para realizar las medidas en diferentes márgenes frecuenciales, o de Nyboer (Nyboer et al., 1974) y Kubicek (Kubicek et al., 1966) que desarrollaron su utilización en temas cardiovasculares. Estas aplicaciones se han visto complementadas por otros estudios, como son los de crecimientos celulares, composición corporal, movimiento de fluidos y distinción entre tejidos sanos y cancerosos, que han constituido el núcleo de trabajo para las medidas de bioimpedancia, ya sean a una frecuencia o mediante el estudio de su espectro.

En 1978, Henderson y Webster presentan la idea de la utilización de estas medidas para la obtención, ya no sólo de información de las características de un material, sino de imágenes del interior del objeto, nace así la primera técnica de imágenes de impedancia eléctrica. La tomografía de impedancia eléctrica es un método particular de obtener imágenes por medio de la inyección de corriente eléctrica de baja potencia y frecuencia en el objeto a caracterizar, es así como en los años 80, la universidad inglesa de Sheffield (Brown y Barber, 1982) desarrolló lo que hoy en día se entiende por tomografía de impedancia eléctrica (TIE). Con esta técnica se pretende representar imágenes de la distribución de conductividad en el interior de la sección en cuyo contorno se han obtenido las medidas de tensión.

Estas dos líneas de trabajo, la espectroscopia y la tomografía, han estado tradicionalmente tratadas por separado, pero en el momento actual puede ser útil trabajar con conceptos y técnicas asociadas a la espectroscopia en el campo de la tomografía, de cara a determinar cuantitativamente las características de los tejidos *in-vivo*, debido a que las características de los tejidos diseccionados son diferentes de la de los tejidos que forman parte de un organismo vivo y, por tanto, la validez de las medidas *in-vitro* está limitada en comparación a las medidas *in-vivo*.

Las aplicaciones médicas en las que actualmente utilizan los sistemas de espectroscopia y tomografía de impedancia eléctrica son muy diversas, encontrándose, por ejemplo, medidas en tejidos oculares (Jürgens et al., 1996), pulmonares (Hahn et al., 1995) o tumores (Blad y Baldetorp, 1996).

El estudio de la impedancia eléctrica no se ha limitado a la obtención de medidas que caractericen su comportamiento en frecuencia, también se han realizado trabajos basados en el modelado y simulación de las propiedades eléctricas del tejido, tales como el desarrollado por Dawn Carol Walker en la

universidad de Sheffield (D.C. Walker 2001), con el fin de caracterizar el tejido de acuerdo a su estado, normal o neoplásico (CIN I-III), a partir de su impedancia eléctrica, además en la literatura se encuentran autores como R.H. Smallwood, D.M. Jones, D.R. Hose, B.H Brown, Jhon G. Webster, Eung Je Woo, Willis J. Tompkins, Ping Hua entre otros.

1.2 TEJIDO EPITELIAL ESTRATIFICADO

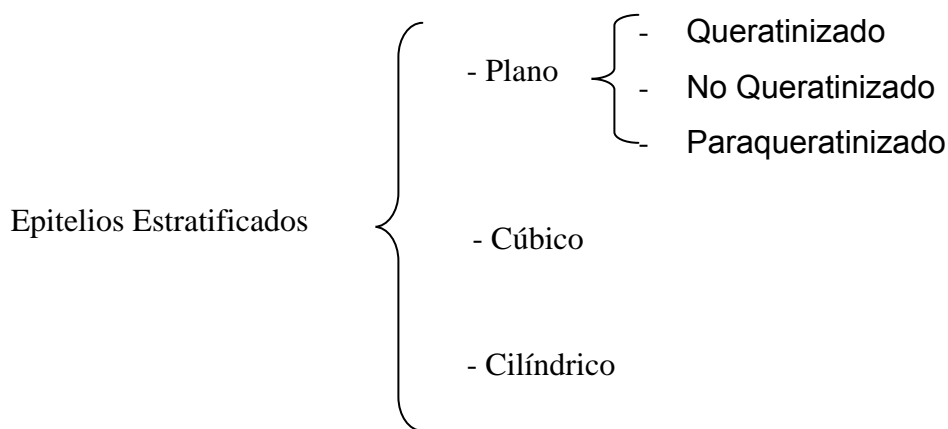
Cualquier organismo vivo está sujeto constantemente a agentes externos tales como fuerzas, bacterias, virus, etc. Debido a esto los seres vivientes han desarrollado, durante su evolución, mecanismos y estrategias para sobrevivir y preservar la especie.

Entre estos mecanismos se puede citar el tejido epitelial estratificado, que es el tejido de interés en este estudio, éste tiene un mayor grado de especialización en su función protectora para así mantener aislado del medio externo al órgano que recubre. El hecho de estar formado por varias capas dificulta la difusión de sustancias a través del tejido, en ambas direcciones; además de impedir que las bacterias alcancen vasos sanguíneos en donde encuentren condiciones propicias para reproducirse y migrar hacia los tejidos y órganos internos. Las células de cada uno de estos estratos proveen una forma estructural que le brinda al tejido resistencia a diversos tipos de fuerza.

Por otra parte, las células del tejido epitelial se renuevan constantemente, es por eso que presentan una actividad mitótica marcada; en el caso de los epitelios estratificados, las células de la capa profunda o basal son las que se reproducen continuamente originando nuevas células que reemplazan a las más superficiales, que se descaman.

Las características recién mencionadas para un epitelio pueden modificarse bajo ciertas condiciones patológicas, o debido a la acción de hormonas o vitaminas. Una modificación es la *metaplasia*, que implica la transformación de un epitelio en otro, de aquí, se desprende que el tejido epitelial no es inerte, sino que modifica su estructura y función de acuerdo a la acción de muy diversas sustancias.

1.2.1 CLASIFICACIÓN DEL TEJIDO EPITELIAL ESTRATIFICADO



Epitelio Estratificado Plano

Este tipo de epitelio se encuentra en zonas expuestas a fuerzas externas y se caracteriza por presentar varias capas de células de diferentes clases, de las cuales las más superficiales están formadas por células planas que soportan mejor la presión debido a que cuentan con un mayor área de contacto. Las células poliédricas de la capa siguiente conforman una estructura que dispersa la fuerza aplicada evitando que las células más profundas sufran lesiones, poseen poca actividad mitótica y sus relaciones núcleo citoplasma disminuye, además, cuentan con una cantidad considerable de uniones celulares que evitan que el tejido se desgarre. Las células de las capas más internas son de forma cúbica o cilíndrica, albergan un núcleo que ocupa casi todo el espacio citoplasmático de ahí que

presenten una alta actividad mitótica, también cuentan con uniones celulares que mantienen el epitelio fijo a la lámina basal y no haya desprendimiento al someterlo a fuerzas de tracción.

Existen tres tipos de epitelio:

- ❖ No Queratinizado: Cumple una función protectora y secretora, éste se ubica sobre superficies húmedas tales como la región vestibular de la cavidad nasal, la cavidad bucal, el esófago, la córnea, la conjuntiva, las regiones externas del aparato genital femenino y masculino, urinario y digestivo. Está formado por cuatro estratos que desde la base al ápice son: *capa basal*, formada por células cilíndricas o cúbicas de núcleo voluminoso. *Capa parabasal*, formada por varios estratos de células poliédricas denominadas espinosas. *Capa intermedia*, constituida por células más aplanadas que las de la capa anterior y al igual que el estrato anterior posee pocos organoides. *Capa superficial*, formada por células aplanadas, en ésta existen pocos organoides y glucógeno.
- ❖ Queratinizado: Es un epitelio grueso, cuya función es proteger y está formado por varias capas celulares. *La capa basal o germinativa*, ubicada profundamente y en contacto con la membrana basal, está constituida por una capa de células cúbicas o cilíndricas cuyo núcleo es redondo y voluminoso. *La capa espinosa*, formada por células poligonales de superficie irregular que le dan un aspecto espinoso. *La capa granulosa*, formada por tres o cuatro capas de células aplanadas, que a medida que se acercan a la superficie acentúan más esta característica, en la capa granulosa el núcleo comienza a manifestar signos de degeneración. *La capa lúcida*, constituida por células muertas, de forma aplanada y abundante material fibrilar, se la encuentra en regiones de piel desprovistas de pelos. *La capa córnea*, constituida por células muertas, aplanadas, ubicadas paralelamente,

las cuales carecen de núcleo, y acumulan queratina en su citoplasma; esta queratina actúa como una barrera aislante que impide que las moléculas de oxígeno penetren.

- ❖ Paraqueratinizado: Implica una queratinización imperfecta de los epitelios planos con conservación de los núcleos en las células de la capa córnea. Esto puede presentarse en estados patológicos y como consecuencia del exceso de exigencias mecánicas.

Epitelio Estratificado Cúbico

Compuesto por tres capas celulares, una capa basal de células cúbicas altas, una media de células poliédricas y una superficial de células cúbicas. Se presenta en los conductos medianos de algunas glándulas compuestas (parótidas) y en alguna porción del conducto uretral. Cumple con funciones de revestimiento y a veces de secreción y de absorción.

Epitelio Estratificado Cilíndrico

Epitelio formado por distintos tipos de células. Se destacan una capa basal, otra media de células poliédricas y una capa superficial de células cilíndricas; además de su función de protección éstas últimas células secretan mucus. Suele hallarse en los conductos mayores de las glándulas compuestas, también en el conducto del páncreas y uretra.

Figura 1. Tipos de Epitelios Estratificados



Fuente: <http://www.zambon.es/>

1.3 TEJIDO ANORMAL

El cuello uterino, o cérvix está dividido en dos extensas regiones; la endocérvix que se encuentra cerca del cuerpo del útero, consiste de una simple capa de epitelio columnar, y la exocérvix, la cual es continua al epitelio vaginal, consiste en epitelio escamoso estratificado no queratinizado. Los cambios en la estructura y distribución de estos dos tipos de epitelio pueden ser indicadores importantes de patología. El cáncer de cérvix es el segundo tumor más frecuente a nivel mundial después del cáncer de mama y la segunda causa de muerte por cáncer en Colombia luego del tumor de estómago, siendo las mujeres mayores de 35 años las más afectadas. La detección temprana de este cáncer es difícil debido a que no se presenta ninguna sintomatología, presentándose estadíos clínicos avanzados en los pacientes que consultan por primera vez, lo cual contribuye a incrementar sus índices de morbilidad y mortalidad. Los científicos creen que algunos cambios anormales en las células de la cérvix son el primer paso en una serie de cambios lentos que pueden conducir al cáncer años más tarde, es decir, algunos cambios anormales son precancerosos y pueden convertirse en cancerosos con el tiempo, sin embargo, las células de la superficie de la cérvix algunas veces parecen anormales pero no cancerosas.

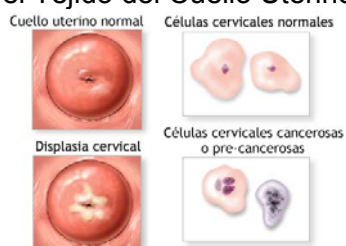
Como se mencionó en la sección (1.1) la lesión intraepitelial escamosa, **SIL** representa las anormalidades en el tejido, según los cambios a nivel celular ésta se puede dividir en dos categorías:

- Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado: Se refiere a cambios precoces en el tamaño, forma y número de células que forman la superficie de la cérvix. Algunas lesiones de bajo grado desaparecen por sí mismas, sin embargo, con el tiempo, otras lesiones pueden crecer o hacerse más anormales y formar una lesión de alto grado. Las lesiones precancerosas de bajo grado también se llaman displasia

leve o neoplasia intraepitelial cervical I (CIN 1, ver figura 5). Tales ocurren con más frecuencia en mujeres de 25 a 35 años de edad pero pueden aparecer también en otros grupos.

- Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado: Significa que hay un gran número de células precancerosas que se ven muy diferentes de las células normales. Del mismo modo que las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado, estos cambios precancerosos comprenden sólo células en la superficie del cuello del útero. Estas células no se harán cancerosas y no invadirán las capas más profundas de la cérvix por muchos meses, tal vez años. A las lesiones de alto grado también se les conoce como displasia moderada o severa, CIN 2 ó 3 (ver figuras 6 y 7), o bien carcinoma *in situ*. Estas lesiones se presentan con más frecuencia en mujeres de 30 a 40 años de edad pero pueden aparecer también en otros grupos de edad. En la figura 2 se muestran algunas de estas anormalidades.

Figura 2. Anormalidades en el Tejido del Cuello Uterino



Fuente: <http://www.netterimages.com/images/>

Si las células anormales se diseminan con más profundidad dentro de la cérvix o a otros tejidos u órganos, la enfermedad se llama entonces cáncer cervical o cáncer cervical invasor. Las células cancerosas adquieren la capacidad de atravesar la membrana basal, invaden el tejido conectivo y penetran en los vasos linfáticos, y a veces en los sanguíneos, alcanzando a todo el organismo, estas células anormales se reproducen a gran velocidad. Los dos tipos de cáncer cervical más frecuentes son el cáncer de células

escamosas también llamado epidermoide, y el adenocarcinoma; el más frecuente entre los dos es el epidermoide.

Figura 3. Cérvix uterino: Carcinoma Escamoso Invasor.

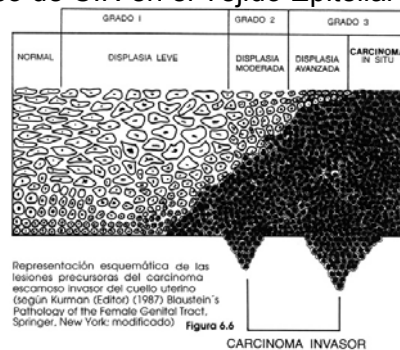


Fuente: <http://www.pathology.washington.edu>

1.3.1 NEOPLASIA INTRAEPITELIAL

La neoplasia intraepitelial cervical conocida como CIN por sus siglas en inglés, Cervical Intraepithelial Neoplasia, es un término usado en histología y ginecología para describir los cambios del epitelio escamoso de la cérvix previos a un carcinoma invasivo. CIN es un continuo proceso de cambios por medio de los cuales el epitelio toma progresivamente apariencia más anormal o *displasia*. En la figura 4 se ilustran los cambios en el epitelio escamoso típicamente asociados con la neoplasia cervical.

Figura 4. Progreso de CIN en el Tejido Epitelial Cervical

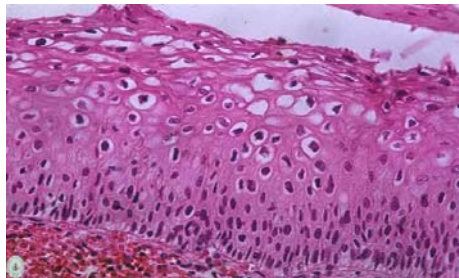


Fuente: BLAUSTEIN. "Pathology of the female genital tract". New York: Springer, 1987

La neoplasia intraepitelial está clasificada en tres estadios, CIN I - III según la severidad de la displasia y el nivel del epitelio afectado; no hay una descripción cuantitativa para estos estados y por tanto su diagnóstico es altamente subjetivo.

En la CIN 1 existe buena maduración, con mínimas anomalías (figura 5). Las células indiferenciadas se encuentran en las capas epiteliales más profundas (tercio inferior). Se observan figuras mitóticas, pero no muchas. Pueden verse cambios citopáticos debidos a la infección por el VPH (Virus de Papiloma Humano) en todo el espesor del epitelio.

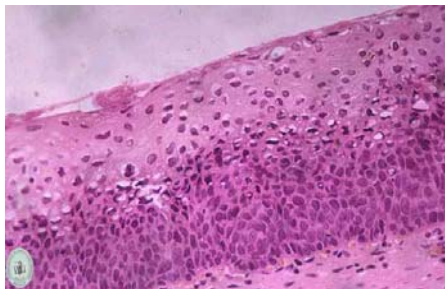
Figura 5. CIN I. Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado.



Fuente: <http://www.pathology.washington.edu>

La CIN 2 se caracteriza por cambios celulares displásicos restringidos sobre todo a la mitad o los dos tercios inferiores del epitelio, con anomalías nucleares más marcadas que en la CIN 1. Pueden verse figuras mitóticas en toda la mitad inferior del epitelio (figura 6).

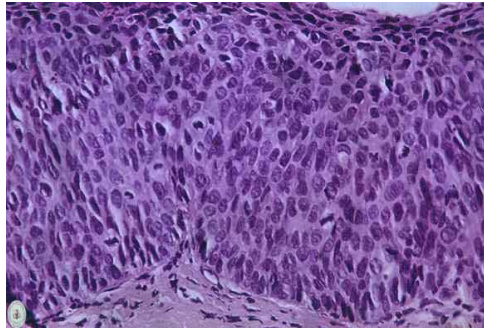
Figura 6. CIN II. Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado



Fuente: <http://www.pathology.washington.edu>

En la CIN 3, la diferenciación y la estratificación pueden faltar por completo o existir sólo en el cuarto superficial del epitelio, con abundantes figuras mitóticas (figura 7). Las anomalías nucleares aparecen en todo el espesor del epitelio.

Figura 7. CIN III. Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado



Fuente: <http://www.patnology.washington.edu>

1.3.2 CARCINOMA *IN SITU*

El término carcinoma *in situ* (CIS) se introdujo en 1932 para denotar las lesiones en las cuales las células carcinomatosas indiferenciadas abarcaban todo el espesor del epitelio, sin interrumpir la membrana basal (Broders, 1932). Ulteriormente se comunicó la asociación entre el CIS y cáncer invasor del cuello uterino. Posteriormente, por largos años, las lesiones precancerosas cervicales se notificaron usando las categorías de displasia y CIS, todavía ampliamente empleadas en muchos países en desarrollo. Progresivamente clasificar separadamente la displasia y el CIS fue considerado arbitrario, basados en los resultados de algunos estudios de seguimiento de las mujeres con esas lesiones; se observó que algunos casos de displasia retrocedían, algunos persistían y otros progresaban a CIS. Además de una correlación directa entre progresión y grado histológico, estas observaciones condujeron al concepto de un sólo proceso mórbido

continuo en el que el epitelio normal evoluciona a lesiones epiteliales precursoras y a cáncer invasor. Con base en dichas observaciones, en 1968 se introdujo el término de neoplasia intraepitelial cervical (CIN) para denotar las múltiples posibilidades de atipia celular confinada al epitelio.

1.3.3 CAMBIOS ESTRUCTURALES DEL TEJIDO EPITELIAL ESTRATIFICADO

Quizás el cambio más evidente en la estructura del tejido, asociado con el desarrollo de CIN, es la pérdida de diferenciación y estratificación. En un tejido normal la tasa de producción y proliferación de células es controlada por mecanismos de realimentación complejos, mientras que en tejidos carcinogénicos, estos mecanismos son debilitados y las células pueden desarrollarse a una tasa inusualmente rápida, o experimentar un inusual proceso de diferenciación. En el caso de CIN leve las células basal cuboidal gradualmente pierden su tendencia a desarrollarse en volumen y se aplanan hacia la superficie, resultando eventualmente un tejido que es homogéneo en todo su grosor en términos de distribución de tamaño y forma de las células.

El aumento nuclear y los cambios de tamaño y forma son características constantes de todas las células displásicas, la mayor intensidad tintorial (hipercromasia) es otra característica destacada. Estas células siempre presentan distribución irregular de la cromatina, como en grumos. Los núcleos anormales en las células superficiales o intermedias indican una CIN de bajo grado (las figuras mitóticas y los nucléolos visibles son poco comunes en esta etapa), mientras que la anomalía de los núcleos de células parabasales y basales indica CIN de alto grado. El tamaño del núcleo respecto de la cantidad relativa de citoplasma (relación núcleo/citoplasma) es una de las bases más importantes para evaluar el grado de CIN; este

fenómeno es típico de muchos tipos de células, es decir, no está asociado únicamente al tejido epitelial. Las mayores relaciones se asocian con grados más avanzados de CIN.

Para clasificar la CIN además de observar las anomalías nucleares como la dilatación, la mayor relación núcleo/citoplasma, la hipercromasia, el polimorfismo y la variación del tamaño nuclear (anisocariosis), se observa la proporción del espesor epitelial que presentan células maduras y diferenciadas, los grados más avanzados de CIN suelen tener una mayor proporción del espesor epitelial con células indiferenciadas y sólo una delgada capa superficial de células maduras, diferenciadas. A menudo existe una fuerte correlación entre la proporción del epitelio que presenta maduración y el grado de anomalía nuclear.

Por otro lado, las figuras mitóticas de las células en división son poco frecuentes en el epitelio normal y, cuando existen, se ven sólo en la capa parabasal. Conforme se incrementa la gravedad de la CIN aumenta el número de figuras mitóticas, que pueden verse en las capas epiteliales superficiales. Cuanto menos diferenciado es un epitelio, más alto es el nivel en que pueden verse figuras mitóticas.

1.4 PROPIEDADES ELÉCTRICAS DEL TEJIDO EPITELIAL

El tejido epitelial comprende varias capas de células, cada una con propiedades eléctricas diferentes, cuyas características están determinadas por las conductividades y permitividades eléctricas de sus células constituyentes.

Las propiedades eléctricas de los tejidos biológicos determinan la interacción de la radiación electromagnética con los constituyentes a nivel celular y molecular; caracterizándolos de forma tal que permiten reconocer si se encuentra en condiciones normales o presentan algún tipo de patología. Los cambios estructurales, discutidos en la sección anterior, repercuten en una alteración del comportamiento de la radiación electromagnética, esta alteración puede ser medida y es usada para diagnosticar anomalías.

En general, los tejidos tienen una impedancia eléctrica compleja, la cual es función de la frecuencia, debido a que éstos contienen componentes con propiedades resistivas y capacitivas. La magnitud de la impedancia y su dependencia en frecuencia son función de la composición del tejido; existen demostraciones prácticas^{2 3} y teóricas⁴ de que diferentes estructuras de tejido son asociadas con diferentes bandas de frecuencia dentro de un espectro de impedancia. A altas frecuencias (>1 GHz) la estructura molecular es el factor determinante, mientras que a bajas frecuencias (<100 Hz) domina la acumulación de carga en interfaces de membrana grandes.

1.4.1 LAS ZONAS DE DISPERSIÓN EN LOS TEJIDOS BIOLÓGICOS

Las propiedades dieléctricas de los materiales se obtienen de la medida de su permitividad compleja relativa, ϵ expresada como:

$$\epsilon = \epsilon' - j\epsilon'' \quad (1.1)$$

² Duck FA. 'Physical properties of tissue'. London: Academic Press, 1990.

³ Foster KR, Schwan HP. 'Dielectric properties of tissues and biological materials: a critical review'. *Crit Rev Biomed Eng* 1989; **17**: 25–104.

⁴ Schawn, H.P. : 'Electrical properties of tissue and cell suspensions', *Adv. Biol. Med. Phys.*, 1957, **5**, pp. 147–209.

donde ε' es la permitividad relativa del material y ε'' el factor de pérdidas fuera de fase asociado con ella tal que:

$$\varepsilon'' = \sigma / \varepsilon_0 \omega \quad (1.2)$$

donde ε_0 (F/m) es la permitividad del espacio libre, ω (rad/s) la frecuencia angular del campo y σ (S/m) es la conductividad total del material, la cual depende de la naturaleza de la muestra y además puede incluir una contribución de una conductividad iónica independiente de la frecuencia σ_i .

En los tejidos biológicos, como materiales dieléctricos que son, se observa una disminución de la permitividad y un aumento de la conductividad al aumentar la frecuencia (figura 8). El aumento de la conductividad se puede interpretar como un incremento del porcentaje del volumen de la suspensión que es accesible a la corriente inyectada (Foster y Schwan, 1989). Se pueden observar tres zonas de variación de conductividad y de permitividad, que se denominan “zonas de dispersión”.

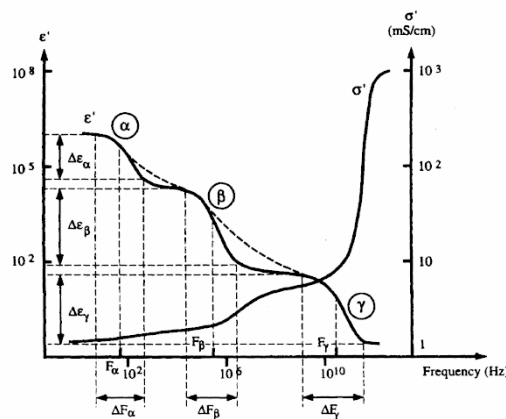
En el caso de la conductividad, la primera zona es para frecuencias inferiores a 100 Hz, en ella la célula es poco conductora comparada con el medio extracelular, su valor está modelado por un estudio realizado por Maxwell, donde cuantificaba esta conductividad con la relación:

$$\sigma = \sigma_a \frac{1-p}{1+\frac{p}{2}} + \sigma_i \frac{9p}{(2+p)^2} \quad (1.3)$$

Donde σ_a y σ_i representan las conductividades del medio y de las células en suspensión respectivamente, y p el porcentaje de las células en suspensión. Con esta ecuación se obtienen conductividades típicas de 0,1 (S/m) en el límite de corriente continua. La segunda zona se considera para frecuencias entre 10 MHz y 100 MHz, en ella la membrana de la célula no ofrece una

impedancia alta al paso de corriente, siendo el tejido modelado como una suspensión de proteínas no conductoras en un medio electrolítico; el valor típico en esta segunda zona es de 1 (S/m). Finalmente, para frecuencias superiores a 100 MHz, existe un incremento significativo de la conductividad debido a tres factores: la existencia de efectos de polarización interfacial de Maxwell-Wagner, pérdidas dieléctricas de moléculas polares y la relajación dieléctrica del agua, en esta zona la conductividad puede alcanzar valores de 100 (S/m) o incluso superiores.

Figura 8. Comportamiento de la Conductividad y Permitividad de los Tejidos Biológicos



Fuente: *Contributions of the Measurement of Electrical for Living Tissue Ischemia Injury Monitoring*. Ivorra Cano Antoni.

La permitividad presenta un efecto contrario al de la conductividad, a bajas frecuencias se puede alcanzar valores de 10^6 - 10^7 (F/m) se observan tres dispersiones fundamentales, aunque en algunos sistemas biológicos se pueden identificar un mínimo de hasta siete mecanismos diferentes de relajación (Schawn, 1985).

La dispersión a más baja frecuencia, denominada dispersión α , es debida a fenómenos de difusión iónica de los iones que envuelven la membrana celular. En dicha zona la corriente sólo pasa a través del medio extracelular y la célula posee una elevada impedancia comparada con el medio

extracelular. La dispersión α esta usualmente asociada con las numerosas interfaces membrana celular–electrolito en el tejido, donde se toma en consideración, las cargas acumuladas con la formación de la doble capa electroquímica y la conducción iónica en los límites de la membrana. Esta dispersión puede ser considerada como una relajación dipolar que está relacionada con un gran dipolo formado por la célula debido a la acumulación de cargas de polaridades opuestas en cada lado de la membrana bajo el efecto del campo eléctrico. Además, esta dispersión se manifiesta como un fenómeno superficial que no proporciona información relacionada con el interior de la célula. Una de las muchas dificultades relacionadas con la interpretación de esta zona de dispersión es causada por los problemas en la medición de parámetros eléctricos en los tejidos a muy bajas frecuencias.

La dispersión β , llamada también relajación estructural, se produce en el margen de radiofrecuencia, desde las decenas de KHz hasta las decenas de MHz. Esta zona brinda información sobre el interior de la célula, ya que la corriente aplicada atraviesa la membrana celular llegando hasta el componente intracelular. Dicha dispersión se debe esencialmente a mecanismos de carga capacitivos de las membranas celulares. Cuando la frecuencia aumenta, la reactancia capacitiva de la célula disminuye, lo cual induce un incremento en el flujo de corriente que circula a través del medio intracelular, y por consiguiente una disminución en la impedancia del tejido. A altas frecuencias la dispersión β se caracteriza por una reorientación dipolar de las proteínas y los organelos de la célula, los cuales se comportan semejante a los dipolos eléctricos.

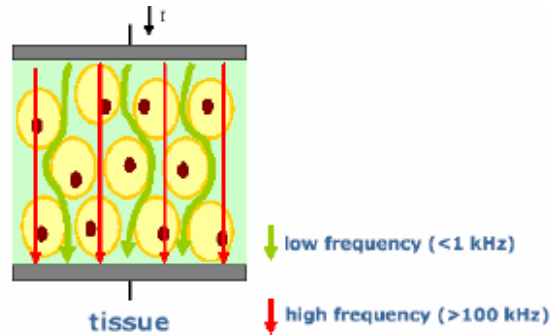
La siguiente relajación, es la dispersión γ que domina las altas frecuencias del espectro, en las cuales las capacitancias de las membranas son cortocircuitadas. La disminución de la permitividad y la impedancia a frecuencias tan altas como 1 GHz puede ser relacionada con las propiedades

polares de las moléculas de agua que se encuentran libres en el tejido. Por lo tanto, esta dispersión se debe principalmente a la reorientación de los dipolos eléctricos formados por las moléculas de agua del tejido, que representan cerca del 80% del volumen del tejido blando. Por tanto, a muy altas frecuencias el tejido pierde su especificidad eléctrica, y su comportamiento es similar a un electrolito, de aquí que su permeabilidad e impedancia están dominadas por la relajación del agua libre en el tejido. Algunos autores⁵ consideran la dispersión, γ en la región desde 1 GHz hasta 10 GHz, debido a que en este rango se presenta la rotación de los aminoácidos, la rotación parcial de carga en cada grupo de proteínas, y la relajación debida a las proteínas contenidas en el agua, y atribuyen la dispersión γ a las moléculas de agua libre. Entre la dispersión β y la γ existe una pequeña dispersión denominada δ debida a la relajación del agua ligada a las proteínas.

Cada tejido se diferenciará de los demás mayoritariamente por las características de sus relajaciones y en menor medida, por los valores de conductividad o permitividad que presentan, siendo posible su caracterización mediante los modelos de Cole-Cole. Para resumir, a bajas frecuencias, las mediciones de impedancia suministran información de los niveles extracelulares y de la membrana, además, la información relativa a las estructuras celulares, concernientes a su composición interna, incrementa conforme se incrementa la frecuencia, debido a que con ello la corriente incrementa la penetración hacia el espacio intracelular.

⁵ Cole, K. S., 'Permeability and impermeability of cell membranes for ions'. Cold Spring Harbor Symposium. Quant. Biol., 8, 110-122, 1940.

Figura 9. Dependencia de la Trayectoria de la Corriente Eléctrica con Respecto a la frecuencia.



Fuente: *Contributions of the measurement of electrical for living tissue ischemia injury monitoring.* Ivorra Cano Antoni.

1.4.2 MODELO DE COLE-COLE

La propiedad más importante de los dieléctricos es la capacidad de polarizarse bajo la acción de un campo eléctrico exterior. La polarización (P) coincide con la densidad superficial de cargas ligadas en el dieléctrico, siendo su relación con el campo eléctrico (E) y densidad de campo eléctrico (D) la siguiente:

$$\vec{D} = \epsilon_0 \vec{E} + \vec{P} = \epsilon \vec{E} \quad (1.4)$$

Existe una relación entre la expresión del cambio de la polarización y la de la permitividad ante una excitación senoidal de frecuencia ω mostrado en las ecuaciones 1.5 y 1.6 (Ramo, 1965).

$$P^*(\omega) = P_\infty + \frac{P_0 - P_\infty}{1 + j\omega\tau} \quad (1.5)$$

$$\epsilon^*(\omega) = \epsilon_\infty + \frac{\epsilon_s - \epsilon_\infty}{1 + j\omega\tau} \quad (1.6)$$

En ellas, $\epsilon_s, \epsilon_\infty$ y P_0, P_∞ son respectivamente la permitividad y polarización en continua y a frecuencia infinita y τ el tiempo de relajación. En este modelo

se ha hecho la aproximación de dieléctrico perfecto. Si éste no lo fuera, existiendo corrientes de conducción para $\omega=0$, es necesario añadir al modelo el efecto de la conductividad estática σ_s .

Este desarrollo es idéntico para la expresión de la conductividad compleja, llegándose a la ecuación

$$\sigma^* = j\omega\varepsilon_0\varepsilon^* = \sigma_\infty + \frac{\sigma_s - \sigma_\infty}{1 + j\omega\tau} + j\omega\varepsilon_0\varepsilon_\infty \quad (1.7)$$

Donde σ_∞ es la conductividad a frecuencia infinita.

En general, no existe un único mecanismo de relajación. En una primera aproximación se puede considerar que si el dieléctrico tiene más de una constante de relajación y éstas están suficientemente separadas, $\tau_1 \ll \tau_2 \ll \tau_3$, respondiendo todas ellas a un comportamiento de primer orden, la permitividad se puede modelar con la expresión:

$$\varepsilon^*(\omega) = \varepsilon_\infty - \frac{j\sigma_s}{\omega\varepsilon_0} + \frac{\Delta\varepsilon_1}{1 + \omega\tau_1} + \frac{\Delta\varepsilon_2}{1 + \omega\tau_2} + \frac{\Delta\varepsilon_3}{1 + \omega\tau_3} + \dots = \varepsilon' + j\varepsilon'' \quad (1.8)$$

Si estas constantes de tiempo no están suficientemente separadas, y vienen dadas por dispersiones dentro del mismo mecanismo que produce una determinada relajación, se tendrá una relajación dieléctrica más ancha, que cumplirá la expresión siguiente (Foster y Schawn, 1989):

$$\varepsilon^* = \varepsilon_\infty + (\varepsilon_s - \varepsilon_\infty) \int_0^\infty \frac{\rho(\tau)}{1 + j\omega\tau} d\tau \quad (1.9)$$

Donde $\rho(\tau)$ es la función de distribución normalizada de las constantes de tiempo. Esta expresión permite describir cualquier dieléctrico, en ausencia de fenómenos de resonancia y suponiendo un comportamiento lineal, el problema es, para cada caso, encontrar la función de distribución adecuada.

Se puede pensar en hallar una función que responda a los mecanismos físicos que se producen en el dieléctrico, pero este planteamiento acostumbra a dar soluciones matemáticamente muy complejas. La alternativa es encontrar alguna expresión sencilla que se ajuste a los datos experimentales encontrados. La solución de este tipo más utilizada en la bibliografía fue presentada por K.Cole y R.Cole (Cole y Cole, 1941), que modelan la evolución de la permitividad como:

$$\varepsilon^* = \varepsilon_\infty + \frac{\varepsilon_s - \varepsilon_\infty}{1 + \left(j \frac{\omega}{\omega_c} \right)^{(1-\alpha)}} \quad (1.10)$$

En esta expresión el parámetro α da idea del grado de dispersión de las constantes de tiempo asociadas al fenómeno de la relajación dieléctrica. Si $\alpha=0$, indica que sólo hay una constante de tiempo y la expresión compleja de la permitividad coincide con la ecuación de Debye. La dispersión de las constantes de tiempo aumenta al hacerlo este parámetro, por esto nos da idea del grado de homogeneidad del dieléctrico. La ecuación que rige esta distribución de constantes, para el modelo de Cole-Cole es:

$$\rho(\tau) = \frac{1}{2\pi} \frac{\sin(\alpha\pi)}{\cosh\left[(1-\alpha)\ln\frac{\tau}{\tau_c} \right] - \cos(\alpha\pi)} \quad (1.11)$$

De forma análoga es posible encontrar la expresión que modela el comportamiento de la impedancia del dieléctrico

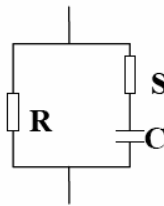
$$Z = R_\infty + \frac{R_0 - R_\infty}{1 + \left(j \frac{\omega}{\omega_c} \right)^{(1-\alpha)}} \quad (1.12)$$

Siendo posible utilizar cualquiera de estas ecuaciones para modelar el comportamiento de los materiales dieléctricos.

1.5 MODELADO DE LAS PROPIEDADES ELÉCTRICAS DEL TEJIDO

El comportamiento eléctrico dependiente de la frecuencia de una célula es determinado por la conductividad del espacio intra y extra celular, y la permitividad de la membrana^{6 7}, aunque la presencia de el núcleo puede también afectar las características. Así la impedancia eléctrica compleja del tejido será determinada por las dimensiones, estructura interna y arreglos de las células constituyentes. Este comportamiento se puede interpretar en términos de una red simple resistor-capacitor, como se muestra en la figura 10.

Figura 10. Circuito Propuesto por Fricke y Morse para Modelar el Comportamiento del Tejido Biológico.



Fuente: *Modelling the Electrical Properties of Cervical Epithelium*. Dawn Carol Walter PhD. University of Sheffield. 2001

El espacio extracelular se representa con un resistor R y el espacio intracelular (citoplasma) por el segundo resistor S. La membrana está representada por un capacitor C o por un capacitor y resistor en paralelo. R, S y C son conocidos como los parámetros de Cole y están relacionados con

⁶ Fricke, H., And Morse, S. 'The electrical resistance of blood between 800 and 4.5 million cycles', *J. Gen. Physiol.*, 1925, 9, pp. 153–167.

⁷ Schawn, H.P. : 'Electrical properties of tissue and cell suspensions', *Adv. Biol. Med. Phys.*, 1957, 5, pp. 147–209.

las propiedades dieléctricas fundamentales y la estructura del tejido. Al referirse a un modelo de capacitor y resistor simple, la resistencia está relacionada con la conductividad ρ por:

$$R = \frac{l}{\sigma A} \quad (1.13)$$

Donde l es la longitud del conductor, $\sigma = 1/\rho$ es la conductividad y A es el área de la región transversal. La capacitancia también se puede obtener a partir de la permitividad usando la relación:

$$C = \frac{\epsilon_0 \epsilon_r A}{d} \quad (1.14)$$

Donde A fue definida anteriormente y d es la separación entre dos placas conductoras en este caso el grosor efectivo de la membrana.

A bajas frecuencias, la reactancia de la membrana es alta, y el flujo de corriente está restringido sólo al espacio extracelular. A altas frecuencias la reactancia se reduce a un orden de magnitud similar a la resistencia intracelular y extracelular, y se permite que la corriente penetre la membrana y fluya a través del citoplasma. Este incremento en el volumen disponible para el flujo de corriente se manifiesta en una marcada reducción de la impedancia en el rango de radiofrecuencia. Alternativamente el comportamiento en frecuencia de una membrana biológica se puede escribir en términos de una admitancia compleja; para una membrana de área A , grosor d , conductividad intrínseca σ y permitividad relativa ϵ_r , la admitancia compleja será:

$$Y^* = \left(\frac{A}{d} \right) (\sigma + j\omega\epsilon_0\epsilon_r) \quad (1.15)$$

1.6 MÉTODOS DE MODELADO

El modelado analítico es el método más preciso para predecir el comportamiento de un sistema, debido a que está basado en la solución

directa de las ecuaciones matemáticas que describen de forma precisa el sistema. Las soluciones de ecuaciones analíticas son relativamente rápidas de resolver y requieren un proceso computacional poco intensivo. Pero desafortunadamente una solución analítica para nuestro problema no es viable porque el carácter anisotrópico y heterogéneo del tejido hace difícil, si no imposible, resolver las ecuaciones que lo describen. Por otro lado, algunas de las aproximaciones utilizadas para la solución de problemas electrostáticos no son aplicables al sistema de interés, por ejemplo, para reducir el orden de la impedancia de contacto, el diámetro de los electrodos en la prueba cervical es grande en comparación con su separación lo que hace no aplicable la consideración de fuente puntual.

Todo lo anterior sugiere una solución a partir de métodos numéricos los cuales no ofrecen una respuesta exacta pero si la mejor aproximación mediante la minimización de un término de error. Las técnicas numéricas, como el método de diferencias finitas, implican la discretización del dominio en un número de regiones individuales denominadas elementos, los cuales están conectados por nodos. Las limitantes, que usualmente determinan la conveniencia de este método para algún problema físico particular, están en definir las dimensiones y el comportamiento de los elementos y nodos. Por otra parte, también se presentan muchas limitaciones al manejar sistemas no-homogéneos y geoméricamente complejos, esto sin considerar que la solución obtenida, consistente en valores de potencial de cada uno de los n nodos en el modelo, no contiene información sobre el potencial entre nodos por lo que puede considerarse como un potencial discontinuo; sin embargo, cuando la densidad de nodos se incrementa la solución convergerá a una forma continua.

1.6.1 MODELADO POR ELEMENTOS FINITOS

Este método es considerado como una herramienta extremadamente poderosa en la solución de un amplio rango de problemas físicos y de ingeniería⁸. De manera similar al método de diferencias finitas, esta técnica considera que el volumen, o dominio a ser modelado consiste de un número de pequeños volúmenes discretos, o 'elementos', en los cuales se asume la distribución de potencial. Los elementos vecinos están unidos por nodos, para los cuales la solución puede ser obtenida en términos de sus potenciales o corrientes. Las ecuaciones inicialmente son derivadas para elementos individuales, luego, son acopladas en un sistema de ecuaciones, el cual caracteriza la respuesta del dominio entero. Contrario al método de diferencias finitas, la continuidad de la variable primaria (en este caso, potencial eléctrico), es asegurado a través de todo el dominio, y se pueden obtener soluciones para cualquier punto dentro del modelo. Asimismo la habilidad para manipular elementos de casi cualquier tamaño y forma es una característica integral del método de elementos finitos.

Independientemente de la física del sistema a ser modelado el método está basado en cuatro conceptos básicos:

- El sistema a modelar, el cual estará compuesto de materiales con diferentes propiedades físicas.
- El dominio, o región del sistema para la cual se requiere una solución. Éste se divide en elementos, los cuales son interconectados por nodos.
- Ecuaciones gobernantes, o leyes físicas que rigen el comportamiento del sistema.

⁸ Jim, J, 'The Finite Element Methodo in Electromagnetics', Wiley Interscience: New York,USA 2002.

- Ecuaciones auxiliares, las cuales describen las influencias externas aplicadas al sistema.

Entonces, el problema con un número infinito de grados de libertad se convierte en un problema con un número finito de los mismos, es decir, la solución del sistema entero se aproxima por medio de un número finitos de coeficientes conocidos. El sistema algebraico de ecuaciones se obtiene aplicando el variacional de Ritz o el procedimiento de Galerkin, la solución del problema se lleva a cabo resolviendo el sistema de ecuaciones. Un análisis de elementos finitos debe incluir los siguientes pasos básicos:

1. Discretización o Subdivisión del Dominio

La discretización del dominio es el primer paso en cualquier análisis de Elementos Finitos. En este paso, el dominio entero se subdivide en un número N de pequeños subdominios o elementos. Para un dominio unidimensional los elementos son a menudo pequeños segmentos de línea interconectados para formar la línea original; para un dominio bidimensional los elementos son usualmente pequeños triángulos o rectángulos; en una solución tridimensional, el dominio puede ser subdividido en tetraedros, pequeñas pirámides triangulares o en ladrillos rectangulares. Los segmentos lineales, triángulos y tetraedros son los elementos dimensionales básicos para una, dos y tres dimensiones respectivamente, en los cuales los nodos están localizados en los vértices. Para la implementación es necesario describir estos nodos, una completa descripción de un nodo contiene su valor de coordenada, en número local y en número global. El número local de un nodo indica su posición en el elemento, mientras que el nodo global indica su posición en todo el sistema.

2. Selección de la Función de Interpolación

El segundo paso del análisis de elementos finitos es la selección de una función de interpolación que provea una aproximación de la solución en un elemento. Para la interpolación, generalmente se selecciona un polinomio de primer, segundo o un orden más alto. Los polinomios de alto orden ofrecen una mayor aproximación pero también una formulación más complicada que la de polinomios de menor orden. Una vez el orden del polinomio se selecciona se puede derivar una expresión para la solución en un elemento e dada por:

$$\tilde{\phi}^e = \sum_{j=1}^n N_j^e \phi_j^e = \{N^e\}^T \{\phi^e\} = \{\phi^e\}^T \{N^e\} \quad (1.16)$$

Donde n es el número de nodos en el elemento, ϕ_j^e es el valor de ϕ en el nodo j del e -ésimo elemento y N_j^e es la función de interpolación para el nodo j del mismo elemento. Una importante característica de la función N_j^e es que es diferente de cero sólo en el elemento e , y fuera de este elemento desaparece. Para nuestro caso utilizaremos elementos triangulares lineales para los cuales la función ϕ se aproxima por:

$$\tilde{\phi}^e(x, y) = a^e + b^e x + c^e y \quad (1.17)$$

Donde a^e, b^e y c^e son coeficientes constantes por determinar. Cada elemento tiene tres nodos, cada uno localizado en cada uno de los vértices, con un valor correspondiente de ϕ denotado por ϕ_1^e, ϕ_2^e y ϕ_3^e respectivamente. Reemplazando en la ecuación (1.18), obtenemos:

$$\phi_1^e = a^e + b^e x_1^e + c^e y_1^e$$

$$\phi_2^e = a^e + b^e x_2^e + c^e y_2^e$$

$$\phi_3^e = a^e + b^e x_3^e + c^e y_3^e$$

Donde x_j^e y y_j^e ($j = 1, 2, 3$) denotan los valores de las coordenadas del j -ésimo nodo en el e -ésimo elemento. Resolviendo los coeficientes constantes en términos de ϕ obtenemos la función de interpolación:

$$N_j^e(x, y) = \frac{1}{2\Delta^e} (a_j^e + b_j^e x + c_j^e y) \quad ; \quad j = 1, 2, 3 \quad (1.18)$$

$$\Delta^e = \frac{1}{2} \begin{vmatrix} 1 & x_1^e & y_1^e \\ 1 & x_2^e & y_2^e \\ 1 & x_3^e & y_3^e \end{vmatrix} = \text{Área del } e\text{-ésimo elemento}$$

3. Formulación del Sistema de Ecuaciones

Para la formulación del sistema de ecuaciones se empleará el método de Galerkin, antes mencionado, el cual busca la solución mediante la utilización de las denominadas funciones de peso, las cuales ponderan el residuo de la ecuación diferencial que gobierna el problema físico. Sea (1.19) la ecuación diferencial que describe el problema, y asumiendo que $\tilde{\phi}$ es una solución aproximada de la ecuación diferencial, se define r como el residuo resultante de evaluar $\tilde{\phi}$ en la ecuación (1.19); nótese que r es diferente de cero.

$$\delta\phi = f \quad (1.19)$$

$$r = \delta\tilde{\phi} - f \quad (1.20)$$

Donde δ es un operador diferencial⁹. Entonces, la mejor aproximación para $\tilde{\phi}$ será aquella que reduzca el residual r al menor valor en todos los puntos del dominio. Por esto el método de ponderación residual fuerza la condición

$$R^e = \int_{\Omega} \omega^e r \, d\omega = 0 \quad (1.21)$$

⁹ Jim, J, 'The Finite Element Method in Electromagnetics', Wiley Interscience: New York, USA 2002. pp20

Donde Ω es el volumen generalizado perteneciente al dominio, R^e es la integral de ponderación del residuo para cada elemento del dominio y ω^e son las funciones de peso escogidas, las cuales corresponden a las funciones de interpolación.

Se puede decir que la formulación del sistema de ecuaciones está compuesta por tres subpasos:

- a. Formulación de la ecuación residual.
- b. Sumatoria de las ecuaciones residuales sobre todos los elementos para formar el sistema de ecuaciones, en un proceso llamado ensamblaje.
- c. Imposición de las condiciones de frontera para obtener la forma final del sistema de ecuaciones.

4. Solución del Sistema de Ecuaciones

La solución del sistema de ecuaciones es el paso final en un análisis de elementos finitos, el sistema resultante tiene una de las siguientes dos formas

$$\{K\}\{\phi\} = \{b\} \quad (1.22)$$

$$\{A\}\{\phi\} = \lambda\{B\}\phi \quad (1.23)$$

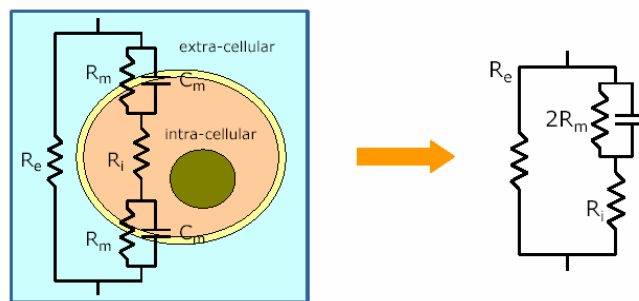
La ecuación (1.22) es del tipo determinístico, resultando de ella una ecuación diferencial no homogénea o condiciones de frontera no homogéneas o ambas. En electromagnetismo, los sistemas determinísticos son usualmente asociados con radiación y otros problemas donde existe una fuente o excitación. Por lo contrario, (1.23) es del tipo eigenvalor, resultando de una ecuación diferencial gobernante homogénea y condiciones de fronteras homogéneas. En electromagnetismo, los sistemas de eigenvalor están generalmente asociados con problemas libre de fuentes, tales como ondas de

propagación en ondas guiadas y resonancia en cavidades. Una vez hemos solucionado el sistema de ecuaciones para $\{\phi\}$ podemos computar los parámetros deseados y presentar los resultados en forma de curvas, gráficas los cuales son mas significativos e interpretables.

1.6.2 MODELADO POR ELEMENTOS CIRCITALES

Una alternativa a la caracterización matemática de los tejidos es la utilización de modelos circuitales, ésta es la representación más clara de los procesos fisiológicos medidos mediante bioimpedancias, ya que éstos se pueden asociar, de una manera más sencilla a comportamientos de elementos resistivos o capacitivos. El modelo más sencillo es el de una célula inmersa en un medio extracelular iónico. En 1988, Rabbat presentó el paso de este sistema fisiológico sencillo a un circuito eléctrico equivalente. En él modelaba los medios extra e intracelular, al ser disoluciones iónicas, por elementos resistivos y la membrana por un efecto capacitivo en paralelo con otro resistivo (Fig.11)

Figura 11. Modelo Circuital de Rabbat para un Sistema Fisiológico Unicelular

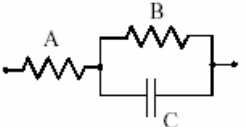
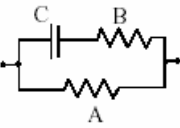


Fuente: Contributions to the Measurement of Electrical Impedance for Living Tissue Ischemia Injury Monitoring. Ivorra Cano Antoni.

Este circuito se ajusta a un modelo de Debye, ya que representa una relajación con $\alpha=0$. El modelado matemático de Debye nos fija tres únicos

parámetros, siendo cuatro los elementos a ajustar en este circuito. No existe, por tanto, una correspondencia única entre elementos de los dos modelos. Si se considera que el comportamiento de la membrana es fundamentalmente capacitivo, considerando R_m de un valor muy elevado, se llega al circuito de la Fig.12.a. En este caso la correspondencia es única entre ambos modelos. Pero ésta no es la única representación posible. En la Fig.12.b se muestra otra (MacDonald, 1992), presentándose hasta cuatro circuitos diferentes más que permiten representar el mismo comportamiento frecuencial. Si lo que se pretende es ajustar un modelo de Cole-Cole, los circuitos de elementos pasivos (R-C-L) no sirven ya que no pueden modelar el comportamiento marcado por el parámetro α . Ante esta problemática se pueden añadir nuevas ramas de dispositivos pasivos al circuito, que permitan aproximar mejor este comportamiento. Esta solución es válida desde un punto de vista matemático pero normalmente los elementos añadidos no tienen un significado fisiológico.

Figura 12. Equivalentes Circuitales

Modelo circuital	Impedancias	Admitancias
 <p>a)</p>	<p>A: R_∞</p> <p>B: $\Delta R = R_0 - R_\infty$</p> <p>C: $-j\Delta R \left(\frac{f_{cz}}{f} \right)^{(1-\alpha_x)}$</p>	<p>A: G_∞</p> <p>B: $\frac{G_0 G_\infty}{G_\infty - G_0}$</p> <p>C: $j \frac{G_\infty^2}{G_\infty - G_0} \left(\frac{f}{f_{cy}} \right)^{(1-\alpha_y)}$</p>
 <p>b)</p>	<p>A: R_0</p> <p>B: $\frac{R_0 R_\infty}{R_0 - R_\infty}$</p> <p>C: $-j \frac{R_0^2}{R_0 - R_\infty} \left(\frac{f_{cz}}{f} \right)^{(1-\alpha_x)}$</p>	<p>A: G_0</p> <p>B: $G_\infty - G_0$</p> <p>C: $j(G_\infty - G_0) \left(\frac{f}{f_{cy}} \right)^{(1-\alpha_y)}$</p>

Fuente: Casas Oscar, Ph.D. Thesis, Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona, 1998.

Donde R_0 es la resistencia a bajas frecuencias, R_∞ es la resistencia a frecuencia infinita y f_{cz} es la frecuencia de corte central.

2. MODELO DE CONDUCCIÓN ELÉCTRICA EN MEDIOS HETEROGÉNEOS USANDO EL MÉTODO DE ELEMENTOS FINITOS PARA DOS DIMENSIONES.

2.1 ECUACIÓN DE CONDUCCIÓN ELÉCTRICA USANDO EL MÉTODO DE GALERKIN

Para formular la ecuación residual primero es necesario encontrar la ecuación diferencial que gobierna el problema físico; para este estudio es la ecuación de distribución de potencial en el tejido epitelial estratificado sano. Como se mencionó anteriormente, el tejido biológico se comporta como un material dieléctrico con características heterogéneas, por lo cual se utilizarán ecuaciones generalizadas de la teoría electromagnética clásica para la formulación del residual.

La relación entre la intensidad de campo eléctrico \vec{E} y la densidad de corriente \vec{J} para un conductor está especificada por la conductividad σ así:

$$\sigma\vec{E} = \vec{J} \quad (2.1)$$

Y se conoce como la forma punto de la ley de Ohm. Además la densidad de corriente está relacionada con la densidad de carga volumétrica por medio de la ecuación de continuidad (2.2), que establece que la corriente que sale de un volumen pequeño por unidad de volumen es igual a la razón de cambio a la que la carga decrece con el tiempo por unidad de volumen en cada punto.

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{J} + \frac{\partial \rho}{\partial t} = 0 \quad (2.2)$$

Por otro lado, la ecuación de Faraday¹⁰ en forma diferencial (2.3), muestra que un campo magnético variante con el tiempo produce un campo eléctrico, que tiene la propiedad especial de la circulación.

$$\vec{\nabla} \times \vec{E} = -\frac{\partial \vec{B}}{\partial t} \quad (2.3)$$

Esta ecuación es una buena aproximación¹¹ y se puede utilizar ya que la longitud de onda de la señal electromagnética en el tejido es mucho mayor que las dimensiones del objeto, es decir, $f \ll 10$ MHz

$$\vec{E} = -\vec{\nabla} \phi \quad (2.4)$$

Si se reemplaza (2.4) en (2.1) se obtiene:

$$\sigma(-\nabla \phi) = \vec{J} \quad (2.5)$$

Despejando $\vec{\nabla} \cdot \vec{J}$ de (2.2)

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{J} = -\frac{\partial(\epsilon \vec{\nabla} \cdot \vec{E})}{\partial t} = \frac{\partial(\epsilon \vec{\nabla} \cdot (\vec{\nabla} \phi))}{\partial t} \approx \frac{\partial(\vec{\nabla} \cdot (\epsilon \vec{\nabla} \phi))}{\partial t}, \text{ suponiendo que } \nabla \epsilon \approx 0^{12}; \text{ en}$$

resumen

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{J} \approx \frac{\partial(\vec{\nabla} \cdot (\epsilon \vec{\nabla} \phi))}{\partial t}, \text{ al sustituir (2.5) en esta ecuación se tiene que}$$

$$\vec{\nabla} \cdot (-\sigma \vec{\nabla} \phi) = \frac{\partial[\vec{\nabla} \cdot (\epsilon \vec{\nabla} \phi)]}{\partial t} \quad (2.6)$$

Dada la naturaleza ondulatoria de los campos electromagnéticos, es posible escribir el potencial eléctrico como

$$\phi = \phi_0(x, y, z)e^{j\omega t}$$

¹⁰ Feynman R.P, Lighton R.B Y Sands M. 'Física Vol. 2 Electromagnetismo y material'. Fondo Educativo Interamericano. Bogotá. 1971.

¹¹ Aproximación Cusiestática, Casas Oscar, Ph.D. Thesis, Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona, 1998.

¹² Una solución más rigurosa se encuentra en : Miranda, D. Físico & ing., MsC. 'Detección Precoz de Cáncer de Cuello Uterino Basada en Espectro de Impedancia Eléctrica'. Universidad Industrial de Santander. 2005

Y reemplazando en (2.6), se llega a

$$\bar{\nabla} \cdot ((\sigma + j\omega\varepsilon) \bar{\nabla} \phi_0(x, y, z)) = 0 \quad (2.7)$$

Es posible definir la conductividad compleja σ^* como

$$\sigma^* = \sigma + j\omega\varepsilon \quad (2.8)$$

Entonces

$$\bar{\nabla} \cdot (\sigma^* \bar{\nabla} \phi_0(x, y, z)) = 0 \quad (2.9)$$

La cual es la ecuación diferencial que gobierna el problema físico. Una vez obtenida la ecuación diferencial, el siguiente paso consiste en definir el residual. Sea $r = \bar{\nabla} \cdot (\sigma^* \bar{\nabla} \tilde{\phi})$, donde $\tilde{\phi} = \tilde{\phi}(x, y)$ $w = N_j(x, y)$, reemplazando en (1.21) se obtiene que:

$$\int_{\Omega} N_j^e \left(\bar{\nabla} \cdot (\sigma^* \bar{\nabla} \tilde{\phi}) \right) d\Omega = 0 \quad (2.10)$$

En la que

$$\tilde{\phi} = \sum_{i=1}^n \phi_i N_i(x, y) \quad (2.11)$$

Utilizando la identidad vectorial

$$\bar{\nabla} \cdot (N_j^e \sigma^* \bar{\nabla} \tilde{\phi}) = (\bar{\nabla} N_j^e) \cdot (\sigma^* \bar{\nabla} \tilde{\phi}) + N_j^e (\bar{\nabla} \cdot \sigma^* \bar{\nabla} \tilde{\phi})$$

y sustituyendo en (2.10) se tiene que

$$\int_{\Omega} \bar{\nabla} \cdot (N_j^e \sigma^* \bar{\nabla} \tilde{\phi}) - (\bar{\nabla} N_j^e) \cdot (\sigma^* \bar{\nabla} \tilde{\phi}) d\Omega = 0 \quad (2.12)$$

De aquí se obtiene la integral de ponderación para el residual, R_j^e , haciendo uso de la ley de Gauss, esta integral está definida para el j-ésimo nodo en el e-ésimo elemento.

$$R_j^e = -\oint_s N_j^e \bar{J} \cdot d\bar{s} - \int_{\Omega} (\bar{\nabla} N_j^e) \cdot (\sigma^* \bar{\nabla} \tilde{\phi}) d\Omega \quad (2.13)$$

Un punto importante de destacar en la ecuación (2.13), es que la integral de superficie cerrada representa un flujo de corriente que al estar precedida por el signo negativo indica que es la corriente inyectada al tejido a través de los electrodos.

2.2 DIVISIÓN DEL ESPACIO

La división del espacio es uno de los pasos más importantes en la utilización de la técnica de Elementos Finitos¹³, de ella depende, en gran medida, la minimización del error en los resultados; uno de los requerimientos básicos, en ésta, es que no debe haber *overlap* o brechas entre los elementos; además de que los elementos deben estar conectados por sus vértices, o en otras palabras, un vértice de un elemento sólo puede estar en el vértice de su elemento vecino, ningún vértice puede pertenecer a ningún segmento de algún elemento vecino. Adicionalmente, una buena discretización debe considerar los siguientes dos puntos. Primero, se debe evitar formar elementos delgados o elementos que tengan un ángulo interno pequeño, sin embargo, estos elementos son admisibles pero tienden a incrementar el error de la solución; específicamente puede ser mostrado que el error en la solución de elementos finitos es inversamente proporcional al seno del ángulo interior más pequeño. Segundo, el uso de elementos más pequeños hará que la solución sea más precisa; desafortunadamente, esto produce más incógnitas e incrementa el tiempo de cómputo y la demanda de memoria. Por esta razón es necesario preservar el número de elementos a un mínimo según la precisión deseada.

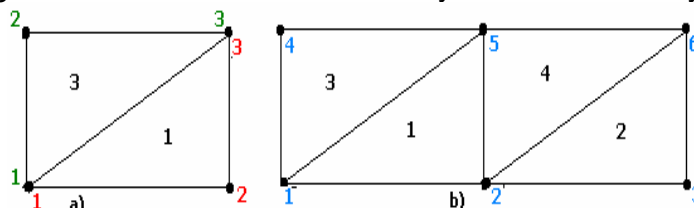
En el presente estudio se toma como dominio una superficie rectangular para la cual es muy conveniente realizar una división en elementos de forma

¹³ Jim, J, 'The Finite Element Methodo in Electromagnetics', Wiley Interscience: New York,USA 2002. pp31.

triangular de igual tamaño y forma; el algoritmo computacional que se realizó posiciona cada punto guardando sus coordenadas x e y , adicionalmente los elementos y nodos pueden ser etiquetados en grupos separados de enteros para su identificación. Puesto que cada elemento esta relacionado a varios nodos, en este caso a tres nodos, a un nodo le puede ser asignada una etiqueta local en asociación con el elemento además de su etiqueta global relativa al sistema entero; para relacionar estos tres números – número de nodo global, el número de nodo local, y el número de elementos - se introdujo una matriz de tres por ne (ne es el número de elementos del sistema) llamada matriz de conectividad y será denotada por $NG(i,e)$, donde $i = 1,2,3$, $e = 1,2,3,\dots,ne$. La matriz $NG(i,e)$ contiene el número de nodo global indexado por el número del nodo local i y el número de elemento e ; es evidente que esta matriz incluye toda la información concerniente a la numeración de los elementos y nodos.

Para una ilustración más clara considerese el ejemplo mostrado en la Figura 13 (b); en el que se representan cuatro elementos y seis nodos globales, en la Tabla 2 se muestra la numeración de la matriz de nodos globales, $NG(i,e)$.

Figura 13. Asignación de Número de Elemento y de Nodos Global y Local



(a) Numeración local de los elementos. (b) Numeración global.

Fuente: Las Autoras del Proyecto.

Tabla 2. Matriz de Conectividad

e	NG(1,e)	NG(2,e)	NG(3,e)
1	1	2	5
2	2	3	6
3	1	4	5
4	2	5	6

Fuente: Las Autoras del Proyecto.

Esta fue la numeración que se utilizó para el desarrollo del algoritmo de elementos finitos; la cual, como se puede notar, no es única. Para efectos de la ejecución del software se plantearon ciertas restricciones con respecto a las medidas de la muestra del tejido y el número total de elementos, debido a que si se tienen cantidades muy pequeñas de ambos el programa podría arrojar resultados erróneos, ya sea por espacio insuficiente para la ubicación de los electrodos o por que el tamaño de los elementos son demasiado grandes.

2.3 ENSAMBLADO DEL SISTEMA DE ECUACIONES

En la sección 2.1 se encontró la ecuación de la integral de ponderación para el residual R_j^e (ecuación 2.13) para cada uno de los nodos en un elemento. El siguiente paso para el análisis de elementos finitos es calcular esta integral para todos los elementos del sistema en los cuales se cumple que:

$$\tilde{\phi}^e = \sum_{i=1}^3 \phi_i^e N_i^e(x, y) \quad (2.14)$$

Reemplazando (2.14) en (2.13) y resolviendo la integral se tiene

$$R_j^e = -\oint_s N_j^e \vec{J} \bullet d\vec{s} - \sum_{i=1}^3 \int_{\Omega} (\vec{\nabla} N_j^e) \bullet [\sigma^* \vec{\nabla} (N_i^e)] \phi_i^e d\Omega \quad (2.15)$$

Lo cual se puede expresar en forma matricial

$$\{R^e\} = \{K^e\} \{\phi^e\} + \{I^e\} \quad (2.16)$$

Donde:

$$\{K^e\} = -\int_{\Omega} (\vec{\nabla} N_j^e) \bullet (\sigma^* \vec{\nabla} N_i^e(x, y)) d\Omega \quad (2.17)$$

$$\{I^e\} = -\oint_s N_j^e \vec{J} \bullet d\vec{s} \quad (2.18)$$

Al resolver la integral de la ecuación (2.17) se obtiene una expresión más simple para el cálculo de la matriz $\{K^e\}$ para cada elemento.

$$K_{i,j}^e = \frac{1}{4(\Delta^e)^2} (b_i^e b_j^e + c_i^e c_j^e) (\Delta x * \Delta y) \int_{\Omega} \sigma^* d\Omega \quad ; \quad i, j = 1, 2, 3 \quad (2.19)$$

Donde Δx e Δy son las dimensiones del elemento en el eje de coordenadas cartesiano.

Hasta este punto se han considerado las ecuaciones para un sólo elemento del dominio, ahora se debe formar el sistema de ecuaciones por medio de la sumatoria de todos los potenciales en los elementos del sistema, que al expresarlo en forma matricial se escribe de la forma compacta:

$$\{K\}\{\phi\} = \{I\} \quad (2.20)$$

Esta expresión se puede interpretar en términos de la ley de Ohm, donde $\{I\}$ es el vector de corrientes inyectadas al tejido y se ensambla a partir de $\{I^e\}$, $\{K\}$ se denominará matriz de conductancia y es ensamblada a partir de $\{K^e\}$ como se explica a continuación.

Retomando el ejemplo dado en la Figura 13, el cual tiene seis nodos, para ensamblar la matriz $\{K\}$ se comienza con una matriz nula de 6x6. Se debe adicionar cada elemento de $\{K^e\}$ al elemento apropiado de $\{K\}$; para mayor claridad considérese primero el elemento K_{11}^1 , remitiéndose a la matriz de conectividad NG, dada en la Tabla1, se encuentra que NG(1,1) es igual a uno, lo cual significa que el primer nodo local del primer elemento corresponde al primer nodo global, puesto que K_{11}^1 relaciona la interacción de este nodo con si mismo se adiciona en la posición (1,1) de la matriz aumentada $\{K\}$. De la misma manera se toma K_{12}^1 , para la cual se encuentra que NG(2,1) es igual a dos entonces se debe sumar K_{12}^1 al elemento K_{12} . Después de añadir todos los nueve elementos de $\{K^1\}$ a $\{K\}$ se obtiene

$$\{K\} = \begin{bmatrix} K_{11}^1 & K_{12}^1 & 0 & 0 & K_{13}^1 & 0 \\ K_{21}^1 & K_{22}^1 & 0 & 0 & K_{23}^1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ K_{31}^1 & K_{32}^1 & 0 & 0 & K_{33}^1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

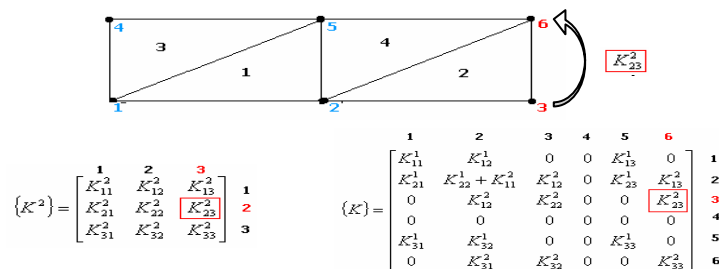
Al adicionar $\{K^2\}$ a $\{K\}$

$$\{K\} = \begin{bmatrix} K_{11}^1 & K_{12}^1 & 0 & 0 & K_{13}^1 & 0 \\ K_{21}^1 & K_{22}^1 + K_{11}^2 & K_{12}^2 & 0 & K_{23}^1 & K_{13}^2 \\ 0 & K_{12}^2 & K_{22}^2 & 0 & 0 & K_{23}^2 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ K_{31}^1 & K_{32}^1 & 0 & 0 & K_{33}^1 & 0 \\ 0 & K_{31}^2 & K_{32}^2 & 0 & 0 & K_{33}^2 \end{bmatrix}$$

Y así sucesivamente se agregan cada elemento de todas las $\{K^e\}$ (ver Figura 14).

El vector de corrientes $\{I\}$ se ensambla adicionando cada uno de los I_i^e a $I_{NG(i,e)}$. Las integrales sobre los lados que son compartidos por dos elementos se cancelarán unas a otras debido a que sus vectores normales tienen direcciones opuestas, por tal razón los lados de los elementos internos no contribuyen a $\{I\}$, solo aquellos ubicados en las fronteras tendrán una contribución diferente de cero.

Figura 14. Esquema de Ensamblado de la Matriz de Conductividad.



Los nodos locales 2,3 del elemento 2 en la figura, corresponden a los nodos globales 3,6 y el valor de K entre estos dos nodos ocupa la posición (3,6) de la matriz de conductividad Fuente: Las Autoras del Proyecto.

2.4 ASIGNACIÓN DE LA CONDUCTIVIDAD COMPLEJA

Para que el modelo corresponda a las propiedades eléctricas presentes en el tejido epitelial, como medio dieléctrico conductor, debe realizarse la asignación de conductividades a cada elemento del sistema, en este proceso hay tener muy en cuenta la estructura física de la célula, ya que sus componentes principales (membrana celular, membrana nuclear, núcleo y citoplasma) al igual que el espacio extracelular cuentan con valores de conductividad y permitividad diferentes (ver Tabla 3), por tanto, estas propiedades se convierten en funciones dependientes del espacio, que para el caso estudiado son las coordenadas de un plano cartesiano bidimensional x-y.

Tabla 3. Propiedades Eléctricas a Nivel Celular Usadas en el Modelo

	Permitividad Relativa	Conductividad $\left[\frac{1}{\Omega \cdot m} \right]$
Membrana Celular	7.12	$3.00 \cdot 10^{-5}$
Membrana Nuclear	31.04	$7.00 \cdot 10^{-3}$
Espacio Extracelular	72.13	2.00
Espacio Intracelular	85.90	0.61
Núcleo Celular	145.33	0.72

Fuente: *Detección Precoz de Cáncer de Cuello Uterino Basada en Espectro de Impedancia Eléctrica*. Físico & ing. David Alejandro Miranda Mercado, MsC. Universidad Industrial de Santander. 2005

Otro factor que influye en el comportamiento eléctrico del tejido es el tamaño de las células que integran cada capa y los estratos en que se distribuyen a lo largo de su espesor; a pesar que éstas tienen un aspecto variado entre sí, se modelaron células con forma rectangular de dimensiones que han sido ampliamente aprobados por muchos investigadores (Irimijiri, 1978, Asami,

1989, Bordi,1993, Poleyaya 1999). y que se muestran en la Tabla 5. La Tabla 4 presenta el número de estratos celulares que conforman cada capa.

Tabla 4. Número de Estratos Celulares por Capa Usados en el Modelo

	Número de Estratos
Capa Superficial	4
Capa Intermedia	10
Capa Parabasal	3
Capa Basal	3

Fuente: *Detección Precoz de Cáncer de Cuello Uterino Basada en Espectro de Impedancia Eléctrica*. Físico & ing. David Alejandro Miranda Mercado, MsC. Universidad Industrial de Santander. 2005

Tabla 5. Dimensión de los Compartimentos Celulares Usados en el Modelo

	Dimensión de las Células [μm]		Relación Núcleo Citoplasma	Espacio Entre Células [μm]
	X	Y		
Capa Superficial	65	15	0.01	0.05
Capa Intermedia	50	15	0.1	0.10
Capa Parabasal	30	15	0.05	0.20
Capa Basal	15	15	0.20	0.40

Fuente: *Detección Precoz de Cáncer de Cuello Uterino Basada en Espectro de Impedancia Eléctrica*. Físico & ing. David Alejandro Miranda Mercado, MsC. Universidad Industrial de Santander. 2005

Con el fin de considerar estos grados de heterogeneidad del tejido se construyó un mapa de conductividad eléctrica bidimensional, en el cual se fija un valor de conductividad compleja a cada una de las capas constituyentes del tejido. El cálculo de este valor se llevó a cabo mediante la ponderación de las áreas con diferentes conductividades en la célula y el número de células contenidas en la muestra.

Para el cálculo de las áreas se emplearon valores de membrana celular (dmc) y membrana nuclear (dmn), ampliamente aceptados y usados por varios biólogos y también empleados por Irimijiri¹⁴ *et al.* (1978), con dmc=8nm y dmn=40nm. Así un elemento contenido en una capa específica tendrá su respectivo valor de conductividad compleja. En muchas ocasiones la elección del número de elementos realizada por el usuario resulta en elementos que encierran células de capas distintas, por consiguiente, con dos valores de conductividad; en estos casos también se llevó a cabo una ponderación del área ocupada por cada capa en el elemento y el valor de conductividad compleja asociado a la misma.

Se puede verificar por inspección la validez de la aproximación de la conductividad compleja por capa, sin embargo, con el fin de despejar cualquier duda, a continuación se plantea una demostración más formal.

Se define un sigma promedio ponderado ($\bar{\sigma}$) como:

$$\bar{\sigma} = \frac{1}{A} \int_{x_0}^{x_1} \int_{y_0}^{y_1} \sigma(x, y) dy dx$$

El termino A hace referencia al área de interés donde se calcula σ , por tanto, para una capa cualquiera en el tejido la conductividad se puede expresar como:

$$\bar{\sigma}_{capa} = \frac{1}{A_{capa}} \int_0^x \int_{y_0}^{y_1} \sigma(x, y) dy dx$$

Donde x es la longitud máxima en dirección x, y_0 e y_1 son las longitudes mínimas y máximas respectivamente en dirección y del espesor de la capa. Usando las propiedades de la integral podemos redefinir la ecuación anterior como

¹⁴ Walker, D. C., PhD 'Modelling the electrical properties of cervical epithelium', University of Sheffield. 2001.

$$\bar{\sigma}_{capa} = \frac{1}{A_{capa}} \left[\int_0^{\Delta y} \int_0^{\Delta x} \sigma(x, y) dx dy + \int_0^{\Delta y} \int_{\Delta x}^{2\Delta x} \sigma(x, y) dx dy + \dots + \int_{\Delta y}^{2\Delta y} \int_0^{\Delta x} \sigma(x, y) dx dy + \int_{\Delta y}^{2\Delta y} \int_{\Delta x}^{2\Delta x} \sigma(x, y) dx dy \dots \right]$$

Donde cada integral representa el espacio abarcado por un elemento, siendo Δx y Δy las longitudes del elemento en x y y respectivamente. Se sabe que

$$A_{capa} = Ne * A_{elemento}$$

Luego, la conductividad promedio por capa se puede expresar como

$$\bar{\sigma}_{capa} = \frac{1}{Ne} \left(\sum_{i=1}^{Ne} \frac{1}{A_{i-elemento}} \int_{x_0}^{x_1} \int_{y_0}^{y_1} \sigma_{i-elemento}(x, y) dy dx \right)$$

En donde el término dentro de la sumatoria se reconocer como una conductividad promedio por elemento

$$\bar{\sigma}_{capa} = \frac{1}{Ne} \sum_{i=1}^{Ne} \bar{\sigma}_{i-elemento}$$

Ya que todos los elementos son de igual forma y tamaño se puede suponer que cada uno contiene una cantidad similar de componentes celulares, luego, es posible aproximar la ecuación anterior a

$$\bar{\sigma}_{capa} \cong \bar{\sigma}_{i-elemento} \quad (2.21)$$

Esta condición crea una limitación en el número de elementos, debido a que entre más grande sea el área de éstos, la división será más uniforme en cuanto a componentes celulares por elementos.

2.5 APLICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE FRONTERA

Como se comentó en la sección anterior, los segmentos que contribuyen con la generación del vector $\{I\}$ son los que se encuentran en la frontera, además, el problema físico sugiere que se deben aplicar condiciones de

frontera mixtas¹⁵, donde los únicos segmentos en los que la corriente es inyectada son aquellos que se ubican debajo de los electrodos.

Para entender la forma en que se impuso esta condición de frontera considérese nuevamente el ejemplo de la Figura 13. En este caso, por conveniencia, se ubicarán sendos electrodos en los extremos que comprenden a los nodos 1,4 y 3,6, quedando los nodos 5 y 2, para los cuales $\phi_2=\phi_5=p_2=p_5=0$; esto modifica la matriz de conductancias así:

$$K_{22} = K_{55} = 1; \quad K_{2i} = K_{5i} = 0 \quad \text{para } i = 1,3,4,6; \quad I_2 = I_5 = 0$$

Esto, sin embargo, destruye la simetría de la matriz $\{K\}$; para restaurar esta importante propiedad, se modifica la segunda y quinta columna de $\{K\}$ de acuerdo a:

$$I_i = I_i \quad K_{i,2} = K_{i,5} = 0 \quad i = 1,3,4,6$$

Es necesario aclarar que la corriente en el nodo i no se modifica porque las condiciones de fronteras anulan los términos de K que acompañarían a este valor si p_j fuese diferente de cero. Finalmente la matriz $\{K\}$ se convierte en

$$\{K\} = \begin{bmatrix} K_{11} & 0 & K_{13} & K_{14} & 0 & K_{16} \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ K_{31} & 0 & K_{33} & K_{34} & 0 & K_{36} \\ K_{41} & 0 & K_{43} & K_{44} & 0 & K_{46} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ K_{61} & 0 & K_{63} & K_{64} & 0 & K_{66} \end{bmatrix}$$

Para imponer las condiciones de corriente bajo los electrodos se debe resolver la ecuación (2.18) la cual para los nodos 1 y 4 se expresaría así:

$$I_1 = \int_{\text{nodo 1}}^{\text{nodo 4}} N_1^3 J dx \quad I_4 = \int_{\text{nodo 4}}^{\text{nodo 1}} N_2^3 J dx$$

¹⁵ Jackson, J.D., ' Classical Electrodynamics', Hamilton Printing Company, 3^{ra} ed. 1999

Un par de expresiones similares se cumple para los nodos 3 y 6, pero como la corriente en ellos se dirige al exterior tienen una densidad de corriente con signo negativo. Por tanto el vector de corrientes es

$$I = \begin{bmatrix} I_1 \\ 0 \\ -I_3 \\ I_4 \\ 0 \\ -I_6 \end{bmatrix}$$

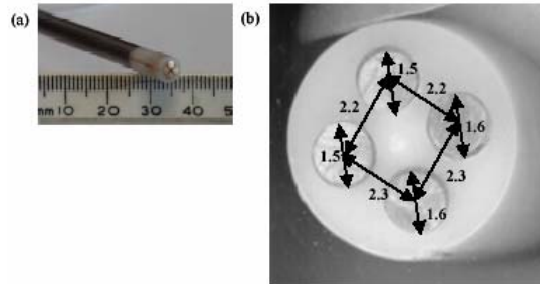
Entonces, el sistema de ecuaciones completo tendría la siguiente forma:

$$\begin{bmatrix} K_{11} & 0 & K_{13} & K_{14} & 0 & K_{16} \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ K_{31} & 0 & K_{33} & K_{34} & 0 & K_{36} \\ K_{41} & 0 & K_{43} & K_{44} & 0 & K_{46} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ K_{61} & 0 & K_{63} & K_{64} & 0 & K_{66} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \phi_1 \\ \phi_2 \\ \phi_3 \\ \phi_4 \\ \phi_5 \\ \phi_6 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} I_1 \\ 0 \\ -I_3 \\ I_4 \\ 0 \\ -I_6 \end{bmatrix}$$

El método que se acaba de describir con el ejemplo de la Figura 13 muestra la forma como se llevó a cabo la partición del dominio, la numeración local y global de los nodos, además del ensamblado del sistema de ecuaciones para el algoritmo en MATLAB llamado *fem.m*, pero difiere en la posición en que el software ubica los electrodos y la cantidad de nodos que maneja.

Para las simulaciones se ha dispuesto que el dominio sea rectangular y de dimensiones 6 mm en el eje x y 0.303 mm en el eje y , lo que corresponde a el espesor del tejido epitelial, aunque el programa está en capacidad de trabajar con otras medidas en x . Los electrodos siempre se fijarán a lo largo del eje horizontal (x) de tal forma que quedan centrados; cada uno tiene un diámetro de 1.6 mm y sus centros se separan 2.2 mm (ver Figura 15.).

Figura 15. (a) Lápiz de Prueba Cervical, (b) Punta de Prueba de Electrodo Tetrapolar.



Fuente: *Modelling the electrical properties of cervical epithelium*. Dawn Carol Walker PhD. University of Sheffield. 2001

2.6 SOLUCIÓN DEL SISTEMA DE ECUACIONES

Finalizado el proceso de imposición de condiciones de frontera se tiene listo el sistema de ecuaciones para ser resuelto. La solución de un problema de elementos finitos involucra el cálculo de la inversa de la matriz de conductancia lo que implica un gran almacenamiento de datos; esta situación es una limitante a la hora de escoger el número de elementos del sistema. En MATLAB el comando utilizado para realizar la eliminación gaussiana no es apropiado para manejar números complejos, por tal razón se recurre al cálculo de la inversa, que opera con una rutina especial para el cálculo con complejos.

3. MODELO DE CONDUCCIÓN ELÉCTRICA EN MEDIOS HETEROGÉNEOS USANDO EL MÉTODO DE ELEMENTOS CIRCUITALES PARA DOS Y TRES DIMENSIONES

Como se habló en la sección 1.7, el modelado por el método de elementos circuitales consiste básicamente en reemplazar los componentes del tejido (citoplasmas, membranas celulares y espacios celulares) por un valor de resistencia y/o capacitancia que represente el comportamiento del mismo ante la presencia de un campo eléctrico aplicado; esto es aplicable tanto al modelo de dos como de tres dimensiones, entonces, se tratará primero de las características comunes para ambos y luego de los detalles de cada uno.

3.1 REPRESENTACIÓN DE LAS CÉLULAS DEL TEJIDO

Para representar el tejido se utilizó un modelo celular rectangular, que incluye espacio extracelular, membrana celular y citoplasma, todo este conjunto de componentes celulares se ha denominado “*paquete celular*” (ver Figura 16). Con ésto se facilita el uso de las ecuaciones que modelan el sistema las cuales dependen, en general, de la geometría y dimensiones del material analizado, dichas expresiones se trataran en secciones 3.2.1.y 3.3.1.

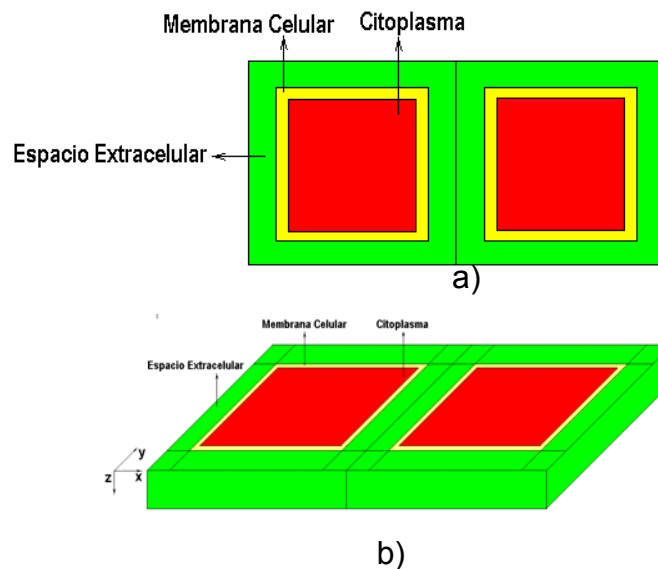
Las medidas usadas para los componentes celulares son las mismas que se usaron para el modelado por elementos finitos y están referenciadas en las tablas 4 y 5 de la sección 2.3. Para tres dimensiones se usan los datos de las tablas 5 y 6.

Tabla 6. Dimensión de los Componentes Celulares Usados en el Modelo Tridimensional

	Dimensión de las células [μm]			Relación núcleo citoplasma	Espacio entre células [μm]
	X	Y	Z		
Capa superficial	65	65	15	0.01	0.05
Capa intermedia	50	50	15	0.01	0.10
Capa parabasal	30	30	15	0.05	0.20
Capa basal	15	15	15	0.20	0.40

Fuente: *Detección Precoz de Cáncer de Cuello Uterino Basada en Espectro de Impedancia Eléctrica*. Físico & ing. David Alejandro Miranda Mercado, MsC. Universidad Industrial de Santander. 2005

Figura 16. a) Modelo de Tejido Conformado por Paquetes Celulares para Dos Dimensiones. b) Modelo de Tejido Conformado por Paquetes Celulares para Tres Dimensiones.



Fuente: Las Autoras del Proyecto

Otras consideraciones hechas sobre la estructura del tejido consistieron en que cada célula se encuentra rodeada por espacio extracelular, esto es, las membranas no tienen contacto entre sí, además de que se encuentran alineadas a lo largo de cada capa.

3.2 MODELADO EN DOS DIMENSIONES

3.2.1 ECUACIÓN DE CONDUCCIÓN ELÉCTRICA PARA CAMPOS UNIFORMES

En la teoría electromagnética clásica se tiene que la diferencia de potencial entre dos superficies equipotenciales específicas y la corriente total que cruza a la superficie más positiva dentro del material dieléctrico, están definidas respectivamente por

$$V_{ab} = -\int_a^b \vec{E} \cdot d\vec{L} \quad (3.1)$$

$$I = \int_S \vec{J} \cdot d\vec{S} \quad (3.2)$$

Luego

$$R = \frac{-\int_a^b \vec{E} \cdot d\vec{L}}{\int_S \sigma \vec{E} \cdot d\vec{S}} \quad (3.3)$$

Considerando que las células en un tejido son demasiado pequeñas, el campo eléctrico que las atraviesa es uniforme por tanto las ecuaciones anteriores se pueden escribir de la forma:

$$V = EL$$

$$I = JS$$

$$J = \frac{I}{S} = \sigma E = \sigma \frac{V}{L}$$

$$V = \frac{L}{\sigma S} I$$

$$R = \frac{L}{\sigma S} \quad (3.4)$$

Se debe tener en cuenta que en un tejido se presentan efectos capacitivos que se asocian a la presencia de la membrana celular, por tanto

$$C = \frac{\oint_S \epsilon \vec{E} \cdot d\vec{S}}{-\int_{-}^{+} \vec{E} \cdot d\vec{L}} \quad (3.5)$$

Para campos uniformes y considerando que este modelo se asemeja al caso de placas paralelas, con área S y separación d , la ecuación se reduce a

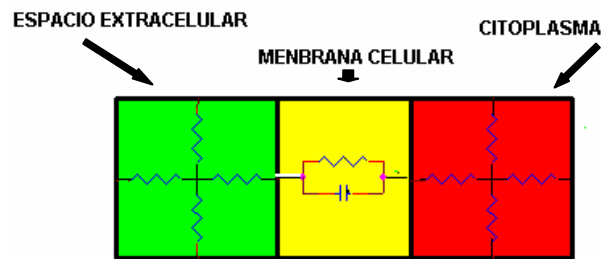
$$C = \frac{\epsilon S}{d} \quad (3.6)$$

Finalmente se tiene en las ecuaciones (3.4) y (3.6) las herramientas necesarias para nuestro modelado de elementos circuitales.

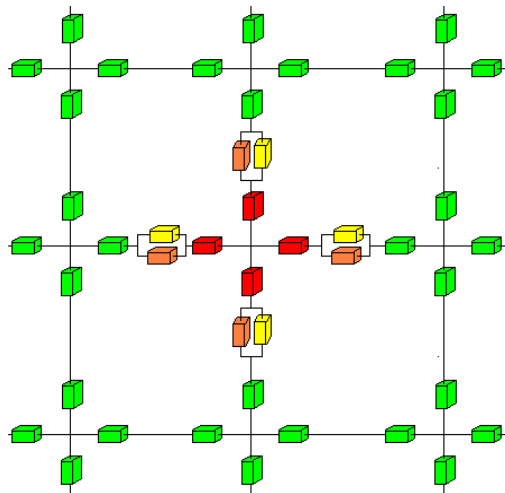
3.2.2 RED DE ARREGLOS DE COMPONENTES CIRCUITALES

Para modelar el tejido epitelial por el método de elementos circuitales primero se debe pensar en una estrategia que permita ubicar los arreglos de componentes circuitales de forma tal que el flujo de corriente pueda circular en ambas direcciones, y además guarde la mayor relación posible con los componentes celulares que se manejan, en la Figura 17 se muestra la forma en que se relacionaron los componentes circuitales con los celulares; donde los valores de resistencias y capacitores varían según el área y el componente celular que se quiera representar, de acuerdo con las ecuaciones (3.4) y (3.6) respectivamente.

Figura 17. a) Relación entre los Componentes Celulares y Circuitales. b) Representación de un Paquete Celular



a)



b)

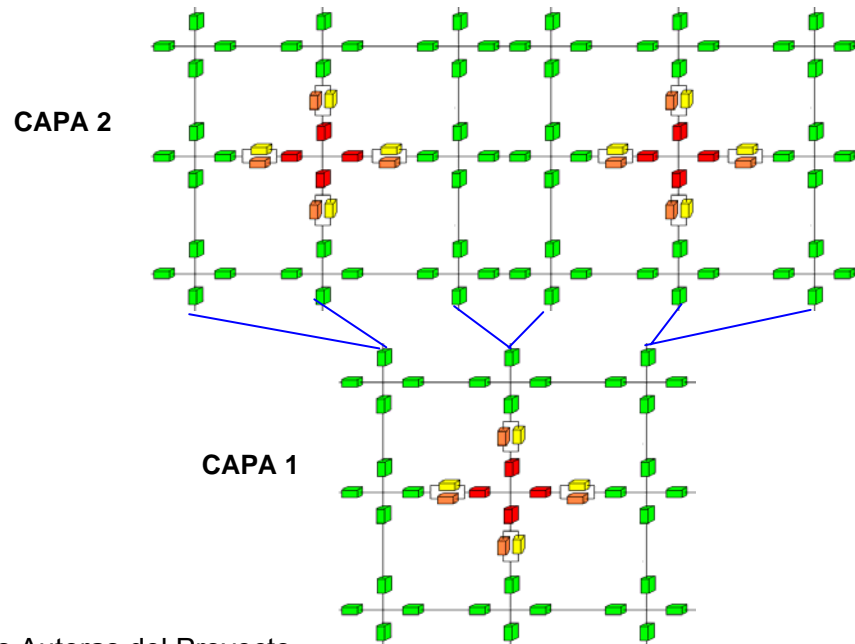
Fuente: Las Autoras del Proyecto

Debido a que el tejido está compuesto por varias capas donde las medidas de sus componentes celulares es diferente para cada una de ellas, además de que dichos componentes aumentan de tamaño a medida que se acercan a la capa superficial, se hace necesario establecer una forma de interconectar las diferentes capas para dar continuidad al flujo de corriente. Con base en el criterio del vecino más cercano, muy usada en la física del estado sólido¹⁶, se interconectaron los componentes circuitales de una capa con aquellos más cercanos de la capa siguiente pero sin que se realicen

¹⁶ Kittel, CH., ' Introduction to solid State Physics', 7^a ed., 1998.

conexiones dobles o cruzadas y sin que ningún arreglo quede en circuito abierto, según se muestra en la Figura 18.

Figura 18. Transición Entre Capas



Fuente: Las Autoras del Proyecto

3.2.3 APLICACIÓN DE LA FUENTE DE EXCITACIÓN Y LAS CONDICIONES DE FRONTERA

La Fuente de excitación es básicamente un arreglo de electrodos bipolar, de los cuales se tiene en cuenta la magnitud de su diámetro ya que la profundidad del tejido no interviene en este modelo; los nodos que están debajo de cada electrodo se llevan a un solo punto en donde se aplica la corriente de entrada y se mide el potencial de salida.

Para la imposición de las condiciones de frontera, al igual que en el caso de modelado por elementos finitos, se aplicaron condiciones de frontera mixtas.

3.3 MODELADO EN TRES DIMENSIONES

Para el modelado en tres dimensiones es necesario hacer un replanteamiento de las ecuaciones de conducción debido a que el sistema es demasiado grande y su manipulación no es posible con los recursos computacionales disponibles.

3.3.1 DEDUCCIÓN DE LAS ECUACIONES DE CONDUCCIÓN DEL SISTEMA

El camino utilizado para el planteamiento de las ecuaciones en dos dimensiones ya no es útil para el modelado en tres dimensiones por las razones antes mencionadas, es indispensable retomar el análisis desde las ecuaciones más básicas. Volviendo a la forma punto de la ley de Ohm tenemos que:

$$\sigma^* \vec{E} = \vec{J}$$

Como la región de interés es un volumen¹⁷, se puede tomar la integral en éste

$$\int \vec{J} \cdot d\vec{s} dl = \int \sigma^* \vec{E} \cdot d\vec{s} dl \quad (3.7)$$

Donde el $d\vec{s}$ es el diferencial del área transversal y el dl es el diferencial de longitud perpendicular al $d\vec{s}$. Si se considera que el campo es constante y paralelo al dl se puede simplificar la ecuación (3.7)

$$I = \frac{E}{l} \int \sigma^* dv \quad (3.8)$$

¹⁷ Purcell E.J y Varberg D. "Cálculo con geometría analítica". Prentice-Hall, 2^{da} ed. México. 1993.

Las suposiciones antes mencionadas permiten expresar el campo eléctrico en términos del potencial, con lo que se obtiene

$$Y = \frac{I}{\Delta V} = \frac{1}{l^2} \int \sigma^* dv \quad (3.9)$$

La ecuación (3.9) nos proporciona una nueva herramienta para el cálculo de la admitancia de un medio conductor heterogéneo. Como se mencionó en el análisis para elementos finitos $\sigma^* = \sigma + j\omega\varepsilon$, que representa una conductividad compleja, además se puede dividir el sistema en pequeños volúmenes que presenten las mismas características de conductividad, de esta forma se llega a las ecuaciones

$$Y = \frac{1}{l^2} \int (\sigma + j\omega\varepsilon) dv = \frac{1}{l^2} \sum_{i=1}^n \int (\sigma_i + j\omega\varepsilon_i) dv_i \quad (3.10)$$

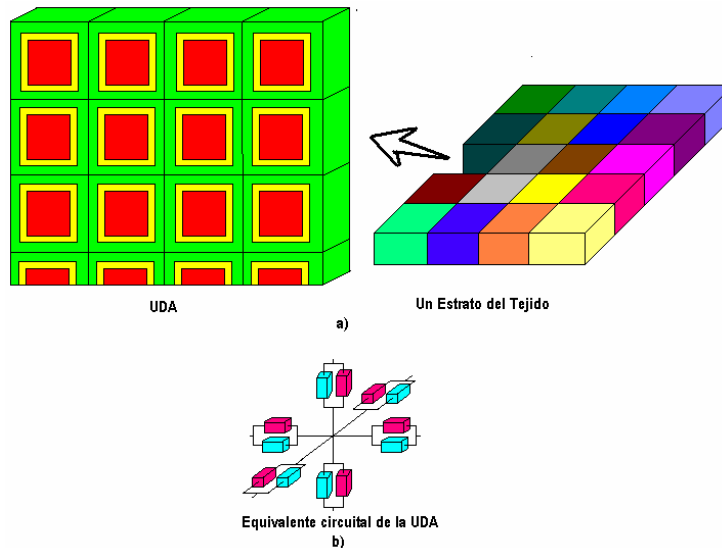
$$Y = \sum_{i=1}^n \frac{\sigma_i v_i}{l^2} + j\omega \sum_{i=1}^n \frac{\varepsilon_i v_i}{l^2} \quad (3.11)$$

En la ecuación (3.11) se tiene el paralelo entre una resistencia y un capacitor, donde el inverso del primer término del lado derecho de la igualdad corresponde a la expresión para calcular la resistencia, mientras que el segundo aporta la parte capacitiva.

3.3.2 RED DE ARREGLOS DE COMPONENTES CIRCUITALES

En esta ocasión no se modelan componentes celulares, sino un conjunto de paquetes celulares que no necesariamente deben estar completos dentro de la región de interés, la cual se ha denominado UDA (Unidad de Análisis). Las UDA's son las unidades elementales del modelo con las cuales se construye el tejido, éstas son el resultado de dividir el tejido en cuadrículas de iguales dimensiones, pero en general, con diferente conductividad y deben contener más de un paquete celular para hacer efectiva la simplificación del modelado, tal como se muestra en la Figura 19.

Figura 19. a) Relación entre Paquetes Celulares, UDA y Tejido. b) Equivalente Circuitual de una UDA



a) Los diferentes colores en el estrato representan diferentes valores de conductividad pero no obedecen ninguna escala en particular. b) Celeste: Capacitor, Fucsia: Resistencia
Fuente: Las Autoras del Proyecto

3.3.3 APLICACIÓN DE LA FUENTE DE EXCITACIÓN Y LAS CONDICIONES DE FRONTERA

Por otro lado, para el modelo de tres dimensiones se tuvo que implementar una técnica especial con el fin de reducir la cantidad de componentes circuitales aprovechando la simetría del problema en cuestión.

El campo eléctrico generado por el uso de electrodos de arreglo bipolar se asemeja al campo generado por un dipolo, cuya característica importante es el plano infinito con potencial cero que existe en la mitad de las dos cargas; gracias a esto, se puede reducir el problema al estudio del campo eléctrico entre un sólo arreglo de cargas y el plano infinito con potencial cero,

suprimiendo el otro polo, ya que su comportamiento sería una “imagen”. Esta técnica es conocida como “*método de la imágenes*”^{18 19}.

Al igual que en el caso de dos dimensiones los nodos que están debajo de cada electrodo se llevan a un solo punto en donde se aplica la corriente de entrada y para medir el potencial de salida, sin embargo, se debe tener en cuenta que la supresión de un electrodo implica que al medir entre este punto y tierra se tomaría la mitad del potencial. Sea V_+ y V_- los potenciales positivo y negativo en un electrodo bipolar, debido a la simetría del tejido estos dos potenciales son iguales en magnitud de donde se desprende que:

$$\Delta V = 2 * V_+ \quad (3.12)$$

Con respecto a las condiciones de frontera se ha escogido nuevamente llevar los nodos fronterizos a tierra para simplificar los cálculos.

3.4 DESARROLLO DE LA PROGRAMACIÓN

Es fácil intuir que, aún usando reducciones como el método de las imágenes, el número de componentes circuitales necesarios para modelar toda la muestra de tejido es bastante elevado e intrincado, por ello, se utiliza un programa especializado en el manejo de circuitos eléctricos, Orcad 9.2 en vez de utilizar MATLAB. Las características del circuito equivalente impiden el uso del Schematic, por lo tanto fue necesario realizar un archivo de texto para que sea procesado por PSpice AD; para efectuar esta labor se crearon los programas *gen_list2.m* y *gen_list3.m*, para dos y tres dimensiones respectivamente, en MATLAB 6.5

Se quiso simular el modelo de tres dimensiones con igual detalle que el de dos, sin embargo, no fue posible llevarlo a cabo debido a que la extensión del texto era excesivo y PSpice AD no tiene la capacidad suficiente para

¹⁸ Jackson, J.D., ‘Classical Electrodynamics’, Hamilton Printing Company, 3^{ra} ed. 1999

¹⁹ Hayt, W. Jr, ‘Teoría Electromagnética’ 5^a ed., 1996.

cargarlo, usando un Pc. con un procesador Pentium IV de 3 GHz con 1 GB de memoria RAM, por lo cual fue indispensable usar el método de las imágenes y el replanteamiento del modelo porque, como se mencionó anteriormente, disminuye sustancialmente el número de conexiones. Por otra parte, aunque en teoría las UDA's permiten reunir células de diferentes estratos y capas se optó por acotar su alcance a células pertenecientes al mismo estrato debido a que facilita la programación del cálculo de la conductividad de cada una de ellas, hay que añadir que se hizo una restricción con respecto al tamaño de la UDA, que consiste en que su longitud debe ser menor o igual que la mitad del espacio entre los electrodos ya que se pretende hacer un modelado lo más cercano posible a la realidad y si obviamos esta limitación significa que los electrodos están juntos y en el peor de los casos, superpuestos.

Valga aclarar que para la programación en dos dimensiones no fue necesario hacer ninguna consideración especial debido a que el recurso computacional era suficiente para realizar un modelo tan detallado del tejido.

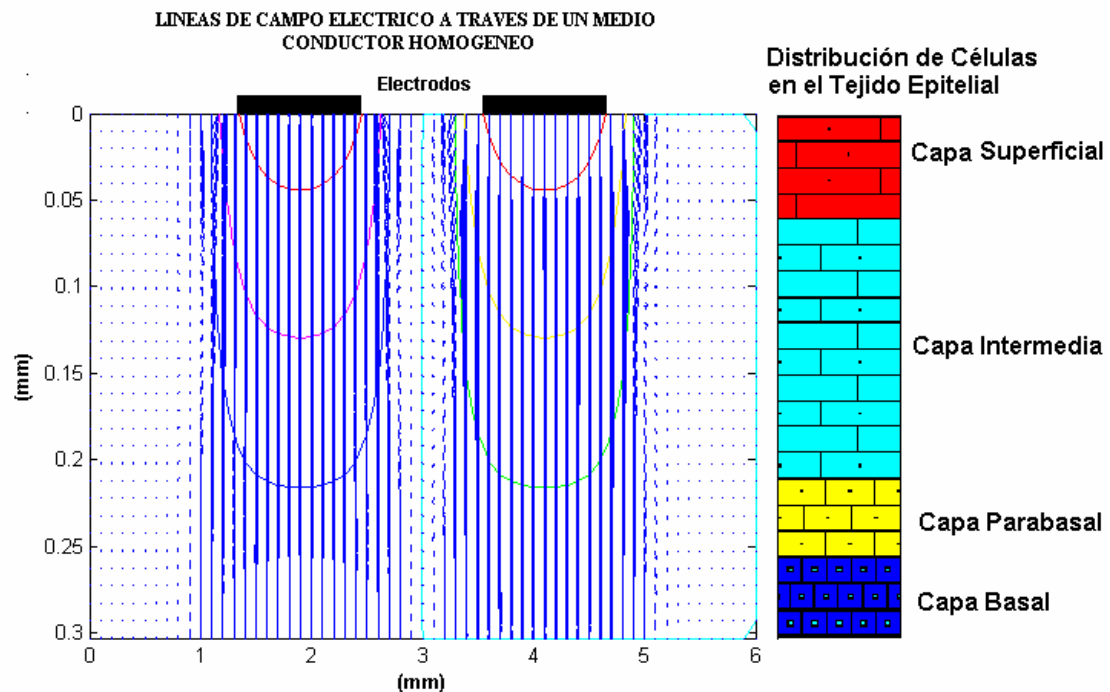
4. RESULTADOS Y ANÁLISIS

4.1 MODELADO POR ELEMENTOS FINITOS EN DOS DIMENSIONES DE UN MEDIO HOMOGÉNEO

A pesar que el medio que se estudia tiene características heterogéneas, fue necesario modelar y simular un medio homogéneo como primer paso debido a que por su simplicidad es más sencillo comprobar la consistencia de los resultados y los datos de entrada. Para tal fin se diseñó un programa denominado *calibra_fem.m*, al cual se le deben suministrar valores de resistividad y de corriente, como resultados permite visualizar las líneas del campo eléctrico y calcula la diferencia del promedio de potencial de los nodos ubicados bajo cada electrodo, $\Delta\phi$.

Para simulaciones con diferentes valores de resistividad las líneas del campo eléctrico presentaron un comportamiento similar al de la Figura 20, donde se muestra que en su mayoría la densidad de corriente se concentra debajo de los electrodos, es posible observar también que las líneas de densidad de corriente describen una trayectoria en forma de arco, de lo cual se deduce que toda la corriente inyectada al medio por un electrodo debe salir por el otro, además se comprueba su semejanza con un campo eléctrico generado por un dipolo en el cual el potencial entre los dos polos, en nuestro modelo los electrodos, es cero.

Figura 20. Líneas de Campo Eléctrico a Través de un Medio Conductor Homogéneo



Fuente: Las Autoras del Proyecto

Se esperaría que los valores de voltaje obtenidos se relacionaran con la resistividad a partir de la ley de Ohm²⁰ como se muestra en la ecuación (4.1) y así relacionar los datos de entrada con los de salida

$$\rho = \frac{c \Delta\phi}{I} \quad (4.1)$$

Donde c es una constante dada por la geometría del objeto estudiado.

No obstante, al realizar diversas simulaciones, tanto para alimentación continua como para una entrada senoidal, se notó que los resultados no obedecen a la ecuación (4.1). Se tiene la necesidad de efectuar un ajuste de datos conocido como calibración, que permite que los datos obtenidos por medio de la simulación sean lo más cercanos posible a la realidad. Este

²⁰ Hayt, W. Jr, 'Teoría Electromagnética' 5ª ed., 1996.

proceso es similar al que se hace con cualquier sonda de medición real, y está sustentado en la relación lineal que guarda la resistividad con la diferencia de potencial $\Delta\phi$, considerando que la corriente inyectada es constante en todo el rango de frecuencia.

Para llevar a cabo dicho procedimiento se suministraron como datos de entrada un valor de resistividad dentro del rango típico encontrado en la literatura (0.4 - 2.5 $\Omega.m$) y un valor determinado de corriente, para los cuales se calcula la diferencia de potencial.

Tabla 7. Resultados de las Simulaciones para la Calibración en el Modelado por Elementos Finitos

ρ ($\Omega.mm$)	$\Delta\phi$ (V)
400	1.2720e-007
600	1.9080e-007
800	2.5440e-007
1200	3.8161e-007
1800	5.7241e-007
2000	6.3601e-007
2200	6.9961e-007

Fuente: Las Autoras del Proyecto

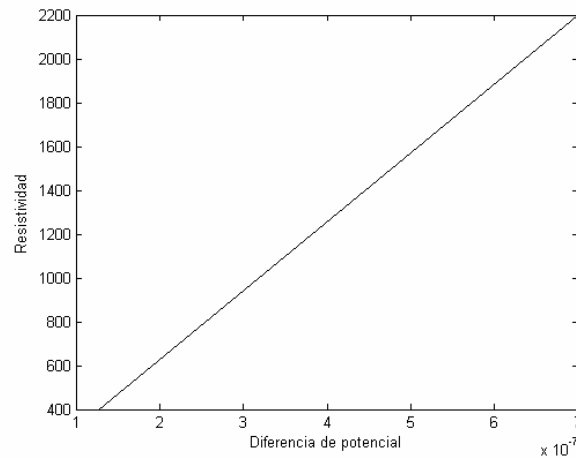
Con los valores de potencial y resistividad de la Tabla 7, producidos en la calibración, se llevó a cabo una regresión lineal (usando el comando de MATLAB *polyfit*) que produjo una expresión de la forma de la ecuación (4.2).

$$\rho = \alpha \Delta\phi + b \quad (4.2)$$

Donde α es una constante conocida como el “*Parámetro de Forma*”, éste condensa el término c/I de la ecuación (4.1), además del ajuste requerido. Idealmente b debería ser cero, su presencia se le puede atribuir a la

resistividad de la interfaz electrodo-electrolito²¹ , ya que si no se tiene excitación, aún existiría esta resistividad.

Figura 21. Gráfica de los Datos Contenidos en la Tabla 7



Fuente: Las Autoras del Proyecto

En la Figura 21 se puede verificar el comportamiento descrito en la ecuación (4.2). La regresión lineal arroja como resultado:

$$\rho = 3.1446e9\Delta\phi + 8.7865e-3 \quad (4.3)$$

4.2 MODELADO POR EL METODO DE ELEMENTOS FINITOS EN DOS DIMENSIONES PARA EL TEJIDO EPITELIAL ESTRATIFICADO SANO

En la sección anterior se describió la simulación para un medio conductor homogéneo, cuyo objetivo principal era el cálculo del parámetro de forma, necesario para la calibración de la simulación de un medio heterogéneo²².

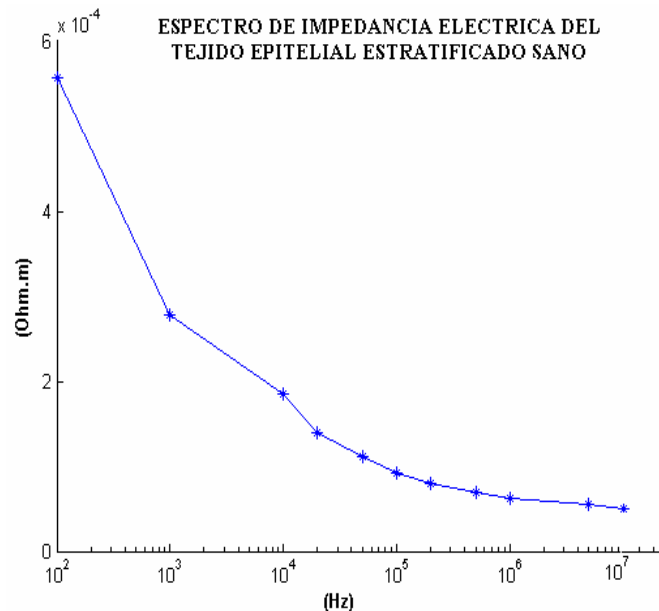
²¹ Hua, P., Woo, E.J., Webster, J.G., and Tompkins, W.J., 'Finite Element Modeling Of Electrode-Skin Contact Impedance in Electrical Impedance Tomography', IEEE. 1993.

²² Sugerido por Dawn Carol Walker en su tesis *Modelling the electrical properties of cervical epithelium*.

Para la simulación específica del tejido epitelial estratificado sano, se tuvieron en cuenta como entradas: la magnitud de la corriente inyectada al sistema y el tamaño del tejido en la dirección x , que para ser consistentes con la calibración realizada son del mismo valor que en la sección 4.1, a partir de las cuales se ilustran y calculan el mapa de conductividad, las líneas de campo eléctrico, la densidad de corriente, la diferencia de potencial entre los electrodos $\Delta\phi$, y finalmente el espectro de impedancia eléctrica en las siguientes frecuencias: 100, 1000, 10000, 20000, 50000, 100000, 200000, 500000, 1000000, 5000000, y 10000000 Hz²³.

A continuación en las Figuras 22 y 23 se presenta el espectro de impedancia eléctrica del tejido epitelial estratificado sano sin y con previa calibración respectivamente.

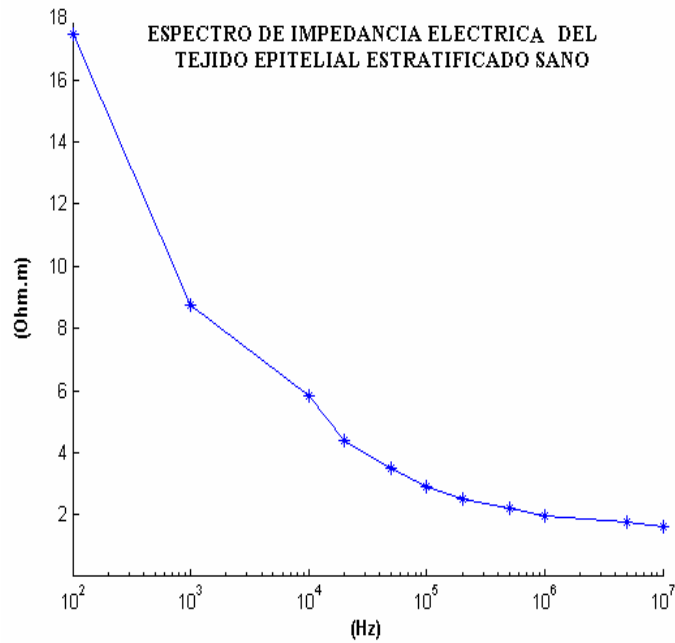
Figura 22. Espectro de Impedancia Eléctrica para el Tejido Epitelial Sano Estratificado sin Calibración



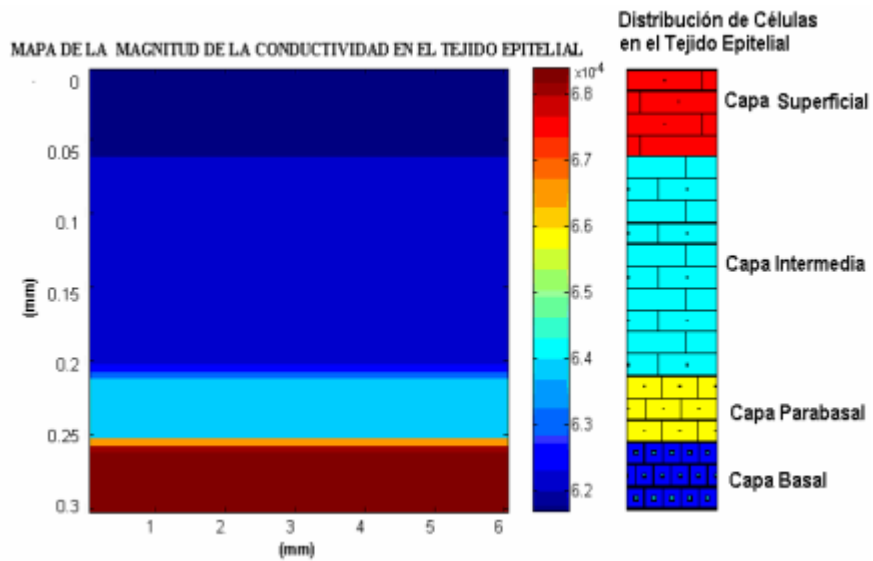
Fuente: Las Autoras del Proyecto

²³ Sugerido por Dawn Carol Walker en su tesis *Modelling the electrical properties of cervical epithelium*.

Figura 23. Resultados Obtenidos a Partir de la simulación con Calibración



(a)



(b)

a) Espectro de Impedancia Eléctrica para el Tejido Epitelial Sano Estratificado. b) Mapa de la Magnitud de la Conductividad.
Fuente: Las Autoras del Proyecto

En estas gráficas se puede apreciar el ajuste que sufre la simulación al ser calibrada disminuyendo así la diferencia entre los resultados de medidas reales y los obtenidos a partir del modelado.

Estableciendo una relación con otros trabajos basados en el modelado por elementos finitos como lo es el de Dawn Carol Walker²⁴, quien realizó una simulación en tres dimensiones que se muestra en la Figura 24 (donde d es el espesor del tejido utilizado). Se observa que el espectro de impedancia eléctrica que se obtuvo no coincide en la región α , debido a la restricción impuesta por el mapa de conductividad por capas; se supone que en esta zona la corriente debe circular por el espacio extracelular pero como lo que se tiene es una conductividad homogénea a lo largo de cada capa, esta característica se pierde disminuyendo así la impedancia en este rango de frecuencias.

En la región β (ver Figura 25), la cual es nuestra región de interés, esta restricción se acopla mejor a la forma como la corriente circula a través del medio, donde se empieza a tener en cuenta el aporte de los componentes celulares internos, por ello, a estas frecuencias los resultados son más acertados que en la región anterior; esta misma situación se presenta en la dispersión γ .

Es importante destacar que la profundidad del tejido y la configuración celular utilizados al realizar las simulaciones generan una variación en los resultados, por ejemplo, Walker utilizó diferentes valores de profundidad de tejido (entre $200\mu\text{m}$ y $400\mu\text{m}$) y una configuración donde las células se encuentran intercaladas, con lo que obtuvo resultados ligeramente diferentes a los presentados en este trabajo, para el cual la profundidad del tejido es de

²⁴ Walker, D. C., PhD 'Modelling the electrical properties of cervical epithelium', University of Sheffield. 2001.

303 μm y la estructura del mapa de conductividad impide representar la forma enladrillada del tejido.

Figura 24. Resultados Extraídos del Trabajo de Dawn Carol Walker, Modelling the Electrical Properties of Cervical Epithelium.

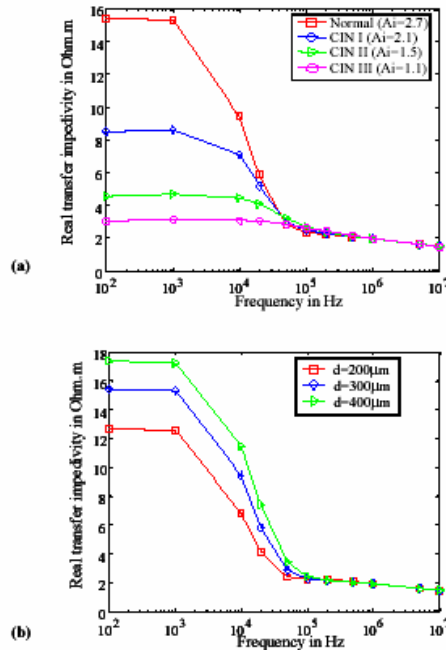


Figure 6.13 Effect of (a) anisotropy index ($d=300\mu\text{m}$) (b) epithelial depth ($A_i=2.7$)

Fuente: *Modelling the electrical properties of cervical epithelium*. Dawn Carol Walker PhD. University of Sheffield. 2001

Figura 25. Espectro de Impedancia para un Tejido Epitelial Escamoso Normal en la Zona β

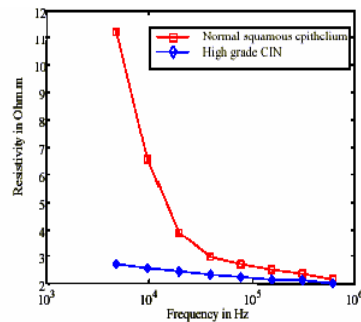


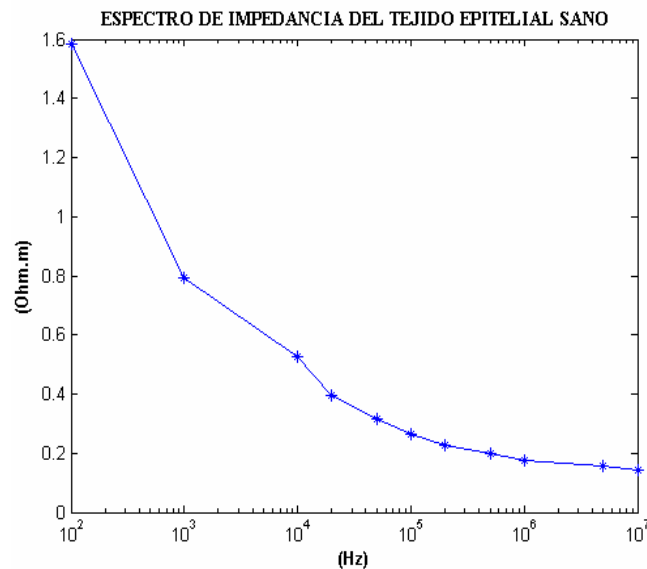
Figure 7.4 Typical impedance spectra for normal and pathological tissue

Fuente: *Modelling the electrical properties of cervical epithelium*. Dawn Carol Walker PhD. University of Sheffield. 2001

Considerando que es una primera aproximación, la solución planteada constituye un primer logro en el modelado de un problema de conducción en un medio heterogéneo por el método de elementos finitos, ya que el espectro de impedancia se ajusta en la región de interés a los resultados encontrados en la literatura.

Para obtener los resultados anteriores se utilizó un número total de 600 elementos, mientras que para los mostrados en la Figura 26 se utilizaron 3600 elementos, se puede apreciar como se ven afectados los valores de resistividad a diferentes frecuencias debido al número de elementos escogidos para realizar la simulación. La alteración que ocurre en los datos obedece a la suposición de que cada uno de los elementos contiene una cantidad similar de componentes celulares; la cual a medida que el área de los elementos se hace más pequeña es menos válida, por lo tanto, es necesario establecer un compromiso entre el número de elementos a usar y la consideración hecha sobre la conductividad.

Figura 26. Espectro de Impedancia Eléctrica para el Tejido Epitelial Sano Estratificado con Calibración y un Numero Total de 3600 Elementos



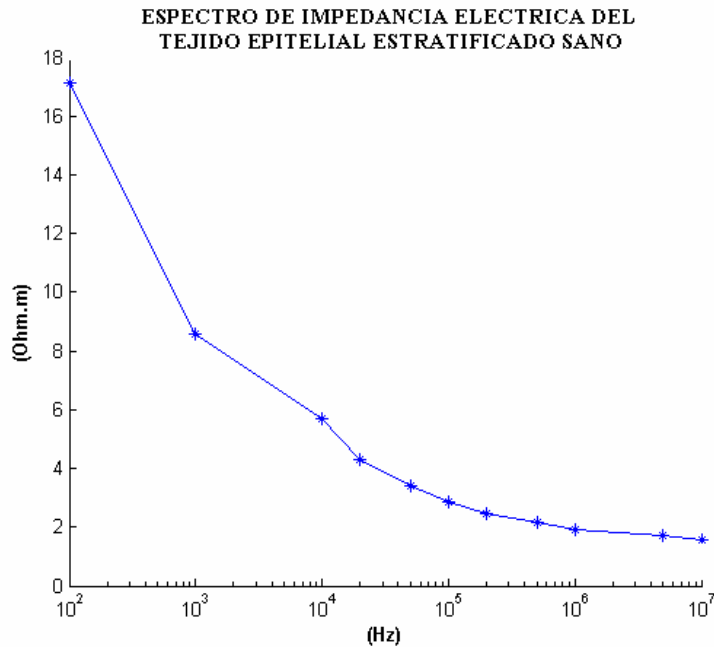
Fuente: Las Autoras del Proyecto

Es posible mejorar el modelo si se hace un mapa de conductividad que represente de una forma más detallada las características eléctricas del medio, y así aprovechar al máximo el hecho que el método de elementos finitos realiza una mejor aproximación a medida que se aumenta el número de elementos.

En párrafos anteriores se sugirió preservar los valores de las entradas tal como se habían usado para la calibración, si se varía el tamaño de la muestra de tejido a 10 mm y se conservan los demás datos de entrada obtenemos el espectro de impedancia ilustrado en la Figura 27.

En donde se aprecia que no hay ninguna variación ni en los valores ni en la forma de la onda obtenida, esto se debe a que el flujo de corriente se conserva bajo los electrodos y no se distribuye a través de toda la muestra manteniéndose así el valor de impedancia eficaz que ellos perciben.

Figura 27. Espectro de Impedancia Eléctrica para una Muestra de 10 mm



Fuente: Las Autoras del Proyecto

Por otro lado, al realizar un análisis más detallado de las propiedades eléctricas que se pueden deducir del espectro de impedancia, es evidente que mientras la frecuencia aumenta la impedancia del tejido disminuye; en continua el único

camino para que la corriente fluya hacia el interior de la célula está dado por la resistencia de la membrana ya que el capacitor a frecuencia cero se comporta como un circuito abierto, luego, al aumentar la frecuencia esta impedancia va disminuyendo y con ello se eleva el flujo de corriente que atraviesa la membrana, en consecuencia la información que se puede obtener a bajas frecuencias es concerniente a el tejido, a medida que ésta aumenta la información obtenida describe cada vez más el interior celular, hasta que llega al punto de perder su especificidad eléctrica alrededor de 1GHz.

4.3 MODELADO POR EL METODO DE ELEMENTOS CIRCUITALES PARA EL TEJIDO EPITELIAL ESTRATIFICADO SANO EN DOS DIMENSIONES

Aunque el tejido epitelial en realidad es tridimensional podemos reducir la complejidad del problema suponiendo que las secciones longitudinales en la dirección y (ver figura 34) son similares entre ellas, esto sugiere que el flujo de corriente podría distribuirse de la misma forma en cada una de las secciones haciendo que su aporte se considere como una constante que hemos denominado η , así el tejido quedaría totalmente caracterizado si analizamos una de esas porciones.

El modelado a partir de elementos circuitales, al igual que el de elementos finitos también requiere de una calibración, por ello se desarrolló un programa en MATLAB llamado *gen_list2.m*, el cual genera un *Text File* para

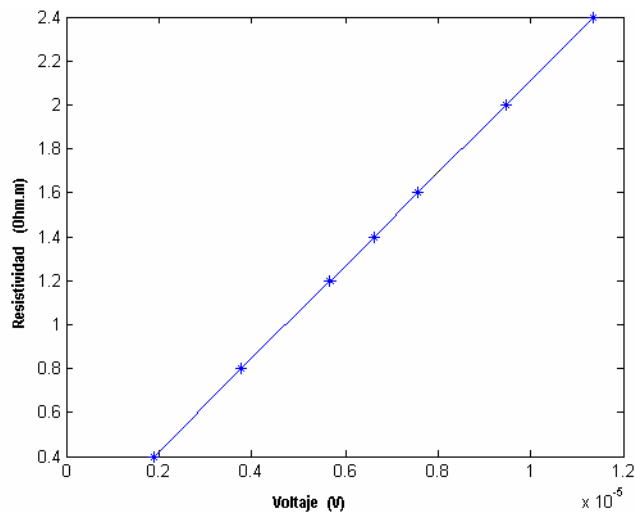
Orcad que contiene sólo elementos resistivos con igual valor de conductancia pero los valores de resistencias difieren entre si debido a que representan áreas diferentes; todo esto con el fin de obtener un sistema homogéneo para así llevar a cabo la calibración.

Tabla 8. Resultados de las Simulaciones para la Calibración en el Modelado por Elementos Circuitales para Dos Dimensiones

ρ ($\Omega.m$)	$\Delta\phi$ (V)
0.4	1.891E-6
0.8	3.7820e-6
1.2	5.6740e-6
1.4	6.6190e-6
1.6	7.5650e-6
2	9.4570e-006
2.4	1.1347e-005

Fuente: Las Autoras del Proyecto

Figura 28. Gráfica de los Datos Contenidos en la Tabla 8



Fuente: Las Autoras del Proyecto

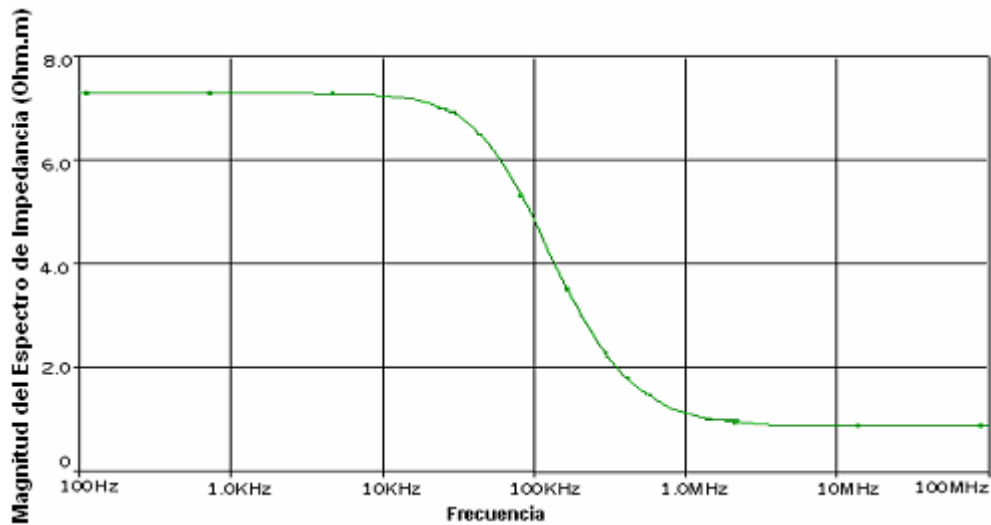
Luego de realizar la regresión lineal, con el comando *polyfit*, se obtiene la siguiente expresión:

$$\rho = 2.1149e5 \Delta\phi + 6.6496e-5 \quad (4.4)$$

De donde es posible deducir el parámetro de forma para la calibración circuital en dos dimensiones $\alpha=2.1149e5$.

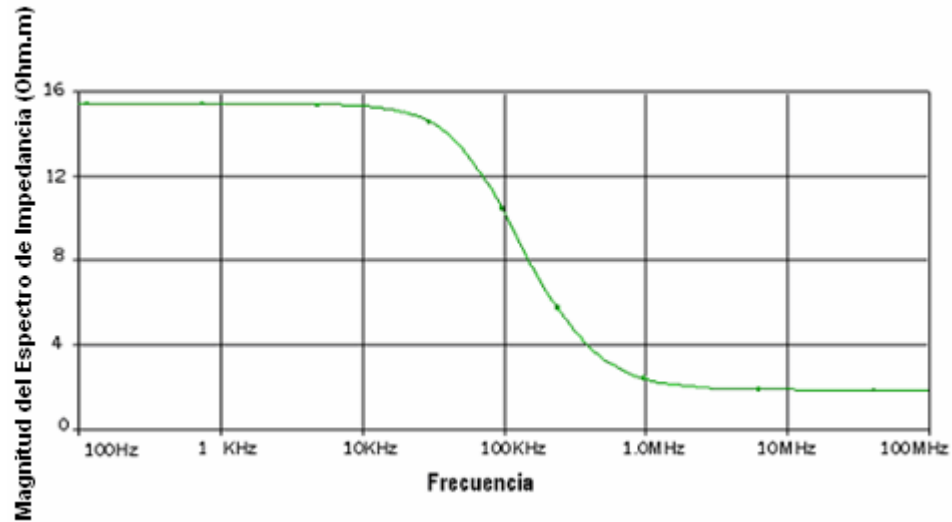
Una vez obtenido el parámetro de forma se atacó el problema heterogéneo en el cual se tiene en cuenta la capacitancia de la membrana celular y las resistencias se calculan con la conductividad del componente celular que representa este procedimiento es desarrollado por un programa en MATLAB llamado *gen_list3.m*, que genera el *Text File* que luego es solucionado por ORCAD. A continuación se presentan las gráficas del espectro de impedancia para el tejido epitelial estratificado sano con calibración y sin calibración.

Figura 29. Espectro de Impedancia Eléctrica del Tejido Epitelial Estratificado Sano en Dos Dimensiones sin Calibración



Fuente: Las Autoras del Proyecto

Figura 30. Espectro de Impedancia Eléctrica del Tejido Epitelial Estratificado Sano en Dos Dimensiones con Calibración



Fuente: Las Autoras del Proyecto

En las gráficas anteriores se puede observar nuevamente lo indispensable que es la calibración de los resultados en el modelado de un sistema con el fin de corregir y ajustar dichos resultados a la realidad. Es importante reconocer que el parámetro de forma es simplemente un factor de escala que no altera la forma general de la gráfica.

El modelado por elementos circuitales ofrece una descripción más detallada de la estructura y el comportamiento del tejido debido a que los componentes circuitales se encuentran estrechamente relacionados con los componentes celulares, por ejemplo, el efecto de los capacitores se ve reflejado en la suavidad del espectro de impedancia eléctrica. Por otro lado, en este método el número de aproximaciones se redujo haciendo que la estructura del modelo y con ello los resultados sean muchos más cercanos a la realidad.

Estableciendo nuevamente una comparación con los resultados de Walker podemos decir que existe una correspondencia entre el análisis realizado por ella para el tejido epitelial estratificado sano y el nuestro, esto no solo en la

forma de la gráfica sino también en los valores de impedancia en todo el rango de frecuencia que comprenden las zonas α , β y γ .

4.4 MODELADO POR EL METODO DE ELEMENTOS CIRCUITALES PARA EL TEJIDO EPITELIAL ESTRATIFICADO SANO EN TRES DIMENSIONES

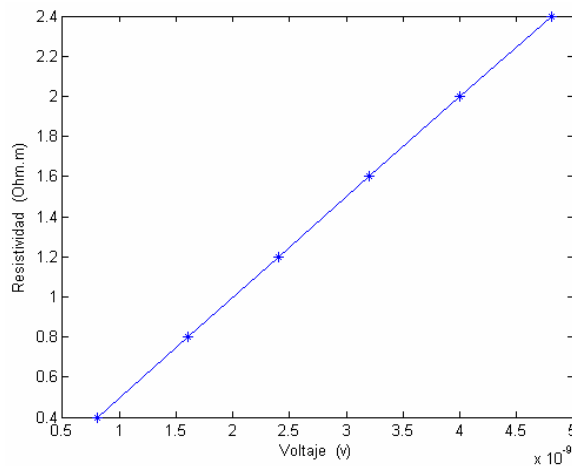
En el modelado de elementos circuitales en tres dimensiones también fue indispensable realizar nuevamente la calibración utilizando el mismo criterio que en el modelado circuital de dos dimensiones; de la calibración se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 9. Resultados de las Simulaciones para la Calibración en el Modelado por Elementos Circuitales para Tres Dimensiones

ρ ($\Omega.m$)	$\Delta\phi$ (V)
0.4	8.0080e-10
0.8	1.6018e-9
1.2	2.4020e-9
1.6	3.2040e-9
2	4.0040e-9
2.4	4.8060e-9

Fuente: Las Autoras del Proyecto

Figura 31. Gráfica de los Datos Contenidos en la Tabla 9



Fuente: Las Autoras del Proyecto

Al llevar a cabo la regresión lineal se obtiene la ecuación (4.5). Donde, como se analizó en la sección 4.1, el parámetro de forma $\alpha = 4.9938e08$.

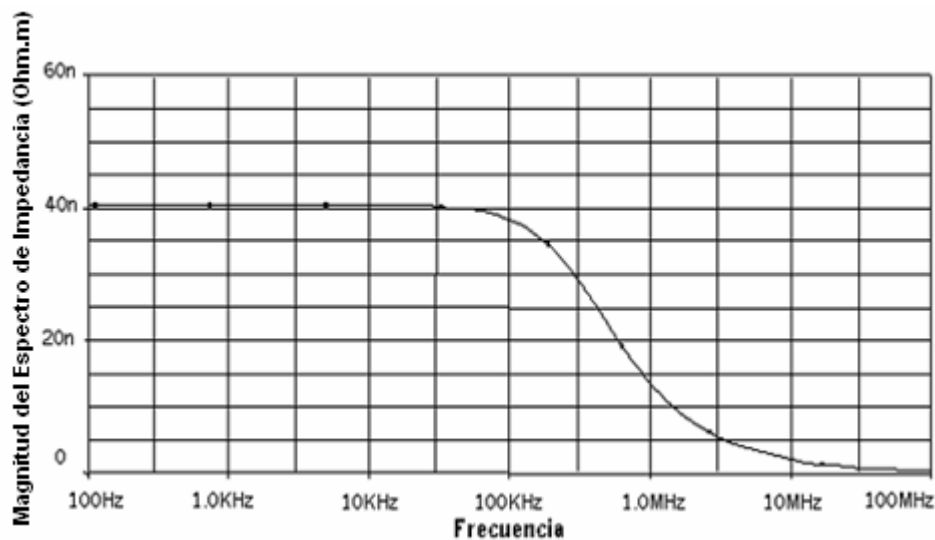
$$\rho = 4.9938e08 \Delta\phi + 1.7992e-04 \quad (4.5)$$

En la Figura 33 podemos analizar la validez de la suposición hecha en el ítem anterior sobre la simetría de la propagación de corriente a través del tejido. De forma intuitiva, es posible considerar que el parámetro de calibración anula dicha contribución. A partir de la ecuación (4.5), despreciando el término b y despejando el parámetro de forma, se vislumbra que α queda influenciado por η , debido a su inherencia con el potencial. Ahora, para calcular el espectro calibrado multiplicamos el parámetro de forma por un nuevo voltaje el cual también está afectado por η quedando así anulado.

$$\rho' = \frac{\rho}{\Delta\phi} \varphi \quad ; \quad \text{donde } \alpha = \frac{\rho}{\Delta\phi} \quad (4.6)$$

Donde ρ' es la resistividad calibrada, $\Delta\phi$ es el potencial utilizado para calcular el parámetro de forma y φ es el potencial calibrado.

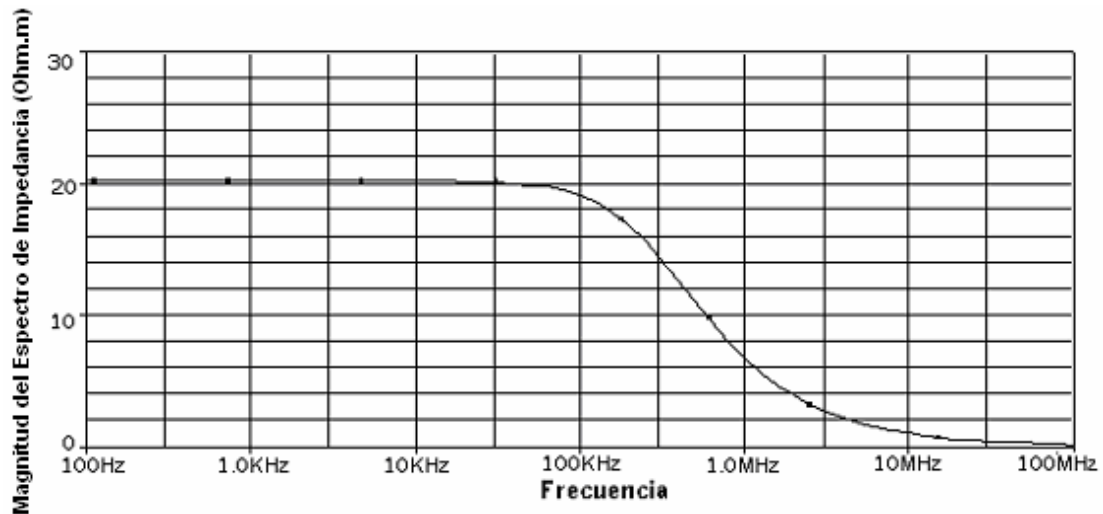
Figura 32. Espectro de Impedancia Eléctrica del Tejido Epitelial Estratificado Sano en Tres Dimensiones sin Calibración



Fuente: Las Autoras del Proyecto

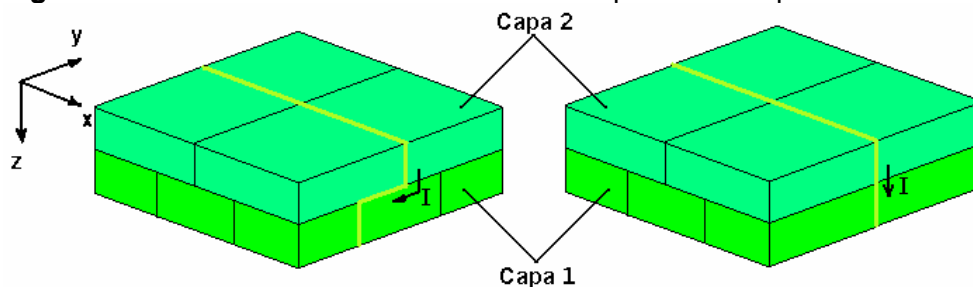
No obstante, del análisis anterior, se nota un aumento en el espectro a bajas frecuencias en el modelo de tres dimensiones. Una interpretación fisiológica de este hecho es que las células en el límite entre capas, incluso en la dirección y , se intercalan debido a la diferencias de los tamaños celulares, produciendo que la trayectoria de la corriente sea más intrincada dificultando el paso de los iones, y por consiguiente, se incremente la resistividad, mientras que en el otro modelo la suposición hecha en dicha dirección suprime este intercalamiento (ver Figura 34).

Figura 33. Espectro de Impedancia Eléctrica del Tejido Epitelial Estratificado Sano en Tres Dimensiones con Calibración



Fuente: Las Autoras del Proyecto

Figura 34. Visualización del Incremento del Espectro de Impedancia Eléctrica



Izquierda: Representación en tres dimensiones. Derecha: Representación obtenida al proyectar el modelo de dos a tres dimensiones

Fuente: Autoras del trabajo

Otra característica del espectro de impedancia eléctrica resultante es que presenta una caída del valor de impedancia en la región γ . Ésto se debe a que la red de componentes circuitales tiene una configuración que a frecuencias altas (mayores a 100MHz) los capacitores se comportan como cortos circuitos, haciendo que la diferencia de potencial entre los electrodos sea cero.

5. CONCLUSIONES Y OBSERVACIONES

Desde el punto de vista de la teoría electromagnética estudiada a lo largo de nuestra carrera sería casi imposible dar solución a las ecuaciones que caracterizan el comportamiento de un sistema heterogéneo tal como el tejido epitelial del cuello uterino, por ello es necesario realizar un estudio a partir de métodos numéricos con el fin de obtener un modelo cuyas ecuaciones gobernantes sean más sencillas de solucionar y a su vez ofrezca una respuesta acorde con la realidad.

En el método de elementos finitos encontramos que un elemento del modelo no representa un elemento estructural del tejido y a pesar de esto cumple con las características antes mencionadas.

El espectro de impedancia eléctrica obtenido por medio del modelado de elementos finitos no corresponde del todo con los resultados encontrados en la literatura para la región α , debido a la restricción impuesta por el mapa de conductividad por capas. En las regiones β y γ esta restricción se acopla mejor a la forma como la corriente circula a través del medio, por consiguiente, a estas frecuencias los resultados son más acertados que en la región anterior; esta misma situación se presenta en la dispersión.

Al hacer la revisión bibliográfica se encontró que otro modelo frecuentemente usado es el de elementos circuitales el cual fue posible desarrollarlo para dos

dimensiones de forma detallada, es decir, cada componente celular tiene su correspondiente elemento circuital haciendo que la corriente siga de forma más estricta las rutas de conducción esperadas a lo largo de todo el rango de frecuencia, en consecuencia el espectro de impedancia se ajusta en mayor proporción a la realidad.

Para tres dimensiones no fue posible hacer este modelado con tal detalle, debido a que la representación del tejido en forma circuital es demasiado extensa y los recursos computacionales disponibles son insuficientes para realizar un análisis de este tipo, por lo que fue indispensable simplificar el sistema mediante la utilización de una especie de mapa de conductividad, obteniendo un modelo “*híbrido*” entre la técnica usada en elementos finitos y la circuital, a diferencia del modelo de dos dimensiones, en este caso los componentes circuitales representan las UDA's.

Uno de los factores importantes a tener en cuenta en el momento de comparar los resultados con los presentados en otros trabajos es la profundidad de la porción de tejido analizada, ya que cuanto mayor sea ésta mayor es el valor de impedancia a frecuencias bajas y medias. Si por el contrario, se aumenta la dimensión en la dirección x (y y en el caso de tres dimensiones) estos datos no se ven afectados, porque la corriente en su mayoría se concentra debajo de los electrodos.

La calibración es un proceso mediante el cual se ajustan los datos producidos en la simulación con el fin de reducir el error derivado de las aproximaciones y simplificaciones hechas sobre el modelado del tejido. Al realizar la regresión lineal necesaria para calcular el parámetro de forma, se encuentra un término independiente que podría ser asociado con la resistividad de la interfaz electrodo-electrolito.

Con la realización de las tres simulaciones se tienen tres niveles diferentes de especificidad en el comportamiento eléctrico del tejido; el modelo de elementos circuitales en dos dimensiones es específico a nivel de componentes celulares, mientras que el modelo circuital en tres dimensiones lo es a nivel de grupos de células y el modelado por elementos finitos sólo abarca un nivel por capas. A diferencia del mapa de conductividad implementado para elementos finitos, el utilizado en el modelo circuital de tres dimensiones proporciona un valor real de la conductividad de la porción de tejido que se analiza, sin embargo, y como se mencionó anteriormente, se presenta una discrepancia a altas frecuencias; podemos decir entonces, que el mapa de conductividad no es lo único que determina el grado de concordancia del espectro con lo esperado, esto depende de la naturaleza del modelado y que tan susceptible sea ésta a las manipulaciones hechas con el objetivo de simplificar el problema.

Estableciendo una comparación entre los diferentes tipos de modelado estudiados en este trabajo encontramos que el realizado a partir de elementos finitos, debido a que sus bases son matemáticas, nos permite visualizar con mayor facilidad otras propiedades como las líneas de campo eléctrico, densidad de corriente, la conductividad del medio, entre otras. En teoría, se podría variar su precisión si modificamos el número de elementos y con ello reducir o aumentar los requerimientos computacionales según los recursos disponibles; este método necesitó más simplificaciones lo que tuvo por costo la discrepancia del espectro en la región α ; además, toda la programación para la obtención del espectro se realizó en un sólo programa "MATLAB", que ofrece la posibilidad de crear GUIDE (Interfaz Gráfica de Usuario) lo cual hace transparente al usuario todo el proceso de obtención del espectro, a diferencia del modelo circuital en el que son indispensables dos pasos para hallarlo, lo que implica tener conocimientos sobre el manejo de ORCAD. En adición, si no se tienen los requerimientos computacionales

mínimos para su manejo se necesita un replanteamiento en las ecuaciones que gobiernan el sistema y en la estructura del circuito equivalente para solucionar el problema, lo que implica el desarrollo de un nuevo código de programación, por lo tanto, los recursos computacionales son una gran limitante a la hora de escoger un modelo.

En conclusión, cada uno de los modelados tiene atributos que hacen adecuada su utilización dependiendo de los medios a los que se tiene acceso y de la habilidad del desarrollador de la aplicación; basadas en la experiencia adquirida en la elaboración de este estudio, podemos decir que el modelado por elementos finitos es más adecuado para una persona con un alto nivel en conocimientos de programación, entre tanto, el modelado circuital no exige tanta programación pero si buenas herramientas de trabajo.

Los modelos presentados en este texto tienen como base estudios que han sido referenciados a lo largo del mismo, sin embargo, con el fin de simplificar el problema y superar obstáculos como la carencia de recursos computacionales capaces de manejar dichos modelos, se han propuesto modificaciones que los hacen particulares e interesantes.

Cabe destacar la importancia de la recopilación de la información en la base de datos ya que facilita el desarrollo de trabajos futuros, con esto se contribuye con la continuidad de los estudios en el área de bioingeniería, y muy posiblemente en otras disciplinas, en la Universidad Industrial de Santander.

6. SUGERENCIAS PARA TRABAJOS FUTUROS

Hacer que la lámina basal y el estroma formen parte de la muestra que se analiza, en cada uno de los modelos que se estudiaron en este trabajo, con el objeto de estudiar la profundidad de penetración de corriente en el tejido.

Para poder incrementar el número de elementos a utilizar en el método de elementos finitos, con el fin de obtener una mayor aproximación en el espectro de impedancia eléctrica en las tres zonas de dispersión, se recomienda el desarrollo de un mapa de conductividad que permita calcular el valor de sigma de cada elemento, teniendo en cuenta sólo la porción de tejido que está contenida en él.

Con el fin de obtener resultados más cercanos a los encontrados en la literatura, para la región γ , usando el modelo circuital en tres dimensiones, es necesario modificar la configuración de la red circuital para así evitar que en estos valores de frecuencia se tenga una impedancia cero entre los electrodos.

Sería conveniente modelar una red circuital de tres dimensiones en la que se use un electrodo de arreglo tetrapolar, con el propósito de simular una circunstancia que se ciña más a la forma en que se realizaría el examen

médico y además, apreciar las ventajas que presenta frente al electrodo de arreglo bipolar.

Como siguiente paso en el proceso de simulación de tejido epitelial estratificado, se podría pensar en el modelado de muestras que presenten patología, y con ello, observar el comportamiento del espectro de impedancia eléctrica en tejidos con diferentes grados de CIN.

BIBLIOGRAFÍA

BROWN B, TIDY J, BLACKETT A, SMALLWOOD R SHARP F. "Relation between tissue structure and imposed electrical current flow in cervical neoplasia". *Lancet*, Marzo de 2000.

BROWN B, TIDY J, BOSTON K, DBLACKETT A, SHARP F. "Tetrapolar measurement of cervical tissue structure using impedance spectroscopy". *Proceedings of the 20th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, Vol 20 No 6. 1998, 2886-2889.

GABRIEL C, GABRIEL S, CORTHOUT E. "The dielectric properties of biological tissues: I. Literature survey" *Phys. Med. Biol.* Vol 41, 1996. pp 2231-2249.

GABRIEL S, LAU R, GABRIEL C. "The dielectric properties of biological tissues: II. Measurements in the frequency range 10Hz to 20GHz" *Phys. Med. Biol.* Vol 41, 1996. pp 2251-2269.

GABRIEL S, LAU R, GABRIEL C. "The dielectric properties of biological tissues: III. Parametric models for the dielectric spectrum of tissues" *Phys. Med. Biol.* Vol 41, 1996. pp 22571-2293.

HUA P, JE E, WEBSTER J, TOMPKINS W. "Finite Element Modeling of Electrode-Skin Contact Impedance in Electrical Impedance Tomography" *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 40, No 4. Abril de 1993. pp 335-343.

JIM J. "The finite element method in electromagnetics". *Wiley Interscience*: New York, USA. 2002.

JONES D, SMALLWOOD R, HORSE D, BROWN B, WALKER D. "Modelling of epithelial tissue impedance measured using three designs of probe" *Physiol.Meas.* Vol. 24, 2003.

KUN S, PEURA R. *“Tissue ischemia detection using impedance spectroscopy”*. IEEE. 1994.

MOMPIN POBLET J y otros. *Introducción a la Bioingeniería*. Mexico: Marcombo, 1988.

NEBUYA S, BROWN B, SMALLWOOD R, MILENS P, WATTERWORTH A, NOSHIRO M. *“Measurement of high frequency electrical transfer impedances from biological tissues”*. *Electronics Letters*. Vol. 35 No 23, 11 de Noviembre de 1999.

SCHWAN H.P. *“Electrical properties of tissue and cell suspensions: Mechanism and models”*. IEEE. 1994.

ROBLES, Andrea y CHÁVEZ, Felipe. *Medición de impedancia eléctrica en tejido cervicouterino In-Vitro*. Bucaramanga, 2005, p. Trabajo de grado (Ing. Electrónico). Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ingenierías Físico-Mecánicas. Bioingeniería.

COLE K, COLE R. *“Dispersion and Absorption in Dielectrics”*. *Journal of Chemical Physics*. Vol. 9, Abril de 1941. pp. 341-351

WALKER D, BROWN B, HOSE D. *“Modelling the electrical impedivity of normal and premalignant cervical tissue”* *Electronics Letters*. Vol. 36, No 19. Septiembre de 2000.

MORÒN Z, RUCKI Z y SZCZEPANIK Z *“Possibilities of employing a calculable four-electrode conductance cell to substitute the secondary standards of electrolytic conductivity”*. IEEE. 1996.

MORÒN Z, *“Investigations of van der pauw method applied for measuring electrical conductivity of electrolyte solutions measurement of electrolytic conductivity”*. *Measurement* 33 (2003), pp 281-290.

PURCELL E.J y VARBERG D. *“Cálculo con geometría analítica”*. Prentice-Hall, 2^{da} ed. México. 1993.

FEYNMAN R.P, LIGHTON R.B y SANDS M.” *Física Vol. 2 Electromagnetismo y material*”. Fondo Educativo Interamericano. Bogotá. 1971.

JACKSON J.D , “*Classical Electrodynamics*”. Hamilton Printing Company. 3^{ra} ed. 1999

HAYT W. JR, “*Teoría Electromagnética*”. McGraw-Hill. 5^a ed. 1996.

KITTEL, CH., “*Introduction to solid State Physics*”, 7^a ed., 1998.

Algunos sitios Web visitados:

<http://www.zambon.es/areasterapeuticas/03mejor/atlas/temas/11Histologia/Histologia0.5>. Histología. Imágenes de NIC. (Última fecha de consulta 25 de mayo de 2005)

<http://www.cancer.gov/espanol/sabersobre/cervix>. National Cancer Institute. Lo que usted necesita saber sobre el cáncer de cérvix. (Última fecha de consulta 25 de mayo de 2005)

<http://www.cancer.gov/cancertopics/understandingcancer/espanol/conocer/Side21>. National Cancer Institute. Lo que usted necesita saber sobre el cáncer de cérvix. (Última fecha de consulta 25 de mayo de 2005)

<http://www.screening.iarc.fr/copochap.php?lang=3&chap=2.php>. Internacional Agency or Research on Cancer. (Última fecha de consulta 25 de mayo de 2005).

<http://www.vet.inicen.edu.ar/catedras/cHistaologia/Tejidoepitelial.pdf>. M.V.M Sc. ALZOLA. Guia de Estudio: Tejido Epitelial.2002. (Última fecha de consulta 25 de mayo de 2005).

www.saludhoy.com . Cáncer Cervical, Febrero 2003 Revista medica Iladiba. (Última fecha de consulta 25 de mayo de 2005).

<http://www.cancer.gov/cancertopics/understandingcancer/espanol/cancer/Slide4> (Última fecha de consulta 21 octubre de 2005)

<http://www.cancer.gov/cancertopics/understandingcancer/espanol/cancer/Slide5> (Última fecha de consulta 21 octubre de 2005).

<http://www.pgmacline.es/revpatologia/volumen36/vol36> (Última fecha de consulta 21 octubre de 2005).

<http://www.gineconet.com/articulos/476.htm> (Última fecha de consulta 21 octubre de 2005).

<http://www.cpcweb.com.ar/Latina/volumen2/SIL.htm> (Última fecha de consulta 21 octubre de 2005).

<http://escuela.med.puc.cl/paginas/Cursos/segundo/histologia/HistologiaWeb/paginas/ep12533.html> (Última fecha de consulta 21 octubre de 2005).

<http://escuela.med.puc.cl/paginas/Cursos/segundo/histologia/HistologiaWeb/paginas/ep11095.html> (Última fecha de consulta 21 octubre de 2005).

<http://facvet.lugo.usc.es/histologia/Apoyo/histologia/revestimiento.htm> (Última fecha de consulta 21 octubre de 2005).

<http://recursos.cnice.mec.es/biosfera/alumno/3ESO> (Última fecha de consulta 21 octubre de 2005).

<http://www.netterimages.com/images/vpv/000/000/002/2984-0550x0350.jpg> (Última fecha de consulta 21 octubre de 2005).

http://peds.wustl.edu/research/labs/Wilson_David_B/bld/img/res_img2/20040511120028000.jpg (Última fecha de consulta 21 octubre de 2005).

<http://www.uwo.ca/pathol/cases/NeoplasiaII/flu-like/slides1.html> (Última fecha de consulta 21 octubre de 2005).

<http://www.pathology.washington.edu/about/education/gallery/female.php> (Última fecha de consulta 21 octubre de 2005).

ANEXO A. TABLAS DE LAS MEDIDAS DE LOS COMPONENTES DE UN TEJIDO

- Tabla A.1** Medidas del Radio Núcleo-Citoplasma Según el autor y el Grado de Neoplasia para Diferentes Tipos de Tejido.
- Tabla A.2** Espesor del Espacio Extracelular según el autor y la Capa para Diferentes Tipos de Tejido.
- Tabla A.3** Profundidad del Tejido Epitelial Escamoso según el Grado de Neoplasia.
- Tabla A.4** Sumario de Parámetros Morfológicos Celulares Obtenidos del Análisis de Secciones Histológicas para el Tejido Epitelial Escamoso Estratificado.
- Tabla A.5** Relación Núcleo-Citoplasma Asociado al Grado de Neoplasia por cada Capa del Tejido Epitelial.
- Tabla A.6** Longitud Celular e Índice de Anisotropía por Capas y Grupo Patológico.
- Tabla A.7** Parámetros Morfológicos Celulares y Nucleares Reportados Para el Tejido Epitelial Escamoso Estratificado Normal.
- Tabla A.8** Parámetros Morfológicos Celular y Nuclear Reportados Para el Tejido Epitelial Escamoso Estratificado con CIN I.
- Tabla A.9** Parámetros Morfológicos Celular y Nuclear Reportados Para el Tejido Epitelial Escamoso Estratificado con CIN II.
- Tabla A.10** Parámetros Morfológicos Celular y Nuclear Reportados Para el Tejido Epitelial Escamoso Estratificado con CIN III

Tabla A.1 Medidas del Radio Núcleo-Citoplasma Según el autor y el Grado de Neoplasia para Diferentes Tipos de Tejido

Author	Tissue	Nuclear-Cytoplasmic ratio (<i>nc</i>)											
		Normal			CIN I			CIN II			CIN III		
		D	M	S	D	M	S	D	M	S	D	M	S
Wiemik <i>et al</i> (1973)	Cervix, 2D*	36.2									81.3		
Landay & Schroeder (1977)	Buccal, 3D	0.40	0.12 lower 0.06 upper	0.03									
Boon & Kok (1985)	Cervix, 2D		0.08	0.04		0.21	0.11		0.27	0.18		0.38	0.27
Artacho-Penula <i>et al</i> (1993)	Cervix, 2D	0.41	0.23	0.22	0.45	0.29	0.34	0.45	0.30	0.36	0.45	0.33	0.36
Maeda <i>et al</i> (1997)	Cervix, 2D						0.10- 0.12			0.23			0.39

Table 2-2 Nuclear-cytoplasmic ratios reported in the literature for deep (D), middle (M) and surface (S) layers * values in μm^2

Author	Tissue	Cytoplasmic area in μm^2											
		Normal			CIN I			CIN II			CIN III		
		D	M	S	D	M	S	D	M	S	D	M	S
Boon & Kok (1985)	Cervix, 2D	96.3*	285	447	97.1*	334	285	92.1*	232	206	89.3*	117	111
Artacho-Penula <i>et al</i> (1993)	Cervix, 2D	48.5	129	56.1	63.9	130	57.5	61.8	136	49.0	61.6	127	49.4

Table 2-3 Cross-sectional areas of epithelial cells in normal and pathological squamous tissue, as reported in the literature.

*Calculated using D/M ratio quoted in page

Fuente: *Modelling the electrical properties of cervical epithelium*. Dawn Carol Walker PhD. University of Sheffield. 2001

Tabla A.2 Espesor del Espacio Extracelular según el autor y la Capa para Diferentes Tipos de Tejido

Author	Tissue type	Width of ECS in μm			
		Basal	Parabasal	Intermediate	Superficial
Friedrich, (1973)	Cervix	1.1	1.6	0.4	0.17
Shingleton & Lawrence (1976)	Cervix	0.33		0.7	0.37
Hackemann <i>et al</i> (1968)	Cervix		0.56	0.24	0.13
Tariq <i>et al</i> (1976)	Oesophagus	0.2		0.5	0.1
Landay & Schroeder (1977) *	Buccal	8.7 ± 3.2	29.1 ± 27.5	2.1 ± 2.2	0.5 ± 0.6

Table 2-4 Approximate width of extracellular space in each layer of normal epithelium measured from enlarged micrographs of normal fixed epithelial tissue published in the literature.*Over epithelial ridges. Volume density of extracellular space in mm^3/cm^3 of tissue.

Fuente: *Modelling the electrical properties of cervical epithelium*. Dawn Carol Walker PhD. University of Sheffield. 2001

Tabla A.3 Profundidad del Tejido Epitelial Escamoso según el Grado de Neoplasia

Tissue Type	Mean epithelial depth in μm
Normal	360
CIN I	360
CIN II	360
CIN III	320

Table 2-6 Mean epithelial depth derived from analysis of histology sections

Fuente: *Modelling the electrical properties of cervical epithelium*. Dawn Carol Walker PhD. University of Sheffield. 2001

Tabla A.4 Sumario de Parámetros Morfológicos Celulares Obtenidos del Análisis de Secciones Histológicas para el Tejido Epitelial Escamoso Estratificado

LAYER	Tissue	Nuclei			Cells			nc ratio
		Area (μm^2)	Length (μm)	Height (μm)	Area (μm^2)	Length (μm)	Height (μm)	
1 (Sup.)	Normal	32	8.4	5.3	890	66	14	0.01
	CIN I	28	8.0	5.1	630	46	14	0.01
	CIN II	34	8.4	6.0	570	38	15	0.02
	CIN III	47	10.0	7.6	270	20	13	0.14
2 (Int.)	Normal	35	8.6	5.8	720	52	14	0.01
	CIN I	28	7.3	5.4	570	41	14	0.01
	CIN II	35	8.1	6.9	430	25	17	0.04
	CIN III	42	9.3	8.6	280	18	16	0.15
3 (Par.)	Normal	37	8.3	6.8	520	31	17	0.03
	CIN I	29	7.8	6.7	390	25	16	0.04
	CIN II	41	9.2	9.7	270	18	15	0.17
	CIN III	43	8.7	9.4	240	15	16	0.20
4 (Bas.)	Normal	44	9.0	9.7	250	16	15	0.19
	CIN I	33	7.8	6.9	160	12	13	0.21
	CIN II	43	8.4	8.9	160	12	13	0.33
	CIN III	44	8.4	9.4	190	13	14	0.28

Table 2-7 Summary of cellular morphological parameters obtained from analysis of histology sections.

Fuente: *Modelling the electrical properties of cervical epithelium*. Dawn Carol Walker PhD. University of Sheffield. 2001

Tabla A.5 Relación Núcleo-Citoplasma Asociado al Grado de Neoplasia por cada Capa del Tejido Epitelial

Pathological type	Nuclear-cytoplasmic ratio			
	1 Basal	2 Parabasal	3 Intermediate	4 Superficial
Normal	0.2	0.05	0.01	0.01
CIN I	0.2	0.05	0.01	0.01
CIN II	0.2	0.1	0.05	0.05
CIN III	0.4	0.2	0.2	0.1

Table 7-7-3 Nuclear-cytoplasmic ratio used in each cell layer of epithelial models

Fuente: *Modelling the electrical properties of cervical epithelium*. Dawn Carol Walker PhD. University of Sheffield. 2001

Tabla A.6 Longitud Celular e Índice de Anisotropía por Capas y Grupo Patológico

Pathological type	Mean cell length in layer (μm)				A_i
	1 Basal	2 Parabasal	3 Intermediate	4 Superficial	
Normal	15	30	50	65	2.7
CIN I	15	25	40	45	2.1
CIN II	15	15	25	35	1.5
CIN III	15	15	15	20	1.1

Table 6-10 Anisotropy indices A_i , of different cervical tissue pathologies.

Fuente: *Modelling the electrical properties of cervical epithelium*. Dawn Carol Walker PhD. University of Sheffield. 2001

Tabla A.7 Parámetros Morfológicos Celulares y Nucleares Reportados Para el Tejido Epitelial Escamoso Estratificado Normal

SLIDE	SCALE FACTOR	LAYER 1						LAYER 2						DEPTH	
		um/pixel	area	length	height	area	length	height	n:c	area	length	height	area		length
Lengths in pixels															
s 28c	0.60	96.28	14.40	9.35		89.62	22.81		78.38	15.17	8.52		58.59	21.77	
s 37b	0.60	85.86	11.29	10.71		72.72	30.18		100.87	12.13	12.00		62.84	31.61	
d3	0.60	40.76	10.26	5.61		115.45	14.00		48.20	11.45	6.32		93.19	15.98	
d6	0.60	39.15	11.03	4.86		84.11	12.18		45.55	11.45	5.22		61.45	11.41	
d13	0.60		11.13	5.99		89.93	17.19			9.63	7.15		70.64	17.19	
e1	0.60	59.88	12.23	6.60		98.30	15.47		58.97	10.33	8.20		62.06	16.94	
e2	0.60	38.64	8.89	6.17		82.23	17.80		49.52	10.76	6.82		83.92	16.92	
e5	0.60	48.88	11.68	6.10		74.21	10.20		49.83	11.49	6.58		48.59	11.75	
e9	0.60	62.92	10.42	8.75		83.00	26.81		75.85	12.83	9.17		68.77	26.55	
fl	0.30	166.15	22.37	12.48		181.69	30.04		209.73	20.50	14.56		166.79	32.98	
Lengths in micrometres															
s 28c		34.36	8.60	5.59	729.58	53.54	13.63	0.01	27.97	9.06	5.09	455.29	35.00	13.01	0.03
s 37b		30.64	6.74	6.40	783.25	43.44	18.03	0.01	36.00	7.25	7.17	708.87	37.54	18.88	0.01
d3		14.55	6.13	3.35	576.70	68.97	8.36	0.00	17.20	6.84	3.77	531.64	55.67	9.55	0.01
d6		13.97	6.59	2.91	365.70	50.25	7.28	0.01	16.26	6.84	3.12	250.12	36.71	6.81	0.02
d13			6.65	3.58	551.83	53.72	10.27	0.01		5.75	4.27	433.45	42.20	10.27	0.01
e1		21.37	7.31	3.94	542.72	58.72	9.24	0.01	21.04	6.17	4.90	375.19	37.07	10.12	0.01
e2		13.79	5.31	3.68	522.37	49.12	10.63	0.00	17.67	6.43	4.07	506.75	50.13	10.11	0.01
e5		17.44	6.98	3.64	270.14	44.33	6.09	0.01	17.79	6.87	3.93	203.76	29.03	7.02	0.03
e9		22.45	6.22	5.23	794.16	49.58	16.02	0.01	27.07	7.67	5.48	651.62	41.08	15.86	0.01
fl		14.95	6.71	3.74	491.27	54.51	9.01	0.01	18.88	6.15	4.37	495.03	50.04	9.89	0.01
Mean		20.39	6.72	4.21	562.77	52.62	10.86	0.01	22.21	6.90	4.62	461.17	41.45	11.15	0.01
S.D.		7.60	0.85	1.13	170.59	7.38	3.86	0.00	6.71	0.94	1.13	158.05	8.20	3.78	0.01
Mean/08*		31.86	8.41	5.26	892.61	65.77	13.57	0.01	34.70	8.63	5.77	722.27	51.81	13.94	0.01
LAYER 3															
nuclei									LAYER 4						
area	length	height	area	length	height	n:c	area	length	height	area	length	height	n:c		
92.00	14.12	9.47		47.97	22.46		110.16	13.27	11.09		25.11	16.24			501.14
87.72	10.56	12.17		49.36	37.31		97.20	10.61	15.65		30.23	33.55			740.92
57.53	11.21	8.28		45.52	17.97		67.10	13.87	12.74		23.68	16.33			400.91
49.04	9.98	7.80		30.72	20.30		57.13	9.10	13.46		16.74	20.74			292.04
	9.39	10.33		39.30	18.75			10.79	12.60		23.27	15.38			442.40
73.01	11.79	9.56		37.26	21.26		97.75	14.66	10.08		20.41	14.47			428.56
61.71	11.54	7.93		43.52	15.93		53.91	9.78	9.43		17.47	13.95			380.56
54.21	10.69	8.00		27.25	15.29		52.31	10.89	16.34		16.26	18.78			371.54
67.59	10.94	9.69		51.75	29.92		102.78	16.45	18.13		23.69	30.18			818.64
214.32	21.20	16.72		91.46	49.55		261.2049	21.26692	19.3891		45.12	42.22			987.60
32.83	8.43	5.66	384.63	28.66	13.42	0.04	39.31	7.93	6.63	145.57	15.00	9.70	0.19		299.38
31.31	6.31	7.27	657.21	29.49	22.29	0.01	34.69	6.34	9.35	361.96	18.06	20.04	0.06		442.63
20.53	6.70	4.94	291.99	27.20	10.74	0.03	23.95	8.29	7.61	138.01	14.15	9.76	0.27		239.50
17.50	5.96	4.66	222.64	18.35	12.13	0.04	20.39	5.44	8.04	123.89	10.00	12.39	0.19		174.47
	5.61	6.17	262.96	23.48	11.20	0.03		6.44	7.53	127.74	13.90	9.19	0.18		264.29
26.06	7.04	5.71	282.71	22.26	12.70	0.04	34.89	8.76	6.02	105.40	12.19	8.64	0.36		256.02
22.02	6.89	4.74	247.42	26.00	9.52	0.03	19.24	5.84	5.63	86.98	10.44	8.33	0.21		227.35
19.35	6.38	4.78	148.70	16.28	9.13	0.08	18.67	6.51	9.76	108.98	9.71	11.22	0.39		221.96
24.12	6.53	5.79	552.59	30.92	17.87	0.01	36.68	9.83	10.83	255.16	14.15	18.03	0.29		489.06
19.29	6.36	5.02	407.89	27.44	14.87	0.02	23.51	6.38	5.82	171.42	13.53	12.66	0.10		296.28
23.67	6.62	5.47	345.87	25.01	13.39	0.03	27.92	7.17	7.72	162.51	13.11	12.00	0.22		291.09
5.44	0.76	0.82	157.25	4.83	4.06	0.02	8.32	1.43	1.79	84.24	2.59	4.02	0.11		99.61
36.98	8.28	6.84	523.06	31.26	16.73	0.03	43.63	8.97	9.65	245.83	16.39	15.00	0.19		363.87

Table A-1 Cell and nuclear morphological parameters obtained from normal tissue * figures adjusted for tissue shrinkage

Fuente: *Modelling the electrical properties of cervical epithelium*. Dawn Carol Walker PhD. University of Sheffield. 2001

Tabla A.8 Parámetros Morfológicos Celular y Nuclear Reportados Para el Tejido Epitelial Escamoso Estratificado con CIN I

SLIDE	SCALE	LAYER 1						LAYER 2						n dens.	
		FACTOR	nuclei			cells			nuclei			cells			
	um/pixel	area	length	height	area	length	height	n:c	area	length	height	area	length	height	
Lengths in pixels															
s 3c	0.60	33.22	7.33	6.11		61.24	16.50		20.20	5.40	4.60		52.57	21.26	
s 15a	0.60	130.61	18.00	11.23		62.98	27.98		144.70	16.45	11.27		60.73	23.19	
s 36b	0.60	49.06	9.09	8.44		52.43	20.47		50.33	8.22	7.78		49.36	20.73	
e4	0.60	39.56	11.16	5.16		92.17	17.02		43.21	10.96	6.02		73.08	16.07	
e6	0.60	56.81	12.01	6.87		70.69	15.12		50.88	10.61	7.55		74.51	20.39	
e8	0.60	37.68	9.42	5.44		62.26	13.74		33.65	8.48	6.40		56.24	15.55	
f13	0.30	198.12	20.08	14.43		81.50	32.90		121.63	14.09	13.72		83.81	32.90	
f20	0.30	167.67	23.38	12.42		114.12	25.55		204.57	21.08	15.47		67.57	25.55	
f21	0.30	131.75	18.29	12.16		114.29	50.78		155.27	18.04	14.17		98.64	41.19	
f30	0.30	129.31	18.83	11.83		109.94	37.05		174.07	22.07	13.10		107.90	39.12	
Lengths in micrometres															
s 3c		11.86	4.38	3.65	360.71	36.59	9.86	0.01	7.21	3.23	2.75	398.77	31.40	12.70	0.00
s 15a		46.61	10.75	6.71	628.89	37.62	16.71	0.03	51.64	9.83	6.73	502.57	36.28	13.85	0.04
s 36b		17.51	5.43	5.04	382.93	31.32	12.23	0.01	17.96	4.91	4.65	365.12	29.49	12.38	0.01
e4		14.12	6.67	3.08	559.93	55.06	10.17	0.00	15.42	6.55	3.59	419.18	43.66	9.60	0.01
e6		20.27	7.18	4.10	381.45	42.23	9.03	0.01	18.16	6.34	4.51	542.26	44.51	12.18	0.01
e8		13.45	5.63	3.25	305.28	37.20	8.21	0.01	12.01	5.06	3.82	312.18	33.60	9.29	0.01
f13		17.83	6.02	4.33	241.33	24.45	9.87	0.03	10.95	4.23	4.11	248.18	25.14	9.87	0.01
f20		15.09	7.01	3.73	262.45	34.24	7.67	0.02	18.41	6.32	4.64	155.41	20.27	7.67	0.06
f21		11.86	5.49	3.65	522.29	34.29	15.23	0.01	13.97	5.41	4.25	365.69	29.59	12.36	0.01
f30		11.64	5.65	3.55	366.55	32.98	11.11	0.01	15.67	6.62	3.93	379.87	32.37	11.74	0.01
Mean		18.02	6.42	4.11	401.18	36.60	11.01	0.01	18.14	5.85	4.30	368.92	32.63	11.16	0.02
S.D.		10.46	1.74	1.07	128.79	7.98	2.95	0.01	12.30	1.78	1.03	112.97	7.50	1.94	0.02
Mean/0.8*		28.16	8.03	5.14	629.55	45.75	13.76	0.01	28.34	7.31	5.37	569.21	40.79	13.95	0.01
LAYER 3															
		LAYER 3						LAYER 4						DEPTH	
nuclei		cells			cells			cells			cells				
area	length	height	area	length	height	n:c	area	length	height	area	length	height	n:c		
46.46	8.43	7.83		38.38	22.55		75.19	11.22	9.68		20.31	17.97		369.81	
76.13	12.00	9.05		36.56	24.74		121.14	14.03	12.42		19.27	21.76		528.49	
80.42	10.81	10.77		38.13	23.57		75.20	10.73	11.32		11.06	16.32		580.30	
49.98	11.14	8.64		41.03	15.73		51.39	11.91	7.78		17.05	13.91		395.73	
63.02	14.29	9.21		34.50	23.76		76.84	13.58	8.94		29.81	16.16		435.47	
32.33	12.93	11.16		24.91	18.14		35.45	8.71	6.60		14.49	15.73		354.25	
154.74	14.73	16.23		50.75	32.90		205.99	15.97	20.04		24.49	32.90		1181.00	
221.09	23.90	15.70		43.08	25.55		215.76	22.45	16.23		26.23	25.55		576.70	
162.97	14.88	17.69		69.39	52.59		185.57	16.13	19.20		34.97	44.04		1296.00	
166.92	17.17	15.33		73.20	55.70			13.74	15.54		23.88	34.71		1181.00	
16.58	5.04	4.68	308.89	22.93	13.47	0.02	26.83	6.70	5.78	130.28	12.13	10.74	0.16	220.92	
27.17	7.17	5.41	322.84	21.84	14.78	0.04	43.23	8.38	7.42	149.65	11.51	13.00	0.30	315.72	
28.70	6.46	6.43	320.80	22.78	14.08	0.04	26.84	6.41	6.76	64.45	6.61	9.75	0.65	346.67	
17.84	6.66	5.16	230.29	24.51	9.39	0.04	18.34	7.12	4.65	84.63	10.18	8.31	0.27	236.41	
22.49	8.54	5.50	292.57	20.61	14.19	0.07	27.42	8.11	5.34	171.87	17.81	9.65	0.11	260.15	
11.54	7.72	6.67	161.28	14.88	10.84	0.17	12.65	5.21	3.94	81.35	8.66	9.39	0.15	211.63	
13.93	4.42	4.87	150.28	15.23	9.87	0.04	18.54	4.79	6.01	72.52	7.35	9.87	0.26	354.30	
19.90	7.17	4.71	99.07	12.92	7.67	0.19	19.42	6.73	4.87	60.33	7.87	7.67	0.46	173.01	
14.67	4.46	5.31	328.43	20.82	15.78	0.02	16.70	4.84	5.76	138.60	10.49	13.21	0.09	388.80	
15.02	5.15	4.60	366.95	21.96	16.71	0.02	0.00	4.12	4.66	74.60	7.16	10.41	0.15	354.30	
18.78	6.28	5.33	258.14	19.85	12.68	0.06	21.00	6.24	5.52	102.83	9.98	10.20	0.26	286.19	
5.74	1.43	0.72	91.74	4.00	3.02	0.06	11.30	1.45	1.05	40.52	3.35	1.78	0.18	74.63	
29.35	7.85	6.67	393.20	24.81	15.85	0.04	32.81	7.80	6.90	159.03	12.47	12.75	0.21	357.74	

Table A-2 Cell and nuclear morphological parameters obtained from CIN I tissue * figures adjusted for tissue shrinkage

Fuente: *Modelling the electrical properties of cervical epithelium*. Dawn Carol Walker PhD. University of Sheffield. 2001

Tabla A.9 Parámetros Morfológicos Celular y Nuclear Reportados Para el Tejido Epitelial Escamoso Estratificado con CIN II

SLIDE	SCALE	LAYER 1							LAYER 2						
	FACTOR	nuclei	cells		n:c		nuclei	cells		n:c		DEPTH			
	um/pixel	area	length	height	area	length	height	area	length	height	area	length	height	n:c	
Lengths in pixels															
s_5c	0.60	18.00	4.86	5.14		67.20	23.45		45.45	8.09	7.33	53.18	21.89		
s_10a	0.60	70.44	13.91	7.49		44.30	15.29		60.84	10.83	8.31	25.21	15.38		
s_22c	0.60	36.31	7.93	6.33		58.34	18.95		40.81	8.09	7.08	34.77	24.33		
d4	0.60	59.46	11.64	7.69		39.50	19.70		62.40	10.86	9.11	24.50	26.27		
d8	0.60	105.16	13.66	12.78		39.29	18.65		72.45	10.08	12.06	28.46	27.07		
d14	0.60		13.01	7.13		58.49	19.61			13.32	7.69	41.14	13.39		
e12	0.60	87.50	14.60	8.78		57.57	22.98		101.45	14.79	10.48	41.85	28.25		
e16	0.60	66.33	9.50	10.54		47.66	25.39		69.18	8.15	13.62	24.44	28.24		
f10	0.30	179.43	20.89	13.11		96.36	41.78		205.88	22.63	14.26	62.67	35.22		
f35	0.30	229.95	26.40	14.60		84.72	32.98		268.19	24.92	18.60	56.96	53.01		
Lengths in micrometres															
s_28c		6.42	2.90	3.07	562.30	40.15	14.01	0.00	16.22	4.83	4.38	415.45	31.77	13.08	0.01
s_37b		25.14	8.31	4.47	241.79	26.46	9.14	0.05	21.71	6.47	4.96	138.39	15.06	9.19	0.10
d3		12.96	4.74	3.78	394.51	34.85	11.32	0.01	14.56	4.83	4.23	301.88	20.77	14.53	0.02
d6		21.22	6.95	4.59	277.73	23.60	11.77	0.03	22.27	6.49	5.44	229.65	14.63	15.69	0.07
d13		37.53	8.16	7.64	261.53	23.47	11.14	0.08	25.86	6.02	7.20	274.98	17.00	16.17	0.06
e1			7.77	4.26	409.41	34.94	11.72	0.02		7.96	4.59	196.61	24.57	8.00	0.06
e2		31.23	8.72	5.24	472.21	34.39	13.73	0.02	36.21	8.84	6.26	422.00	25.00	16.88	0.05
e5		23.67	5.68	6.30	431.85	28.47	15.17	0.02	24.69	4.87	8.14	246.34	14.60	16.87	0.05
e9		16.15	6.27	3.93	362.36	28.91	12.54	0.01	18.53	6.79	4.28	198.68	18.80	10.57	0.05
f1		20.70	7.92	4.38	251.46	25.42	9.89	0.04	24.14	7.47	5.58	271.72	17.09	15.90	0.07
Mean		21.67	6.74	4.77	366.51	30.07	12.04	0.03	22.69	6.46	5.51	269.57	19.93	13.69	0.05
S.D.		9.35	1.86	1.33	107.56	5.68	1.86	0.02	6.37	1.38	1.33	91.46	5.64	3.31	0.03
Mean/08*		33.86	8.43	5.96	565.70	37.58	15.05	0.02	35.45	8.07	6.88	426.27	24.91	17.11	0.04
LAYER 3															
LAYER 4															
nuclei	length	height	cells		n:c		nuclei	length	height	cells		length	height	n:c	DEPTH
91.75	13.44	11.95	37.18	20.47			107.22	12.37	13.39			16.34	22.15		704.66
86.10	12.43	11.69	22.66	15.64			101.16	12.12	10.82			18.48	15.90		374.99
51.20	11.18	10.14	22.95	22.34			58.56	9.74	11.01			15.76	18.83		549.71
50.10	11.48	16.42	15.31	23.16			50.03	9.61	11.52			14.09	16.24		331.79
74.25	12.37	14.68	19.20	23.83			79.90	11.40	13.70			13.75	19.56		572.53
	13.68	14.08	31.95	18.66				13.88	13.74			18.48	19.53		435.50
101.52	13.60	15.12	20.11	19.01			95.97	13.27	14.18			18.78	16.94		464.85
69.55	10.33	17.27	18.38	24.35			77.97	7.83	13.70			14.64	19.56		689.11
286.85	25.70	16.99	54.71	29.87			216.7	20.65	16.59			25.52	31.34		452.40
234.49	22.63	20.14	41.65	45.41			240.2	22.42	18.65			29.70	31.42		911.60
32.74	8.03	7.14	271.53	22.21	12.23	0.08	38.26	7.39	8.00	129.18	9.76	13.23	0.35	420.96	
30.73	7.43	6.98	126.48	13.54	9.34	0.22	36.10	7.24	6.46	104.83	11.04	9.50	0.29	224.02	
18.27	6.68	6.06	182.96	13.71	13.35	0.11	20.90	5.82	6.58	105.91	9.42	11.25	0.22	328.40	
17.88	6.86	9.81	126.53	9.15	13.83	0.40	17.85	5.74	6.88	81.66	8.42	9.70	0.33	198.21	
26.50	7.39	8.77	163.32	11.47	14.24	0.26	28.52	6.81	8.18	96.01	8.22	11.68	0.48	342.03	
0.00	8.17	8.41	212.80	19.09	11.15	0.14		8.29	8.21	128.75	11.04	11.67	0.40	260.17	
36.23	8.12	9.03	136.42	12.01	11.36	0.36	34.25	7.93	8.47	113.51	11.22	10.12	0.42	277.70	
24.82	6.17	10.32	159.77	10.98	14.55	0.22	27.83	4.68	8.19	102.19	8.75	11.68	0.20	411.67	
25.82	7.71	5.10	147.08	16.41	8.96	0.13	19.51	6.20	4.98	71.97	7.66	9.40	0.35	135.72	
21.10	6.79	6.04	170.20	12.49	13.62	0.13	21.63	6.73	5.60	84.01	8.91	9.43	0.34	273.48	
26.01	7.33	7.77	169.71	14.11	12.26	0.20	27.21	6.68	7.15	101.80	9.44	10.77	0.34	287.24	
6.36	0.69	1.76	44.59	4.01	2.00	0.11	7.67	1.10	1.24	19.10	1.29	1.32	0.08	90.65	
40.64	9.17	9.71	270.27	17.63	15.33	0.17	42.51	8.35	8.94	158.83	11.80	13.46	0.33	359.04	

Table A-3 Cell and nuclear morphological parameters obtained from CIN II tissue * figures adjusted for tissue shrinkage

Fuente: *Modelling the electrical properties of cervical epithelium*. Dawn Carol Walker PhD. University of Sheffield. 2001

Tabla A.10 Parámetros Morfológicos Celular y Nuclear Reportados Para el Tejido Epitelial Escamoso Estratificado con CIN III

SLIDE	SCALE	LAYER 1						n:c	LAYER 2						
		nuclei		cells					nuclei		cells				
		area	length	height	area	length	height		area	length	height	area	length	height	n dens.
Lengths in pixels															
s_27b	0.60	119.32	16.50	7.63		24.50	17.02		113.86	14.83	11.53		19.19	23.42	
s_29b	0.60	82.82	12.87	10.22		26.44	16.59		78.91	11.45	10.56		20.21	19.27	
e3	0.60		17.71	6.61		44.10	11.84			17.30	12.36		39.50	20.39	
d10	0.60	125.14	15.40	10.50		22.25	17.97		82.51	12.42	12.38		19.09	23.16	
e13	0.60		12.80	14.77		24.31	25.39			13.55	12.44		25.12	23.45	
e17	0.60	70.52	13.62	13.71		30.64	22.93		76.38	12.60	16.84		24.38	24.87	
f2	0.30	294.10	23.41	18.39		68.59	38.33		224.10	20.64	17.76		70.43	47.31	
f9	0.30	187.78	19.81	15.08		38.38	25.21		207.21	19.11	17.07		33.89	36.95	
f32	0.30	329.13	22.72	22.91		52.52	39.90		282.43	22.73	20.20		39.05	37.31	
f36	0.30	306.35	24.73	19.03		41.44	29.87		287.92	21.01	22.77		31.85	41.61	
Lengths in micrometres															
s_28c		42.58	9.86	4.56	148.82	14.63	10.17	0.20	40.63	8.86	6.89	160.36	11.46	13.99	0.29
s_37b		29.56	7.69	6.11	156.52	15.79	9.91	0.15	28.16	6.84	6.31	138.98	12.07	11.51	0.18
d3			10.58	3.95	186.29	26.34	7.07	0.09		10.34	7.38	287.47	23.60	12.18	0.12
d6		44.66	9.20	6.15	142.72	13.29	10.74	0.27	29.45	7.42	7.40	157.74	11.40	13.83	0.23
d13			7.65	8.82	220.24	14.52	15.17	0.16		8.09	7.43	210.22	15.01	14.01	0.15
e1		25.17	8.14	8.19	250.70	18.30	13.70	0.12	27.26	7.53	10.06	216.35	14.56	14.86	0.18
e2		26.47	7.02	5.52	236.63	20.58	11.50	0.06	20.17	6.19	5.33	299.88	21.13	14.19	0.03
e5		16.90	5.94	4.52	87.07	11.51	7.56	0.16	18.65	5.73	5.12	112.69	10.17	11.08	0.15
e9		29.62	6.82	6.87	188.58	15.76	11.97	0.11	25.42	6.82	6.06	131.11	11.71	11.19	0.18
f1		27.57	7.42	5.71	111.41	12.43	8.96	0.23	25.91	6.30	6.83	119.27	9.55	12.48	0.24
Mean		30.32	8.03	6.04	172.90	16.32	10.67	0.15	26.96	7.41	6.88	183.41	14.07	12.93	0.17
S.D.		9.15	1.44	1.57	53.42	4.43	2.54	0.07	6.69	1.39	1.39	67.67	4.72	1.40	0.07
Mean/08 *		47.37	10.04	7.55	272.14	20.40	13.34	0.14	42.12	9.27	8.60	284.28	17.58	16.17	0.15

LAYER 3							LAYER 4							DEPTH
nuclei		cells					nuclei		cells					
area	length	height	area	length	height	n:c	area	length	height	area	length	height	n:c	
94.03	15.48	16.42		20.82	16.24		87.51	13.27	13.10		19.22	15.55		214.28
71.14	8.68	10.37		15.72	18.75		66.83	10.55	9.94		14.39	15.64		371.50
	12.35	15.55		23.58	24.11			14.14	15.77		18.37	19.96		402.60
107.13	13.49	14.61		20.72	20.48		113.98	13.91	13.74		19.70	19.35		539.16
	12.32	12.18		19.47	20.47			9.84	11.66		15.52	18.00		414.50
78.13	12.20	14.25		17.84	21.63		98.03	9.82	18.89		16.34	22.02		524.37
268.95	22.37	19.73		63.08	49.38		243.52	21.84	18.29		46.34	42.82		821.90
173.57	17.48	16.04		29.40	39.19		164.75	16.07	16.96		25.72	36.43		932.40
284.71	21.42	23.28		37.82	40.41		324.12	21.43	27.71		31.43	52.20		1016.00
319.89	22.35	24.85		34.30	48.00		294.55	22.60	22.49		31.85	34.96		852.90
33.56	9.25	9.81	120.72	12.44	9.70	0.56	31.23	7.93	7.83	106.70	11.48	9.29	0.40	128.01
25.39	5.19	6.20	105.19	9.39	11.20	0.17	23.85	6.30	5.94	80.33	8.60	9.34	0.34	221.93
	7.38	9.29	202.86	14.09	14.40	0.18		8.45	9.42	130.88	10.98	11.92	0.47	240.51
38.23	8.06	8.73	151.43	12.38	12.23	0.30	40.68	8.31	8.21	136.08	11.77	11.56	0.35	322.09
	7.36	7.27	142.23	11.63	12.23	0.24		5.88	6.96	99.75	9.27	10.76	0.26	247.62
27.88	7.29	8.51	137.72	10.66	12.92	0.31	34.98	5.87	11.28	128.42	9.76	13.16	0.31	313.26
24.21	6.71	5.92	280.35	18.92	14.81	0.05	21.92	6.55	5.49	178.59	13.90	12.85	0.09	246.57
15.62	5.24	4.81	103.70	8.82	11.76	0.14	14.83	4.82	5.09	84.34	7.72	10.93	0.18	279.72
25.62	6.42	6.98	137.58	11.35	12.12	0.18	29.17	6.43	8.31	147.66	9.43	15.66	0.25	304.80
28.79	6.70	7.45	148.16	10.29	14.40	0.22	26.51	6.78	6.75	100.21	9.55	10.49	0.32	255.87
27.41	6.96	7.50	152.99	12.00	12.58	0.24	27.90	6.73	7.53	119.30	10.25	11.60	0.30	256.04
6.69	1.22	1.59	52.79	2.88	1.60	0.14	8.03	1.17	1.90	30.67	1.80	1.93	0.11	56.30
42.83	8.70	9.37	235.78	15.00	15.72	0.20	43.59	8.41	9.41	185.65	12.81	14.49	0.28	320.05

Table A-4 Cell and morphological parameters obtained from CIN III tissue * figures adjusted for tissue shrinkage

Fuente: *Modelling the electrical properties of cervical epithelium*. Dawn Carol Walker PhD. University of Sheffield. 2001

ANEXO B. PROPIEDADES ELÉCTRICAS PARA DIFERENTES TIPOS DE TEJIDO

- Tabla B.1** Porcentaje de la Corriente Total Fluyendo a Través de Cada Capa y Bajo el Grosor del Epitelio de espesor de 300 μm , Usando Diferentes Profundidades de Mucus.
- Tabla B.2** Propiedades Asignadas a la Membrana Basal para un Tejido de Tendón Utilizadas en las Tablas 2.3.
- Tabla B.3** Porcentaje de la Corriente Total Fluyendo a Través de Cada Capa y Bajo el Grosor del Epitelio de espesor de 300 μm , Usando Diferentes Propiedades de Membrana Basal (mostradas en la tabla 2.2).
- Tabla B.4** Propiedades Eléctricas de los Componentes Celulares más Exteriores Reportados en la Literatura.
- Tabla B.5** Propiedades Eléctricas Reportadas en la Literatura para la Membrana Celular y los Componentes Celulares más Interiores Obtenidos del Modelado de Suspensiones de Células.
- Tabla B.6** Sumario de la Literatura Examinando las Propiedades Eléctricas del Colágeno in Vitro

Tabla B.1 Porcentaje de la Corriente Total Fluyendo a Través de Cada Capa y Bajo el Grosor del Epitelio de espesor de 300 μm , Usando Diferentes Profundidades de Mucus

Mucus depth	$f = 100 \text{ Hz}$			$f = 10 \text{ kHz}$			$f = 1 \text{ MHz}$		
	10 μm	50 μm	100 μm	10 μm	50 μm	100 μm	10 μm	50 μm	100 μm
Mucus	32.5	60.2	68.9	17.8	49.5	61.3	2.6	10.8	19.5
S	1.0	0.4	0.2	2.9	0.9	0.5	5.3	5.1	4.6
I	0.7	0.3	0.2	1.2	0.4	0.2	5.6	5.3	4.7
P	0.7	0.3	0.2	0.9	0.4	0.2	4.7	4.3	3.7
B	1.2	0.5	0.3	1.6	0.7	0.4	5.3	4.8	4.1
BM	2.3	1.0	0.6	2.9	1.4	0.9	3.4	3.0	2.6
Stroma	59.0	31.8	23.2	71.4	42.2	30.8	74.4	67.1	60.2

Fuente: *Modelled Current Distribution in Cervical Squamous Tissue*. D.C. Walker, B. H. Brown, R. H. Smallwood, D. R. Hose and D M Jones. Department of Medical Physics and Clinical Engineering, University of Sheffield. 2002

Tabla B.2 Propiedades Asignadas a la Membrana Basal para un Tejido de Tendón Utilizadas en las Tablas 2.3

	Conductivity	Relative permittivity
Set 1	Frequency-dependent tendon properties, $0.3\text{--}0.4 \text{ S m}^{-1}$ (Gabriel <i>et al</i> 1996b)	Frequency-dependent tendon properties $10^2\text{--}10^7$ (Gabriel <i>et al</i> 1996b)
Set 2	$1 \mu\text{S m}^{-1}$	90

Fuente: *Modelled Current Distribution in Cervical Squamous Tissue*. D.C. Walker, B. H. Brown, R. H. Smallwood, D. R. Hose and D M Jones. Department of Medical Physics and Clinical Engineering, University of Sheffield. 2002

Tabla B.3 Porcentaje de la Corriente Total Fluyendo a Través de Cada Capa y Bajo el Grosor del Epitelio de espesor de 300 μm , Usando Diferentes Propiedades de Membrana Basal (mostradas en la tabla 2.2).

Layer	Basement membrane properties set (1)			Basement membrane properties set (2)		
	$f = 100 \text{ Hz}$	$f = 10 \text{ kHz}$	$f = 1 \text{ MHz}$	$f = 100 \text{ Hz}$	$f = 10 \text{ kHz}$	$f = 1 \text{ MHz}$
S	1.2	4.6	7.1	3.7	9.4	7.2
I	0.9	1.6	5.1	4.8	4.3	5.2
P	1.5	1.7	6.3	14.1	5.1	6.4
B	2.1	2.2	5.5	29.1	7.4	5.7
BM	4.1	3.9	3.4	1.7	2.9	3.4
Stroma	90.5	86.3	73.9	52.1	72.1	73.4

Fuente: *Modelled Current Distribution in Cervical Squamous Tissue*. D.C. Walker, B. H. Brown, R. H. Smallwood, D. R. Hose and D M Jones. Department of Medical Physics and Clinical Engineering, University of Sheffield. 2002

Tabla B.4 Propiedades Eléctricas de los Componentes Celulares más Exteriores Reportados en la Literatura

Original work	Reported by Author	Notes	ECS		CELL MEMBRANE			CYTOPLASM	
			COND S/m	PERM.	PERM.	CAP. uF/cm2	COND. S/m	COND. S/m	PERM.
Surowiec et al (1986)	Bordi (1993)	human T lymphocytes			4.3	0.77			
		human B lymphocytes			16.3	2.89			
Jaroszynski et al (1985)		lymphocytes			9.8				
Hu et al (1990)		T lymphocytes			4.3		2.7E-05		
		B lymphocytes					8.0E-05		
Tien & Diana (1968)	Pelzig (1984)					0.5			
						1.3			
Fricke (1925)		canine erythrocytes			3				
Harris & Kell (1983)	Kotnik (2000)	yeast cells						0.3	
Holzel & Lamprecht (1992)		yeast cells						0.3	
Gascoyne et al (1993)		murine erthroleukaemia cells			5		3.0E-07		
Sunderland (1945)		Blood serum at 35 deg.	1.2						
Buchner et al (1999)		physiological saline at 35 deg.		72					
Nortemann et al (1997)									
Kaufman (1943)	Geddes & Baker (1967)	dog serum 1kHz body temp	0.72						
Oswald (1937)		cow-pig serum 25-100MHz, 37 °C	1.6						
Oswald (1937)		cow-pig serum 25-100MHz, 20°C	1.2						
Fricke (1926)		calf serum 87-4250 MHz, 21.6°C	1.12						
England (1950)	Duck (1990)	human serum 3GHz, 37°C	0.42	70					
Zore (1967)		human serum 1MHz, 23°C	1.21	74.4					
Rajesky & Schwan (1948), Cook (1952)	Schwan (1957)	erythrocytes 100-1000MHz, 25°C						1.0	
Cole (1972)	Pelzig & Kell (1987)					1.0			
MEAN			1.07	72.13	7.12	1.37	3.58E-05	0.53	
ST.DEV.			0.38	2.20	5.08	1.07	4.06E-05	0.40	

Table C-1 Electrical properties of outer cellular compartments, as reported in review articles

Fuente: *Modelling the electrical properties of cervical epithelium*. Dawn Carol Walker PhD. University of Sheffield. 2001

Tabla B.5 Propiedades Eléctricas Reportadas en la Literatura para la Membrana Celular y los Componentes Celulares más Interiores Obtenidos del Modelado de Suspensiones de Células

Author	Cell type	Model	Cell membrane			Cytoplasm		Nuclear Membrane			Nucleus	
			PERM	CAP $\mu\text{F}/\text{cm}^2$	COND. S/m	COND. S/m	PERM	PERM	CAP $\mu\text{F}/\text{cm}^2$	COND.	COND	PERM
Bordi et al (1993)	human lymphocytes	single shell Maxwell-Wagner	9		1.90E-04	0.59						
		Looyenga theory	5.7		3.70E-04	0.56						
		double shell Maxwell-Wagner	21		5.60E-04	0.41		7		2.60E-03		
		Looyenga theory	20		6.40E-04	0.34		5.6		1.70E-03		
		single shell Maxwell-Wagner						14		9.20E-04	0.25	
		Looyenga theory						6.8		8.30E-04	0.32	
		fractal single shell Maxwell-Wagner	19.2		5.70E-05	0.59						
		Looyenga theory	4.7		3.40E-05	0.33						
Asami et al (1989)	erythrocytes	single shell Maxwell-Wagner	5.7	0.72		0.62	59					
	lymphocytes		6.8	0.86		0.29	49					
	lymphocytes	double shell Maxwell-Wagner		0.86		0.32			0.62		1.35	52
Huang et al (1995)	murine erythrocytes, untreated	electrorotational, single shell		1.74		0.93	90.4					
	HMBA treated			1.53		0.91	92.1					
		nuclei only							1.5		0.05	76
Irimijiri et al (1978)	murine lymphoblast	single shell	8.82			0.65	139					
		double shell	8.82	0.98		1.1		19	0.43	7.00E-04	0.8	308
Polevaya et al (1999)	human B lymphocytes	double shell	9.7		1.70E-05	0.78		82.1		4.70E-03	1.34	
	human T lymphocytes	double shell	9.3		1.80E-05	0.78		82.8		4.60E-03	1.42	
Asami et al (1989)	erythrocytes	single shell Maxwell-Wagner										
Mean			10.73	1.12	2.36E-04	0.61	85.90	31.04	0.85	2.29E-03	0.79	145.33
St. Dev.			5.87	0.42	2.55E-04	0.25	35.23	35.44	0.57	1.74E-03	0.59	141.38

Table C-2 Electrical properties from literature for cell membrane and inner cell compartments obtained from dielectric modelling of cell suspensions.

Fuente: *Modelling the electrical properties of cervical epithelium*. Dawn Carol Walker PhD. University of Sheffield. 2001

Tabla B.6 Sumario de la Literatura Examinando las Propiedades Eléctricas del Colágeno in Vitro

Author	Tissue Source	Notes	Values
Bardelmeyer, 1973	Bovine Achilles tendon	Obtained conductivity as a function of temperature and hydration	10^{10} S/m at 8.5% H ₂ O/dry weight 10^2 S/m at 45% T= 21 °C
Tzukert <i>et al.</i> , 1980	Rat tail tendon	Measurements on single fibres and reconstituted collagen solutions	Resistance O(10^4 MΩ) for single fibres, no dimensions given. 5 S/m for solutions concentration 0.15-0.5
Marzec, 1994	Bovine Achilles tendon	Solid disks with 6% H ₂ O /dry weight hydration. Measured effect of γ radiation on dielectric loss factor, ϵ'' in frequency range 1Hz-100kHz, T=300-480°K	10^7 S/m at 100Hz - 10^4 S/m at 1MHz
Kubisz, 1999	Bovine femur	Effect of γ radiation on temperature dependence of D.C. conductivity of dry bone (<2% H ₂ O /dry weight)	< 10^{-8} S/m for non-irradiated bone at 390°K
Silva <i>et al.</i> , 2001	Bovine serosa	Effect of pH on piezoelectric properties of dry collagen films	10^3 S/m at 1MHz - 10^2 S/m at 10MHz

Table S-1 Summary of literature examining electrical properties of collagen *in vitro*

Fuente: *Modelling the electrical properties of cervical epithelium*. Dawn Carol Walker PhD. University of Sheffield. 2001

ANEXO C. PARÁMETROS DE COLE PARA EL TEJIDO EPITELIAL ESCAMOSO

Tabla C.1 Variables derivadas de la Ecuación de Cole para los Cuatro Grupos de Tejido

	Normal squamous epithelium (n=370)			CIN 1 (n=63)			CIN 2/3 (n=126)		
	R (Ω m)	S (Ω m)	C (μ F/m)	R (Ω m)	S (Ω m)	C (μ F/m)	R (Ω m)	S (Ω m)	C (μ F/m)
Median and range									
Minimum	1.45	0.03	0.06	0.69	0.08	0.12	0.89	0.77	0.05
25th percentile	12.8	1.15	0.37	2.69	2.49	0.33	2.36	4.39	0.36
Median	20.1	1.91	0.65	3.27	4.53	0.66	2.98	6.08	0.64
75th percentile	26.8	2.78	1.20	5.52	6.31	1.46	4.22	7.63	1.09
Maximum	28.8	73.8	27.4	28.8	12.5	6.02	21.7	13.0	19.3
Mean									
Mean	19.0	2.31	1.12	5.36	4.79	1.01	3.85	6.10	1.01
SD	7.77	4.04	1.96	5.84	3.09	1.01	2.89	2.57	1.93
SE	0.40	0.21	0.10	0.73	0.38	0.12	0.25	0.22	0.17
95% CI									
Lower	18.2	1.90	0.92	3.88	4.02	0.76	3.34	5.64	0.67
Upper	19.8	2.72	1.32	6.83	5.57	1.27	4.36	6.55	1.35

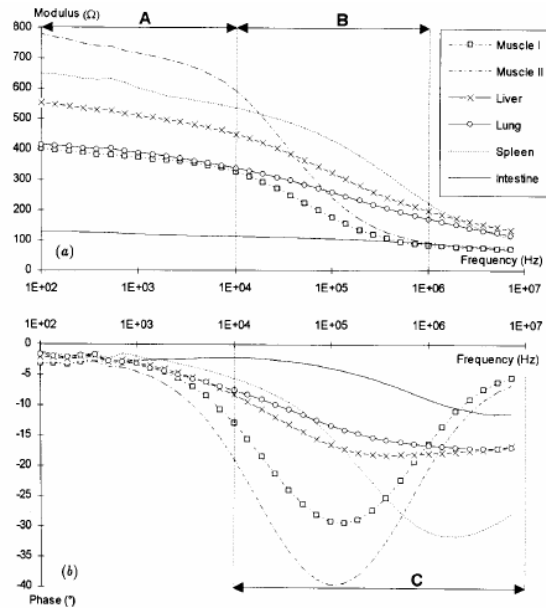
Fuente: *Relation Between Tissue Structure and Imposed Electrical Current Flow In Cervical Neoplasia*. Brian H Brown, John A Tidy, Karen Boston, Anthony D Blackett, Rod H Smallwood, Frank Sharp. The Lancet, Vol 355. 2000.

ANEXO D. PROPIEDADES ELÉCTRICAS DE LOS MATERIALES DIELÉCTRICOS

Figura D.1 Comportamiento Frecuencial en el Margen de 10 Khz-10 Mhz de Diferentes Tejidos Biológicos (Rigaud Et Al., 1995)

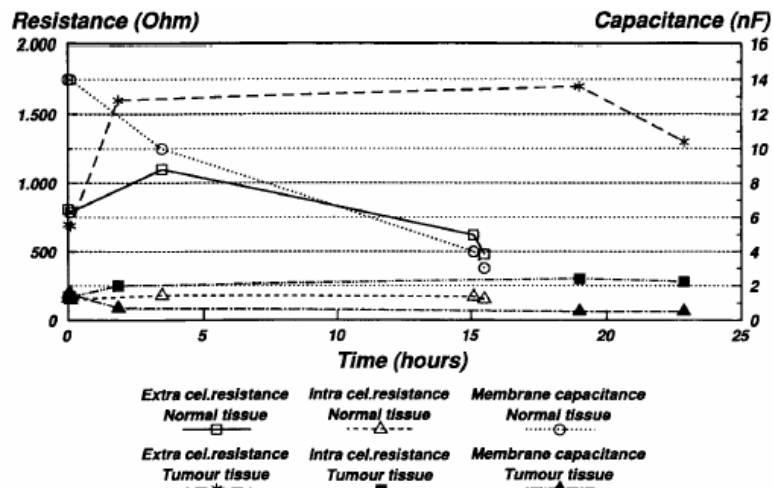
Figura D.2 Diferenciación Paramétrica del Tejido Normal y Tumoral (Blad y Balterop, 1996)

Figura D.1 Comportamiento Frecuencial en el Margen de 10 Khz-10 Mhz de Diferentes Tejidos Biológicos (Rigaud Et Al., 1995)



Fuente: *Contributions of The Measurement of Electrical for Living Tissue Ischemia Injury Monitoring.* Ivorra Cano Antoni.

Figura D.2 Diferenciación Paramétrica del Tejido Normal y Tumoral (Blad y Balterop, 1996)



Fuente: *Contributions of The Measurement of Electrical for Living Tissue Ischemia Injury Monitoring.* Ivorra Cano Antoni.

ANEXO E. ARTÍCULOS INCLUIDOS EN LA BASE DE DATOS

- I. *The Dielectric Properties of Biological Tissues: I. Literature Suvey.* C. Gabriel, S Gabriel and E. Corthout. Physics Department, King's College, Strand, London. 1996.
- II. *The Dielectric Properties of Biological Tissues: II. Measurements in the Frecuency Range 10 Hz to 20 GHz .* C. Gabriel, S Gabriel and R. W. Lau. Physics Department, King's College, Strand, London. 1996.
- III. *The Dielectric Properties of Biological Tissues: III. Parametric Models for the Dielectric Spectrum of Tissues.* C. Gabriel, S Gabriel and R. W. Lau. Physics Department, King's College, Strand, London. 1996.
- IV. *Modelling the electrical properties of bladder tissue—quantifying impedance changes due to inflammation and oedema.* D C Walker, R H Smallwood, A Keshtar, B A Wilkinson F C Hamdy and J A Lee, *Physiological Measurement* *Physiol.* 2005, pp 251–268

The dielectric properties of biological tissues: I. Literature survey

C Gabriel, S Gabriel† and E Corthout

Physics Department, King's College, Strand, London WC2R 2LS, UK

Received 2 April 1996

Abstract. The dielectric properties of tissues have been extracted from the literature of the past five decades and presented in a graphical format. The purpose is to assess the current state of knowledge, expose the gaps there are and provide a basis for the evaluation and analysis of corresponding data from an on-going measurement programme.

1. Introduction

The study of the dielectric properties of tissues belongs to basic as well as applied science. The theoretical aspects and the main findings in this subject have been widely reviewed (Schwan 1957, Schwan and Foster 1980, Pethig 1984, Pethig and Kell 1987, Foster and Schwan 1989 and Stuchly and Stuchly 1980). Foster and Schwan reflect on the historical perspective provided by over 100 years of interest in the electrical properties of tissues, and review the basic concepts of dielectric phenomena in biological materials and their interpretation in terms of interactions at the cellular level. Pethig and Kell cover similar ground and provide an overview of theories formulated to explain the dielectric properties in terms of the underlying molecular processes. Common to all papers is a more or less extensive tabulation of dielectric properties of tissues selected to illustrate the theoretical deliberations provided by the authors. More extensive literature reviews of dielectric properties have been provided by Geddes and Baker (1967), who summarized the early reports on the specific resistance of tissues; Stuchly and Stuchly (1980), who tabulated the dielectric properties of tissues in the frequency range 10 kHz to 10 GHz; and Duck (1990), who extended the survey by including more recent data.

The purpose of this survey is to assess the current state of knowledge in terms of dielectric properties of tissues over ten frequency decades, expose the gaps there are and provide a basis for the evaluation and analysis of the data from an on-going measurement programme (Gabriel *et al* 1996a, b).

The present study was instigated by the need for such information in electromagnetic (em) dosimetry. This area of science deals with the simulation of em exposure situations and the calculation of internal fields within exposed structures. Recent developments in this field have produced high-resolution, anatomically correct man and animal models from medical imaging data (Dimbylow 1996). The level of detail is such that over 30 tissue types can be identified. The use of such models for em dosimetry require that dielectric

† Present address: Department of Chemistry, Imperial College of Science, Technology and Medicine, South Kensington, London SW7 2AY, UK.

properties be allocated to the various tissues at all the frequencies to which the model is exposed. There is, as yet, no consensus on the dielectric data. This paper is a first step towards achieving this objective.

2. Overview of dielectric properties: terms and definitions

The dielectric properties of materials are obtained from their measured complex relative permittivity, $\hat{\epsilon}$ expressed as

$$\hat{\epsilon} = \epsilon' - j\epsilon''$$

where ϵ' is the relative permittivity of the material and ϵ'' the out-of-phase loss factor associated with it such that

$$\epsilon'' = \sigma / \epsilon_0 \omega.$$

σ is the total conductivity of the material which, depending on the nature of the sample, may include a contribution from a frequency-independent ionic conductivity, σ_i . In this expression, ϵ_0 is the permittivity of free space and ω the angular frequency of the field. The SI unit of conductivity is siemens per metre ($S\ m^{-1}$) which presumes that in the above expression ϵ_0 is expressed in farads per metre ($F\ m^{-1}$) and ω in radians per second. The dielectric properties are determined as ϵ' and ϵ'' values, or ϵ' and σ values, as a function of frequency.

The dielectric properties of a biological tissue result from the interaction of electromagnetic radiation with its constituents at the cellular and molecular level. The mechanisms of the interaction are well understood and discussed in the review articles mentioned in the previous section. Very briefly, the main features of the dielectric spectrum of a biological tissue are as follows:

- The relative permittivity of a tissue may reach values of up to 10^6 or 10^7 at frequencies below 100 Hz.
- It decreases at high frequencies in three main steps known as the α , β and γ dispersions. Other dispersions may also be present.
 - The γ dispersion, in the gigahertz region, is due to the polarization of water molecules.
 - The β dispersion, in the hundreds of kilohertz region, is due mainly to the polarization of cellular membranes which act as barriers to the flow of ions between the intra and extra cellular media. Other contributions to the β dispersion come from the polarization of protein and other organic macromolecules.
 - The low frequency α dispersion is associated with ionic diffusion processes at the site of the cellular membrane.
 - Tissues have finite ionic conductivities commensurate with the nature and extent of their ionic content and ionic mobility.

3. Review of the dielectric properties of tissues

Reports of dielectric properties of tissues prior to 1950 are difficult to get hold of; they are of more historical than practical interest and, with the exception of Osswald (1937), are not reported in this article. The literature in the 1950s and 1960s is dominated by the work of Schwan and his collaborators and has been extensively reviewed and tabulated by Durney *et al* (1986).*

The data reported are those that correspond more closely to living human tissues. Consequently, human tissue and *in vivo* measurements were selected in preference to animal tissue and *in vitro*. For *in vitro* measurements, data obtained at temperatures closest to that of the body and nearest to the time after death were used when available.

Most of the literature data were in graphical rather than tabular form, and in a logarithmic rather than linear format. Such data were retrieved for each decade. When tables were available, a more extensive frequency range was often provided. The data were translated from the various authors' preferred set of parameters and units to relative permittivity and conductivity expressed in $S\ m^{-1}$.

Data obtained at temperatures as low as 20°C are included in this survey. It was not considered advisable to translate them to body temperature. The temperature coefficients, for both permittivity and conductivity, are tissue-type and frequency dependent. Information on these coefficients is scarce and not sufficiently robust to warrant generalization and extrapolation. Moreover, the coefficients are highest ($\sim 1\text{--}2\% \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$) at low frequencies where the uncertainties and the scatter in the data are also high.

4. Presentation of data

The data are presented in a graphical format in order to highlight the information with respect to the frequency coverage and the scatter in the data. Details of the tissue, measurement temperature and the reference are included in the legend. To facilitate the comparison, the same scale is used for all tissues except where the conductivity of the tissue falls below $10^{-2}\ S\ m^{-1}$.

The plot for blood (figure 1(a)) benefits from recent high frequency data extending to 90 GHz (Alison and Sheppard 1993). The two types of bone: cancellous (figure 1(b)) and cortical (figure 1(c)) were treated separately; some authors reported measurement in the longitudinal, transverse and radial directions; in such cases the average is reported. There are large systematic differences between data for fat from various origins (figure 1(d)); there are almost certainly due to naturally wide variations in sample composition leading certain authors to publish a range of values rather than an average (Schwan 1955, Land and Campbell 1992). Both the grey and white matter of the brain have been widely studied in the frequency range above 10 kHz (figures 1(e) and (f)). This is also the case for kidney (figure 1(g)) and spleen (figure 1(h)). By contrast, the few data sets for heart (figure 1(i)) are spread across ten frequency decades. The data for liver (figure 1(j)) extend over the same frequency range. The dielectric properties of lung tissue (figure 1(k)) depend on the degree of inflation and therefore vary with the physical state. In the case of muscle tissue, the dielectric properties are known to be anisotropic at frequencies below 10 MHz; the literature data reflect this property. Figure 1(l) shows all the data for muscle tissue including those for which no orientation is specified. Skin (figure 1(m)) is a laminar tissue in which the uppermost layer, the stratum corneum, is significantly less hydrated than the deeper granular tissue. The dielectric properties of composite skin would fall within the bounds formed by the two components.

5. Comments

The review includes all the main tissues for which there are three or more literature reports. The list is much shorter than what is needed to provide data for state-of-the-art voxel models used in theoretical dosimetry, in which many more tissues are identified. Among the tissues

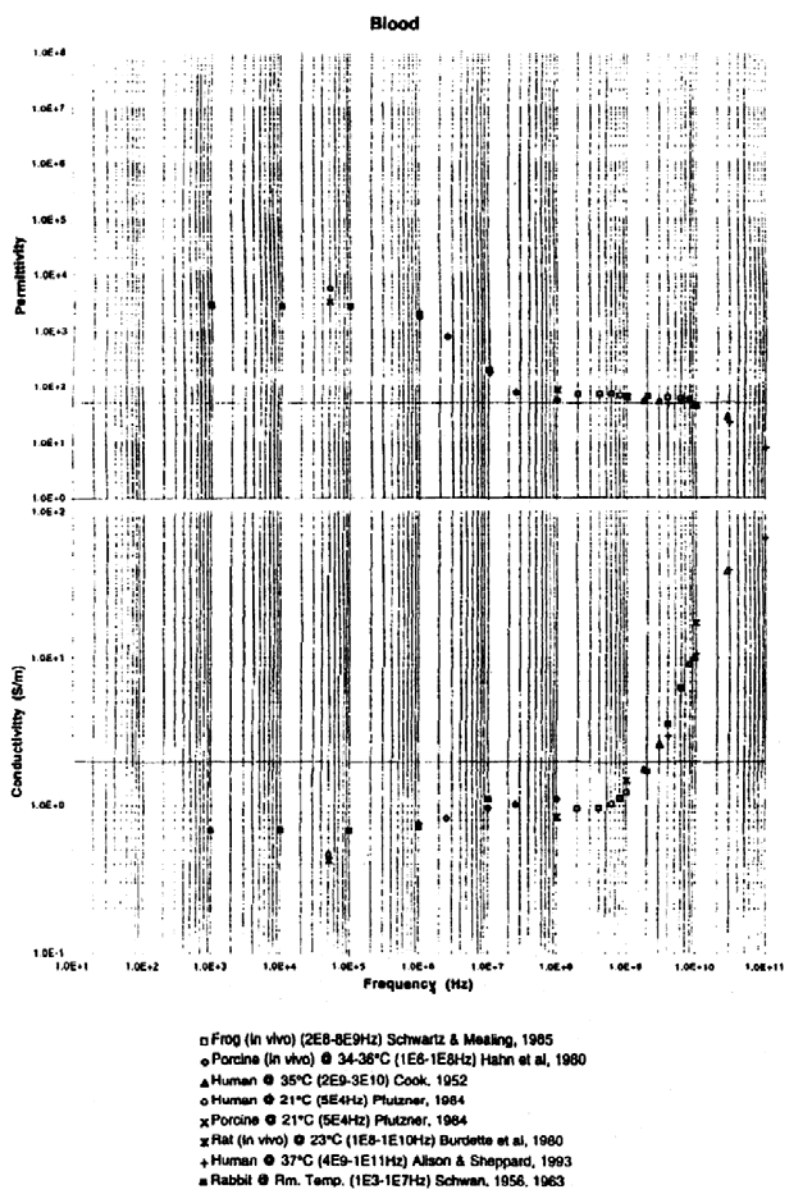


Figure 1. Survey of permittivity and conductivity of tissues in the frequency range 10 Hz to 100 GHz. (a) Blood.

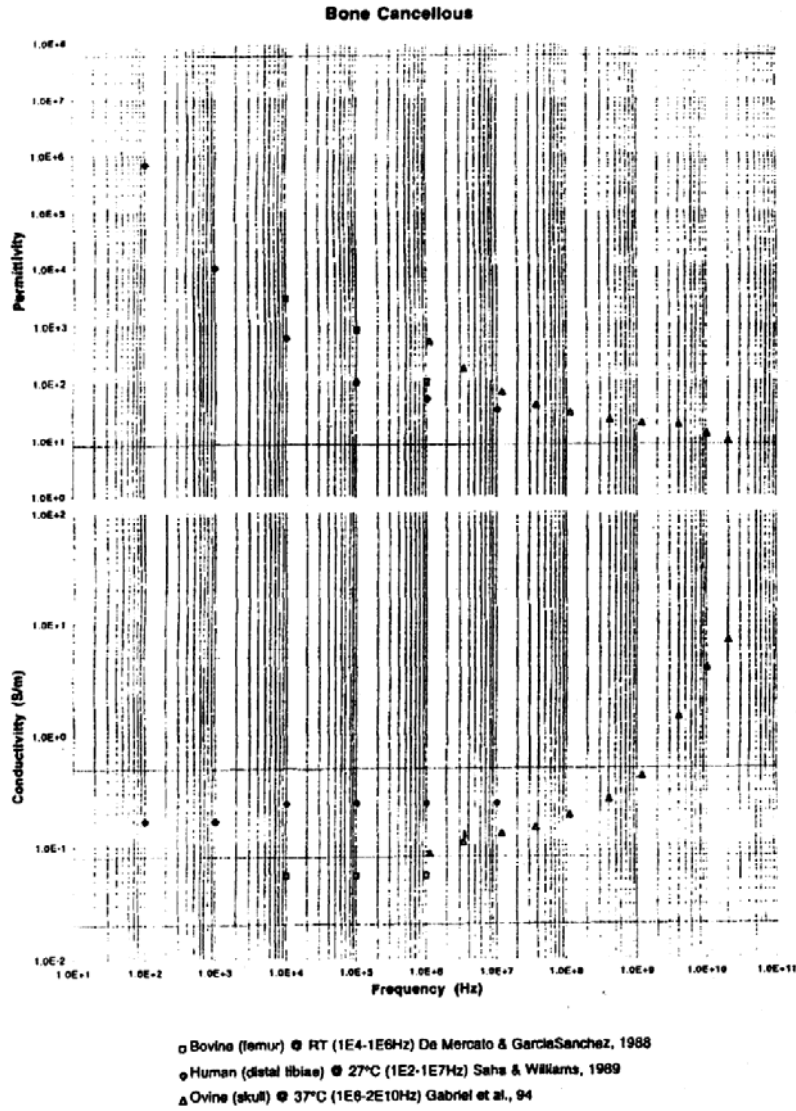
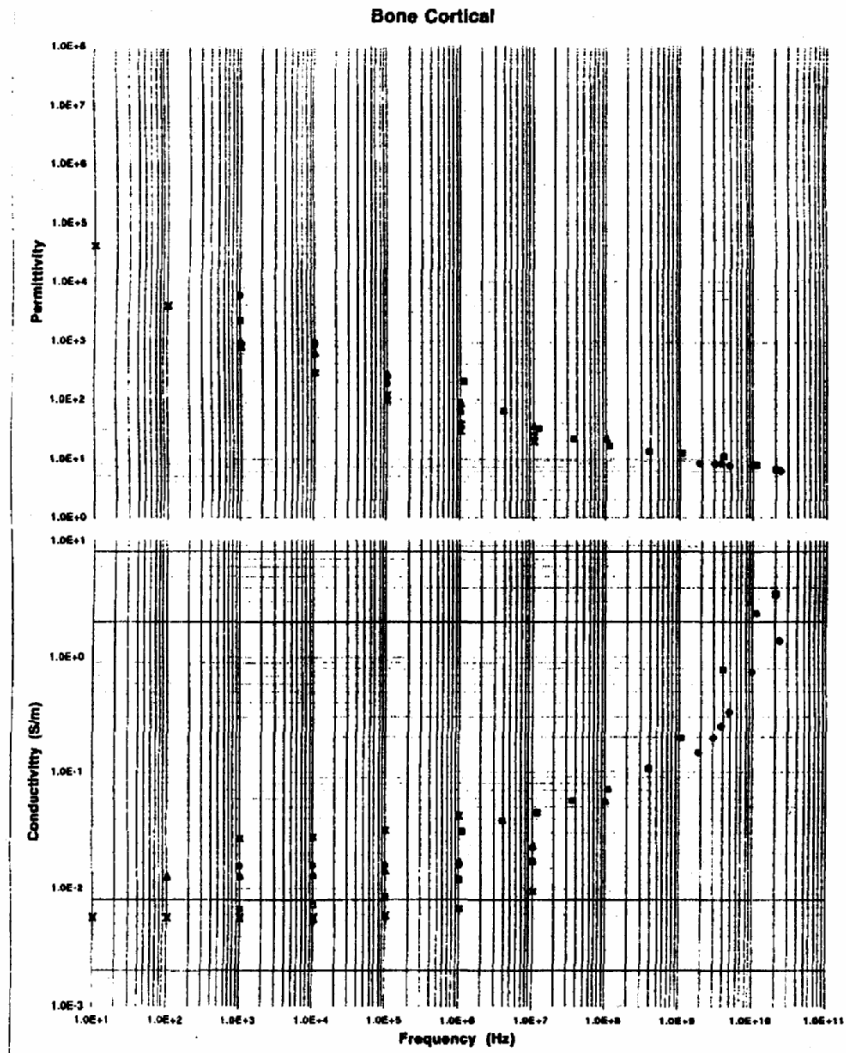
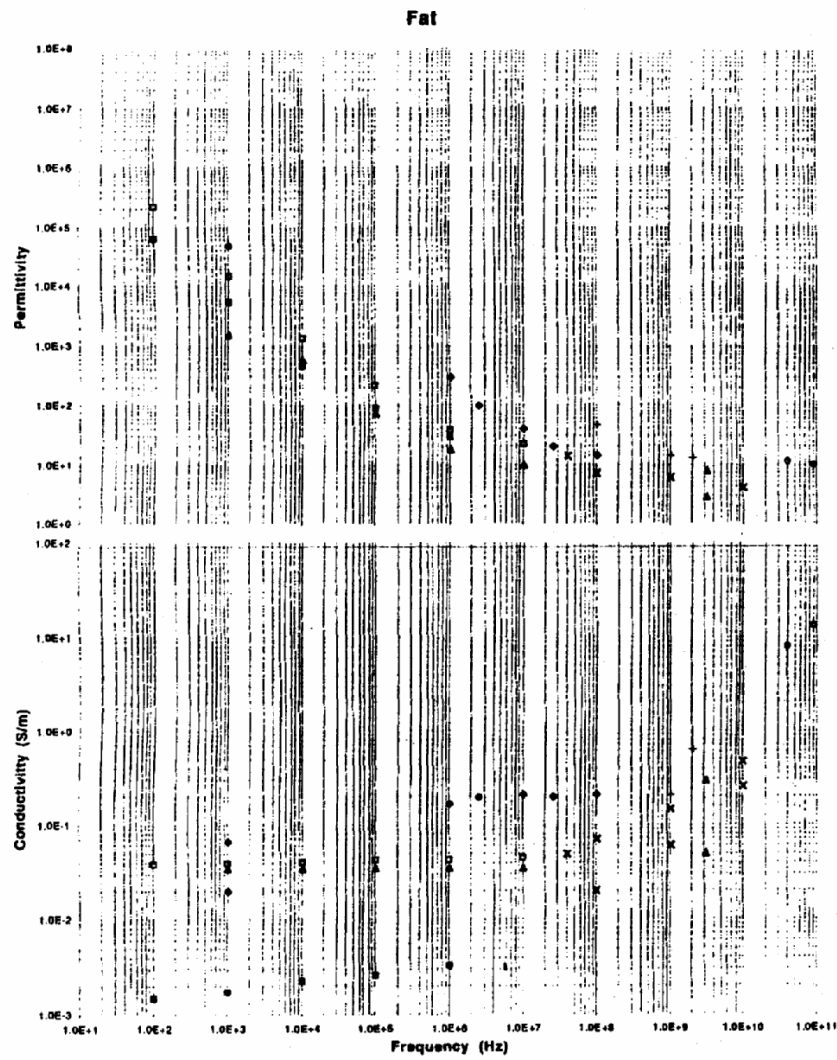


Figure 1. (b) Bone cancellous.



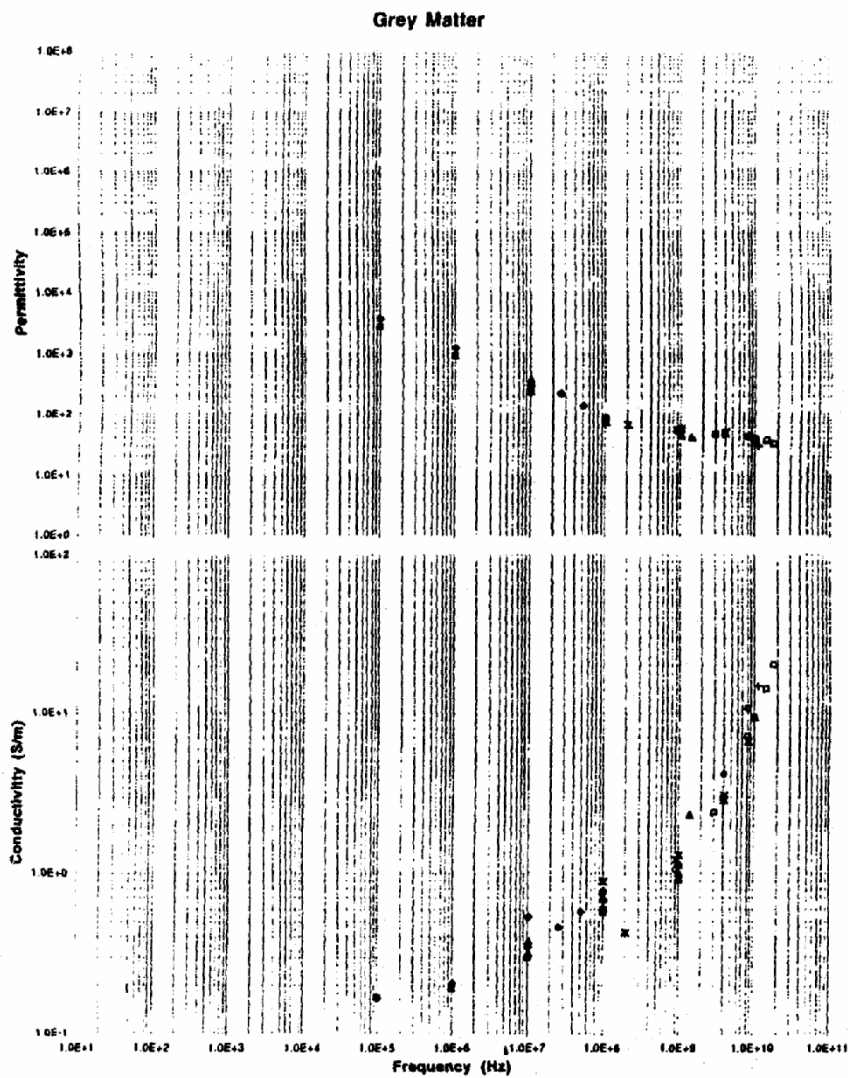
- Rat (femur) ● 37°C (1E3-1E7Hz) Smith & Foster, 1985
- ◇ Human (tibia) ● 37°C (2E9-2E10Hz) Cook, 1951 & England, 1950
- △ Rat (femur) ● 37°C (1E2-1E8Hz) Kosterich et al, 1983
- Bovine (femur) ● RT (1E3-1E8Hz) De Mercato & Garcia-Sanchez, 1992
- × Bovine (tibia) ● 23°C (1E1-1E7Hz) De Mercato & Garcia-Sanchez, 1988
- ⊠ Bovine (femur) ● 21°C (1E3-1E6Hz) Reddy & Saha, 1984
- + Human (distal tibiae) ● 27°C (1E4-1E9Hz) Saha & Williams, 1989
- Ovina (Skull) ● 37°C (1E5-2E10Hz) Gabriel et al, 94

Figure 1. (c) Bone cortical.



- Bovine ● 25°C (1E2-1E7Hz) Rigaud et al, 1994
- ◇ Porcine ● 34-36°C (1E6-1E8Hz) Hahn et al, 1980
- △ Equine & Canine ● 25°C (1E3-1E7Hz) Smith & Foster, 1985
- Bovine ● 37°C (4E10-7E10Hz) Edrich & Hardee, 1976
- × Human (4E7-1E10Hz) Schwan, 1955
- + Canine (In vivo) ● 37°C (1E8-2E9Hz) Burdette et al, 1980
- Porcine (peritoneal cavity) ● 22°C (1E2-1E6Hz) Kyber et al, 1992
- Canine (In situ) (1E3Hz) Schwan 1956,57,63 (in Durney et al, 1986)
- ▲ Human (breast) ● 25°C (3E9Hz) Land & Campbell, 1992

Figure 1. (d) Fat.



- Rabbit @ 37°C (3E9-2E10Hz) Steel & Sheppard, 1965
- Canine @ 37°C (1E5-1E9Hz) Sloy et al, 1982
- ▲ Mouse @ 37°C (1E7-1E9Hz) Thurai et al, 1984
- ◊ Rat (In vivo) 32°C +/- 1°C (1E8-8E9Hz) Kraszewski et al, 1982
- × Feline (In vivo) @ 36°C (1E8-8E9Hz) Kraszewski et al, 1982
- ⊗ Canine (In situ) @ 36°C (2E8-4E9Hz) Burdette et al, 1986
- + Canine @ 20°C +/- 1°C (1E8-1E10Hz) Xu et al, 1987
- Bovine @ 24-25°C (1E5-1E8Hz) Surowiec et al, 1986b
- Feline (In vivo) @ 33°C (1E7-1E9Hz) Sluchly et al, 1981
- ▲ Canine @ 37°C (1E8-1E10Hz) Foster et al, 1979

Figure 1. (e) Grey matter.

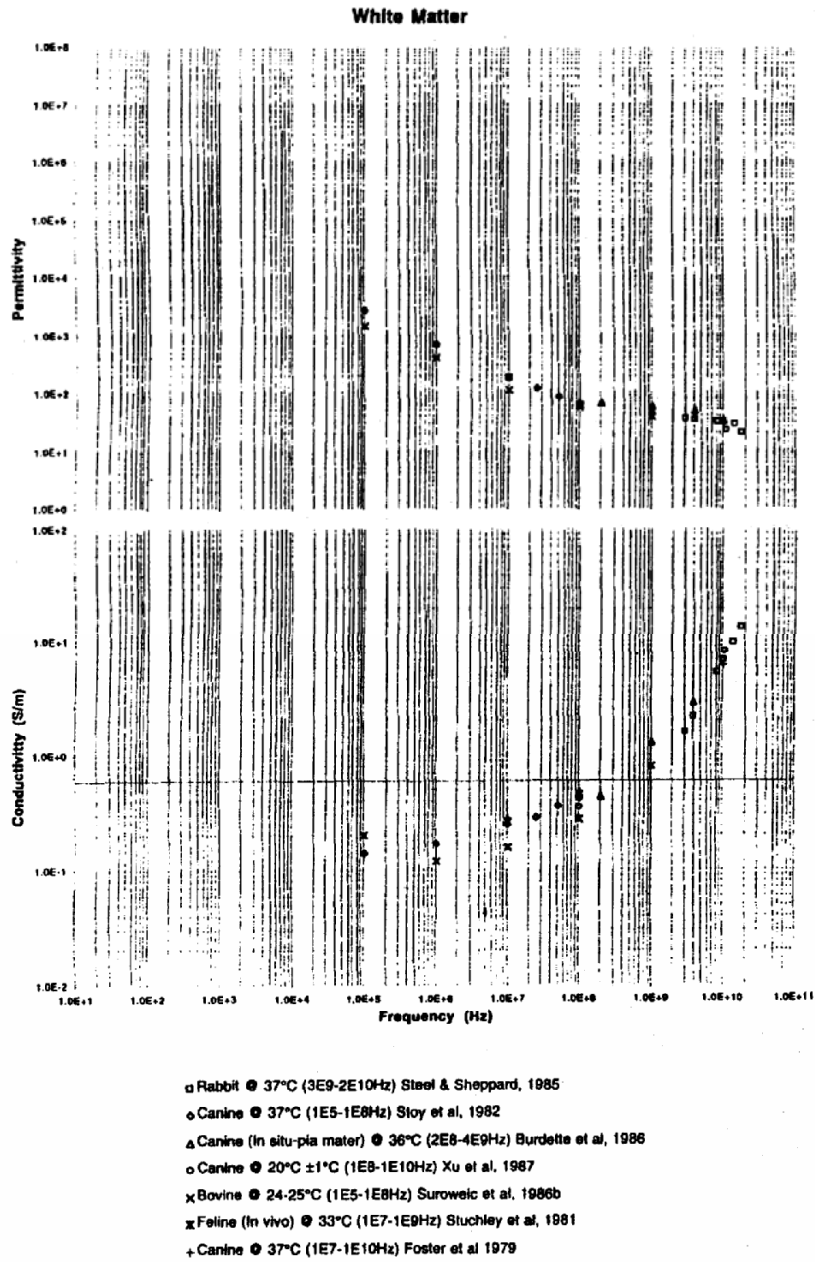
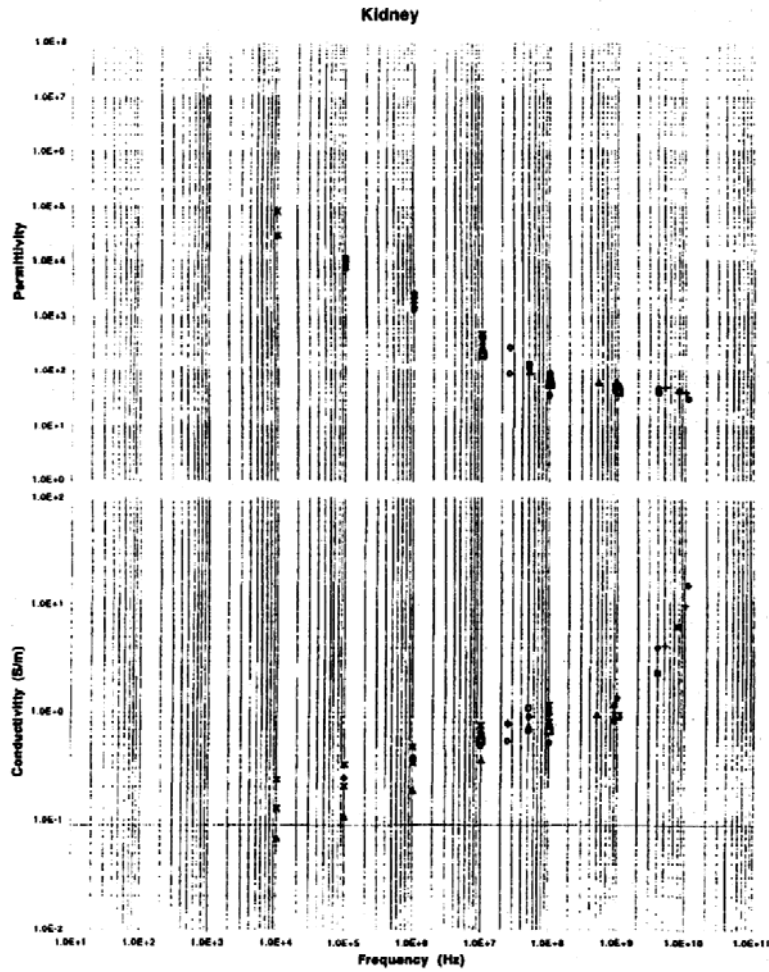


Figure 1. (f) White matter.



- Porcine & Bovine @ 37°C (5E7Hz) Ostwald, 1937
- Canine @ 37°C (1E5-1E8Hz) Sloy et al, 1982
- △ Bovine @ 23°C (1E4-1E8Hz) Surowiec et al, 1985
- Porcine (In vivo) @ 34-36°C (1E5-1E8Hz) Hahn et al, 1980
- × Feline (In vivo) @ 34.7°C ± 0.9°C (1E4-1E8Hz) Surowiec et al, 1985
- ⊠ Human @ 36.5°C (1E4-1E8Hz) Surowiec et al, 1987b
- + Rat (In vivo) @ 32°C ± 1°C (1E8-1E10Hz) Kraszewski et al, 1982
- Feline (In vivo) @ 38°C ± 2°C (1E8-8E9Hz) Kraszewski et al, 1982
- Canine @ 20 °C ± 1°C (1E8-1E10Hz) Xu et al, 1987
- △ Human @ 23-25°C (5E7-9E8Hz) Jones et al, 1994
- Canine (In vivo) (1E8-4E9Hz) Burdette et al, 1980
- ⊠ Feline (In vivo) @ 35 °C ± 1°C (1E7-1E9Hz) Stuchly et al, 1981

Figure 1. (g) Kidney.

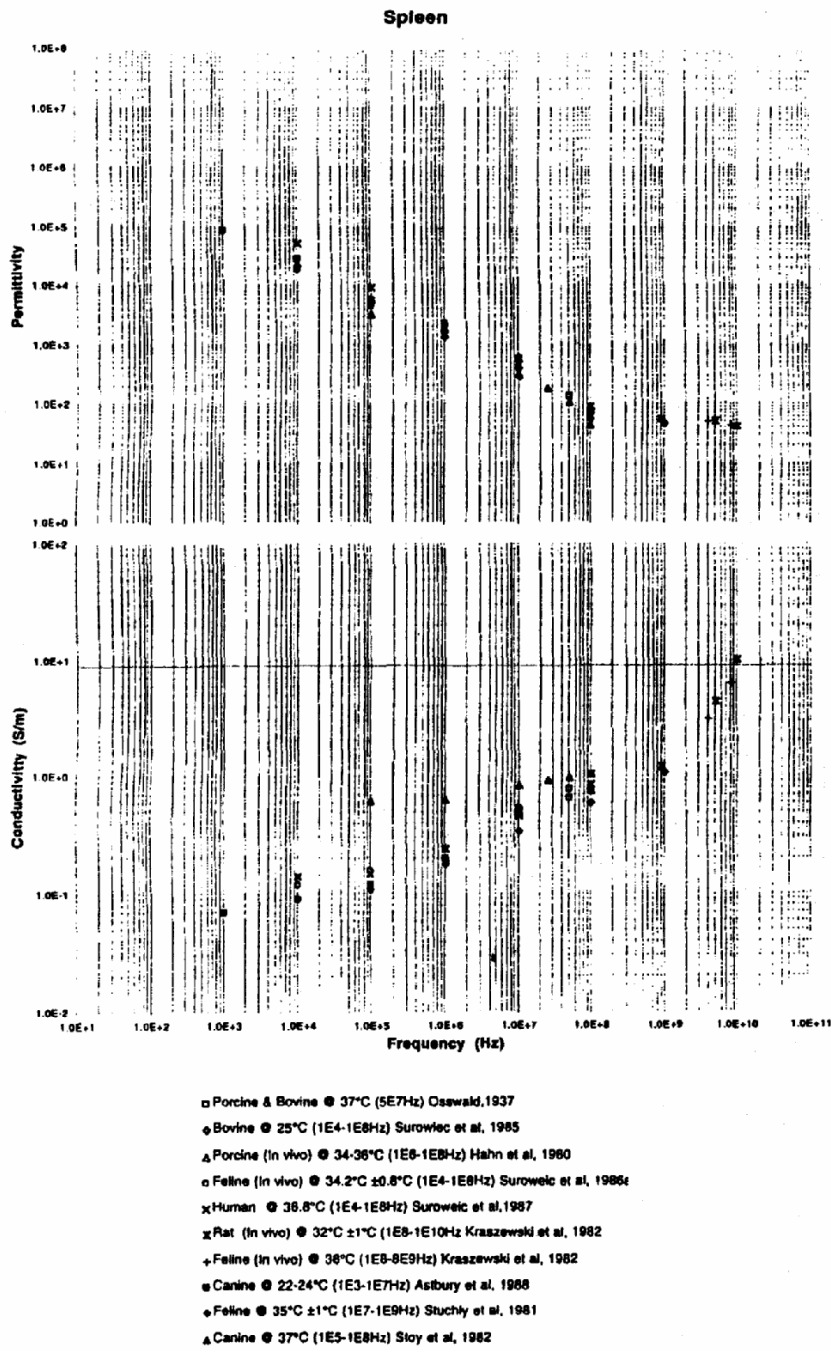
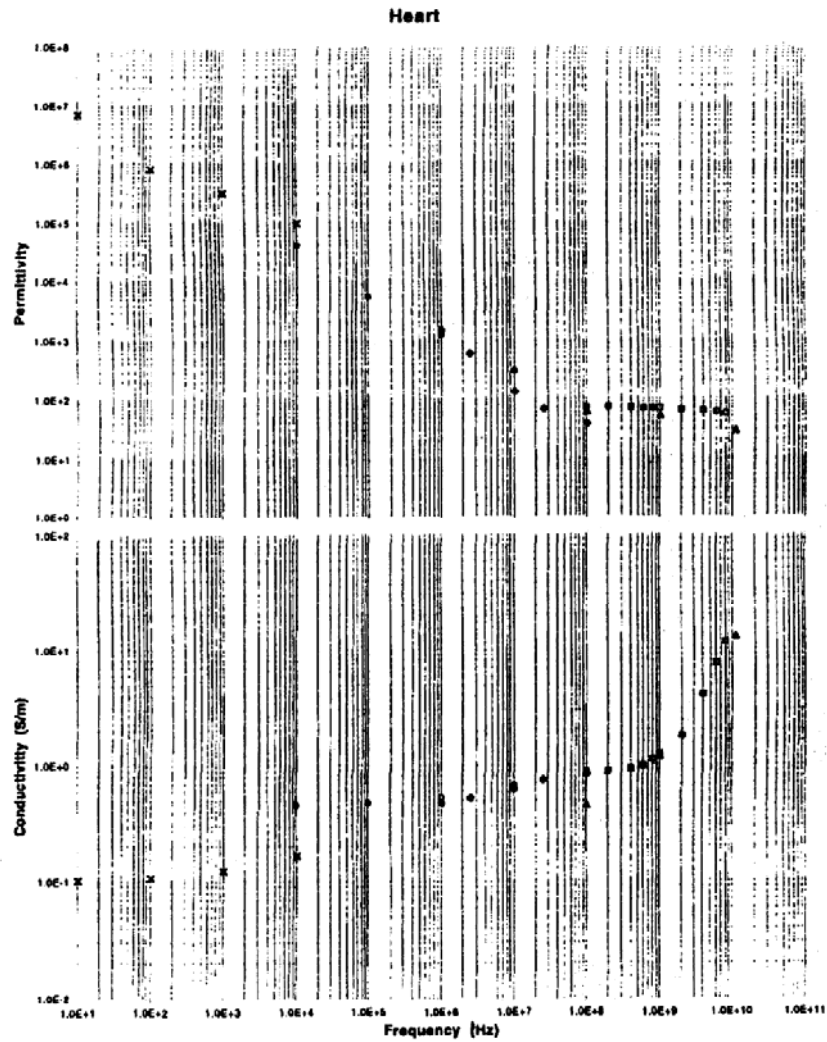


Figure 1. (h) Spleen.



- Bullfrog (In vivo) ● 22°C (2E8-8E9Hz) Schwartz & Mealing, 1985
- Porcine (In vivo) ● 34-36°C (1E5-1E8Hz) Hahn et al, 1980
- △ Canine ● 20°C ± 1°C (1E8-1E10Hz) Xu et al, 1987
- Human ● 36.8°C (1E4-1E8Hz) Surowiec et al, 1987
- × Canine (In situ) ● 37°C (1E1-1E4Hz) Schwan 1956, 1957, 1963 (In Durney et al, 1981)

Figure 1. (j) Heart.

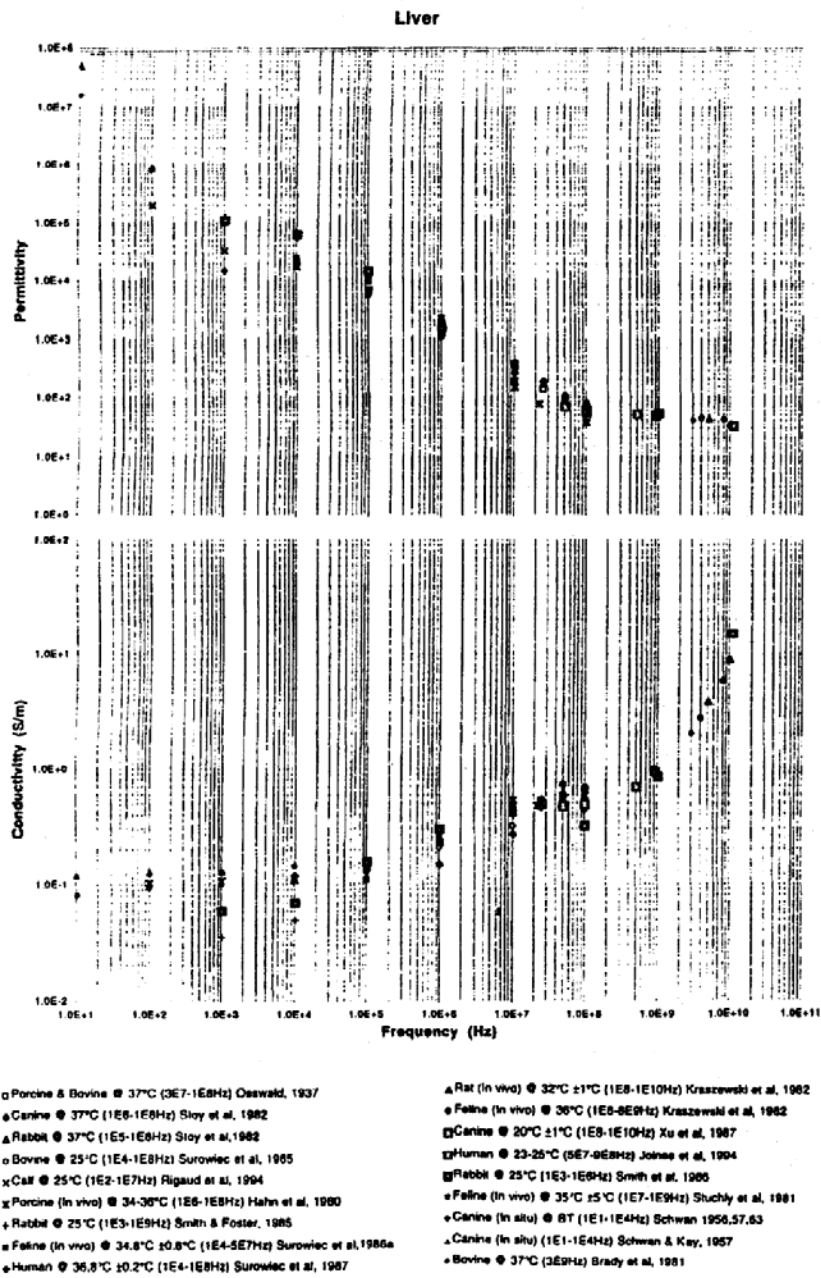
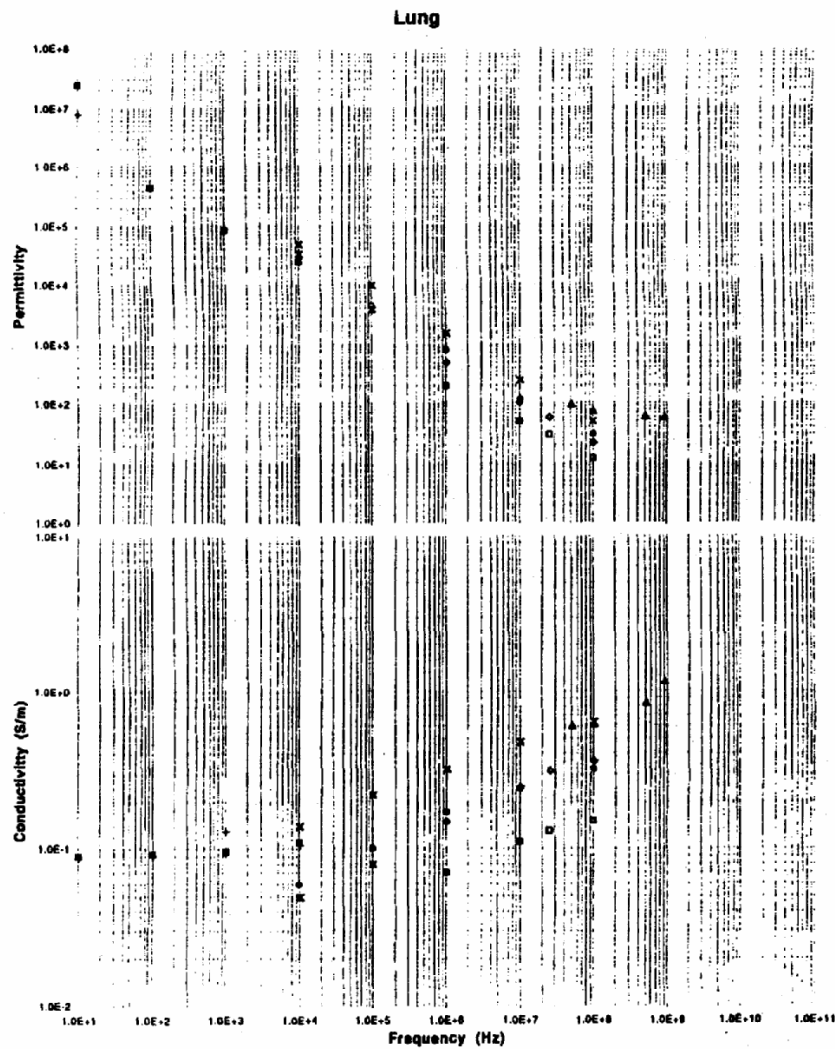


Figure 1. (j) Liver.



- Porcine (In vivo-inflated) ● 34-36°C (1E6-1E8Hz) Hahn et al, 1980
- Porcine (In vivo-deflated) ● 34-36°C (1E6-1E8Hz) Hahn et al, 1980
- △ Human ● 23-25°C (5E7-9E8Hz) Joines et al, 1994
- Feline (In vivo-inflated) ● 34°C (1E4-1E8Hz) Surowiec et al, 1987
- × Feline (In vivo-deflated) ● 34 °C (1E4-1E8Hz) Surowiec et al, 1987
- ⊠ Bovine ● 20°C (1E4-1E5Hz) Nopp et al, 1983
- + Canine (In situ) (1E1-1E4Hz) Schwan 1956b,57,63a (in Durney et al, 1986)
- Canine (In situ-inflated) (1E1-1E4Hz) Schwan & Kay, 1967 (in Foster & Schwan, 1989)

Figure 1. (k) Lung.

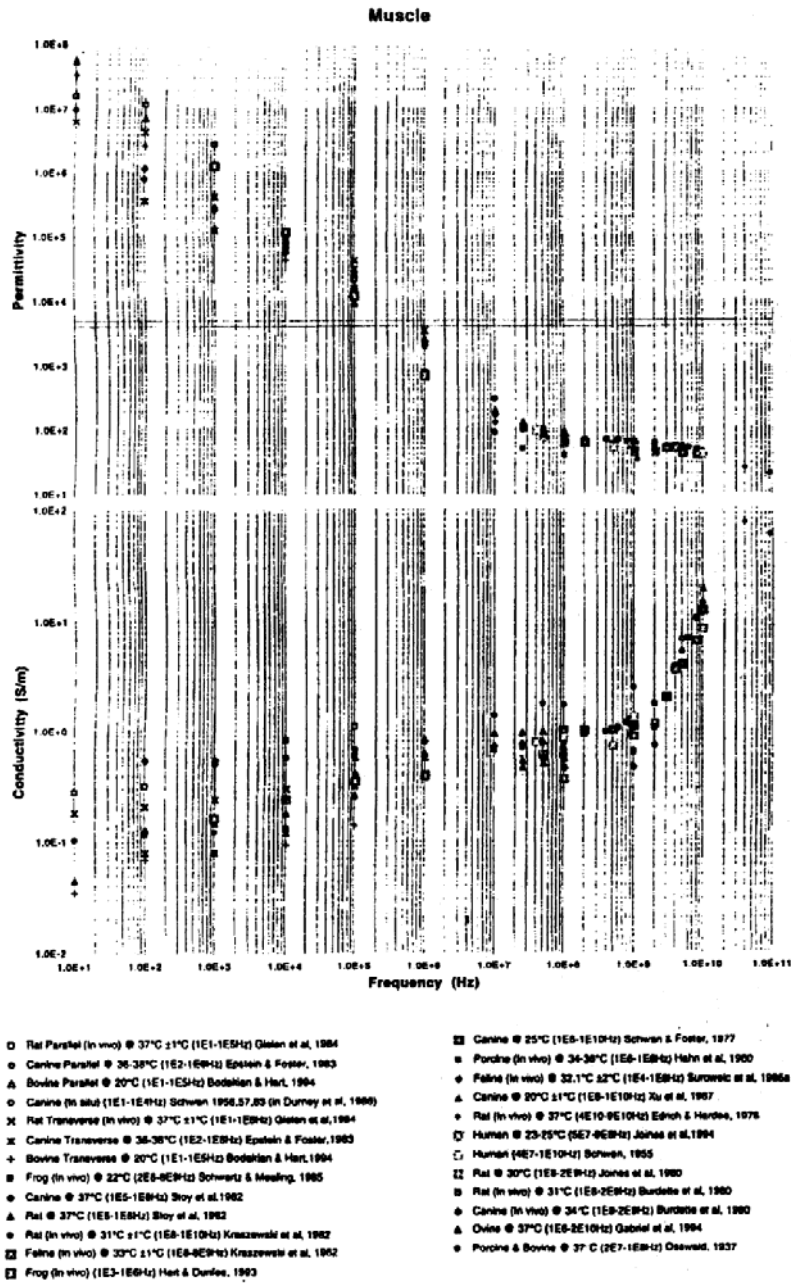
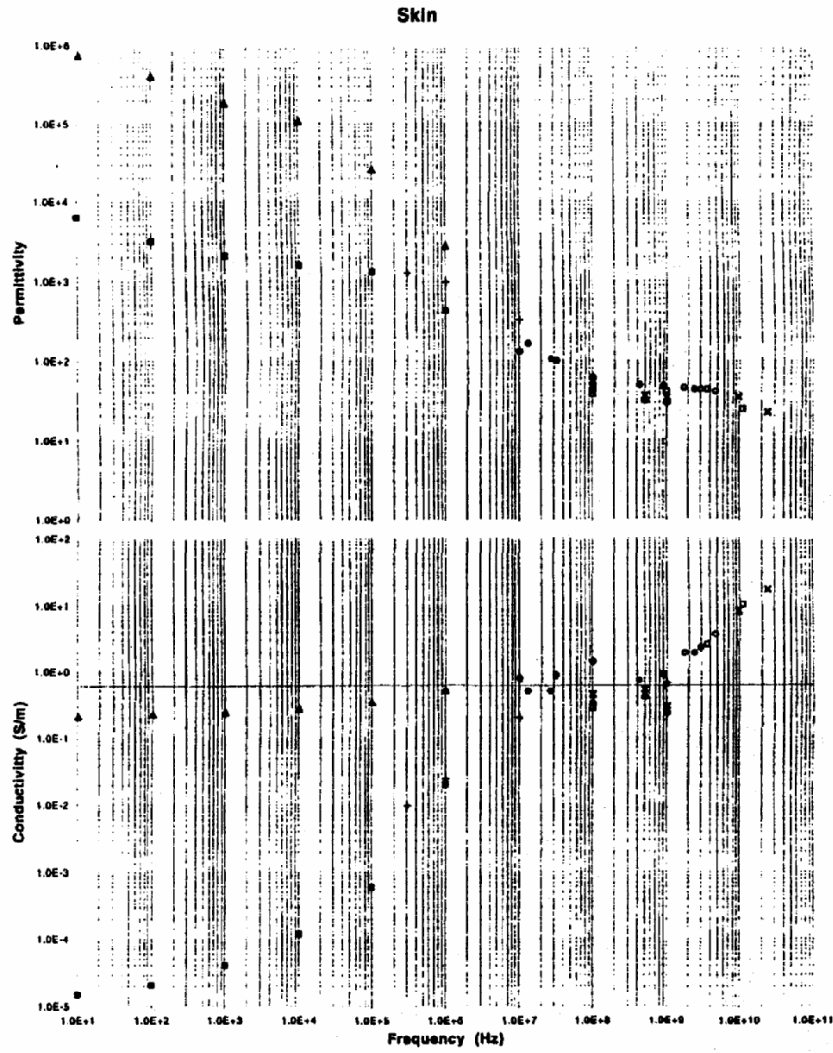


Figure 1. (l) Muscle.



- Canine Wet @ 20°C ±1°C Xu et al, 1987
- Human Wet (excised) @ 20°C Bhattacharjee et al, 1995
- △ Human (granular associated with wet values) Yamamoto & Yamamoto, 1976
- Human Wet (excised) @ 37°C Cook, 1952
- × Human Wet (excised) @ 37°C England, 1950
- ⊠ Human Dry (in vivo-temple) (1E8-1E9Hz) Grant et al, 1988
- Human Dry (in vivo) (3E5-1E9Hz) Tamura et al, 1994
- Human Dry (Stratum corneum) (1E1-1E6Hz) Yamamoto & Yamamoto, 1976
- ◄ Human Dry (in vivo-neck) (1E8-1E9Hz) Grant et al, 1988
- ▲ Human Dry (in vivo-abdomen) (1E8-1E9Hz) Grant et al, 1988
- Human Wet (in vivo) (1E7-2E9Hz) Gabriel et al, 1988

Figure 1. (m) Skin.

of the head, brain is well characterized above 100 kHz, but data for dura, cerebrospinal fluid and cartilage are not reported at all. For most tissues the data below 100 kHz are either very limited or non-existent. This omission is not a reflection of the interest in such data but a limitation imposed by measurement techniques not designed to cope with well known sources of systematic errors at low frequencies. Data for tissues such as muscle are well characterized in terms of number of reports, but illustrate the spread in values from studies that extend over limited frequency ranges. Averaging the values available at each frequency will distort the frequency dependence, which is best determined by measuring a sample across the whole range. These issues are addressed in the following two papers (Gabriel *et al* 1996a, b).

Acknowledgments

The authors wish to acknowledge Professor E H Grant for his help and encouragement. This project was supported by the US Air Force under contract F49620-93-1-0561.

References

- Alison J M and Sheppard R J 1993 Dielectric properties of human blood at microwave frequencies *Phys. Med. Biol.* **38** 971–8
- Astbury J C, Goldschmidt M H, Evans S M, Niebauer G W and Foster K R 1988 The dielectric properties of canine normal and neoplastic splenic tissues *IEEE* 107–8
- Bhattacharjee A B, Chaudhury K and Bajaj M M 1995 The dielectric parameters of skin tissues and their change during thermal burn injuries between one and 100 MHz *Physica Medica*, **11** 27–32
- Bodakian B and Hart F X 1994 The dielectric properties of meat *IEEE Trans. Dielectrics Electr. Insul.* **1** 181–7
- Brady M M, Symons S A and Stuchly S S 1981 Dielectric behaviour of selected animal tissues *in vivo* at frequencies from 2 to 4 GHz *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **28** 305
- Burdette E C, Cain F L and Seals J 1980 *In vivo* probe measurement technique for determining dielectric properties at VHF through microwave frequencies *IEEE Trans. Microwave Theory Techn.* **28** 414–27
- Burdette E C, Friederich P G, Seaman R L and Larsen L E 1986 *In situ* permittivity of canine brain: regional variations and postmortem changes *IEEE Trans. Microwave Theory Techn.* **34** 38–49
- Cook H F 1951 The dielectric behaviour of some types of human tissues at microwave frequencies *Br. J. Appl. Phys.* **2** 295–300
- 1952 A comparison of the dielectric behaviour of pure water and human blood at microwave frequencies *Brit. J. Appl. Phys.* **3** 249–55
- de Mercato G and Garcia-Sanchez F J 1988 Dielectric properties of fluid-saturated bone: A comparison between diaphysis and epiphysis *Med. Biol. Eng. Comput.* **26** 313–16
- 1992 Correlation between low-frequency electric conductivity and permittivity in the diaphysis of bovine femoral bone *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **39** 523–6
- Dimbylow P J 1996 Development of realistic voxel phantoms for electromagnetic field dosimetry *Proc. Int. Workshop on Voxel Phantom Development* NRPB 6–7 July 1995 to be published
- Duck F A 1990 *Physical Properties of Tissue: A Comprehensive Reference Book* (London: Academic, Harcourt Brace Jovanovich)
- Durney C H, Massoudi H and Iskander M F 1986 *Radiofrequency Radiation Dosimetry Handbook* Brooks Air Force Base USAFSAM-TR-85-73
- Edrich J and Hardee P C 1976 Complex permittivity and penetration depth of muscle and fat tissues between 40 and 90 GHz *IEEE Trans. Microwave Theory Techn.* **25** 273–5
- England T S 1950 Dielectric properties of the human body for wavelengths in the 1–10 cm range *Nature* **166** 480–1
- Epstein B R and Foster K R 1983 Anisotropy in the dielectric properties of skeletal muscle *Med. Biol. Eng. Comp.* **21** 51–5
- Foster K R, Schepps J L, Stoy R D and Schwan H P 1979 Dielectric properties of brain tissue between 0.01 and 10 GHz *Phys. Med. Biol.* **24** 1177–87
- Foster K R and Schwan H P 1989 Dielectric properties of tissues and biological materials: A critical review *Crit. Rev. Biomed. Eng.* **17** 25–104

- Gabriel C, Chan T Y A and Grant E H 1994 Admittance models for open ended coaxial probes and their place in dielectric spectroscopy *Phys. Med. Biol.* **39** 2183–200
- Gabriel C, Grant E H and Young I R 1986 Use of time domain spectroscopy for measuring dielectric properties with a coaxial probe *J. Phys. E: Sci. Instrum.* **19** 843
- Gabriel S, Lau R W and Gabriel C 1996a The dielectric properties of biological tissues: II. Measurements in the frequency range 10 Hz to 20 GHz *Phys. Med. Biol.* **41** 2251–69
- 1996b The dielectric properties of biological tissues: III. Parametric models for the dielectric spectrum of tissues *Phys. Med. Biol.* **41** 2271–93
- Geddes L A and Baker L E 1967 The specific resistance of biological material—a compendium of data for the biomedical engineer and physiologist *Med. Biol. Eng.* **5** 271–93
- Gielen F L H, Wallinga-de Jonge W and Boon K L 1984 Electrical conductivity of skeletal muscle tissue: Experimental results from different muscles *in vivo* *Med. Biol. Eng.* **22** 569–77
- Grant J P, Clarke R N, Symm G T and Spyrou N M 1988 *In vivo* dielectric properties of human skin from 50 MHz to 2.0 GHz *Phys. Med. Biol.* **33** 607–12
- Hahn G M, Kernahan P, Martinez A, Pounds D and Prionas S 1980 Some heat transfer problems associated with heating by ultrasound, microwaves or radio frequency *Ann. New York Acad. Sci.* **327**–45
- Hart F X and Dunfee W R 1993 *In vivo* measurement of the low-frequency dielectric spectra of frog skeletal muscle *Phys. Med. Biol.* **38** 1099–112
- Joines W T, Jirtle R L, Rafal M D and Schaefer D J 1980 Microwave power absorption differences between normal and malignant tissue *Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **6** 681–7
- Joines W T, Zhang Y, Li C and Jirtle R L 1994 The measured electrical properties of normal and malignant human tissues from 50 to 900 MHz *Med. Phys.* **21** 547–50
- Kosterich J D, Foster K R and Pollack S R 1983 Dielectric permittivity and electrical conductivity of fluid saturated bone *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **30** 81–6
- Kraszewski A, Stuchly S S, Stuchly M A and Smith A M 1982 *In vivo* and *in vitro* dielectric properties on animal tissues at radio frequencies *Bioelectromagnetics* **3** 421–32
- Kyber J, Hangsen H and Piquet F 1992 Dielectric properties of biological tissue at low temperatures demonstrated on fatty tissue *Phys. Med. Biol.* **37** 1675–88
- Land D V and Campbell A M 1992 A quick accurate method for measuring the microwave dielectric properties of small tissue samples *Phys. Med. Biol.* **37** 183–92
- Nopp P, Rapp E, Pfützner H, Nakesch H and Ruhsam Ch 1993 Dielectric properties of lung tissue as a function of air content *Phys. Med. Biol.* **38** 699–716
- Osswald K 1937 Messung der Leitfähigkeit und Dielektrizitätskonstante biologischer Gewebe und Flüssigkeiten bei kurzen Wellen *Hochfrequenz Tech. Elektroakustik* **49** 40–50
- Pethig R 1984 Dielectric properties of biological materials: Biophysical and medical applications *IEEE Trans. Electr. Insul.* **19** 453–73
- Pethig R and Kell D B 1987 The Passive electrical properties of biological systems: their significance in physiology, biophysics, and biotechnology *Phys. Med. Biol.* **32** 933–70
- Pfutzner H 1984 Dielectric analysis of blood by means of a raster-electrode technique *Med. Biol. Eng. Comput.* **22** 142–6
- Reddy G N and Saha S 1984 Electrical and dielectric properties of wet bone as a function of frequency *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **31** 296–302
- Rigaud B, Hamzaoui L, Chauveau N, Granie M Di Rinaldi J S and Morucci J 1994 Tissue characterization by impedance: A multifrequency approach *Physiol. Meas.* **15** A13–20
- Saha S and Williams P A 1989 Electric and dielectric properties of wet human cancellous bone as a function of frequency *Annals of Biomedical Engineering* **17** 143–58
- Schwan H P 1955 Application of UHF impedance measuring techniques in biophysics *IRE Transactions on Instrumentation* **PG14** 75–83
- 1956 Electrical properties measured with alternating currents; body tissues *Handbook of Biological Data* ed W S Spector (Philadelphia: W B Saunders Co)
- 1957 Electrical properties of tissues and cell suspensions *Advanced Phys. Med. Biol.* **5** 147–209
- 1963 Electrical characteristics of tissues: A survey *Biophysik* **1** 198–208
- Schwan H P and Foster K R 1977 Microwave dielectric properties of tissue. Some comments on the rotational mobility of tissue water *Biophysical Journal* **17** 193–7
- 1980 RF-Field interactions with biological systems: Electrical properties and biophysical mechanisms *Proc. of the IEEE* **68** 104–13
- Schwartz J L and Mealing G A R 1985 Dielectric properties of frog tissues *in vivo* and *in vitro* *Phys. Med. Biol.* **30** 117–24
- Smith S R and Foster K R 1985 Dielectric properties of low-water-content tissues *Phys. Med. Biol.* **30** 965–73

- Smith S R, Foster R and Wolf G L 1986 Dielectric properties of VX-2 Carcinoma versus normal liver tissue *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **33** 522-4
- Steel M C and Sheppard R J 1985 Dielectric properties of mammalian brain tissue between one and 18 GHz *Phys. Med. Biol.* **30** 621-30
- Stoy D, Foster K R and Schwan H P 1982 Dielectric properties of mammalian tissues from 0.1 to 100 MHz: a summary of recent data *Phys. Med. Biol.* **27** 501-13
- Stuchly M A 1981 Dielectric properties of animal tissues *in vivo* at frequencies 10 MHz-1 GHz *Bioelectromagnetics* **1** 93-103
- Stuchly M A and Stuchly S S 1980 Dielectric properties of biological substances—tabulated *J. Microwave Power* **15** 19-26
- Surowiec A, Stuchly S S, Eidus L and Swarup A 1987b *In vitro* dielectric properties of human tissues at radiofrequencies *Phys. Med. Biol.* **32** 615-21
- Surowiec A, Stuchly S S, Keaney M and Swarup A 1986a *In vivo* and *in vitro* dielectric properties of feline tissues at low radiofrequencies *Phys. Med. Biol.* **31** 901-9
- 1987a Dielectric polarization of animal lung at radio frequencies *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **34** 62-7
- Surowiec A, Stuchly S S and Swarup A 1985 Radiofrequency dielectric properties of animal tissues as a function of time following death *Phys. Med. Biol.* **30** 1131-41
- 1986b Postmortem changes of the dielectric properties of bovine brain tissues at low radiofrequencies *Bioelectromagnetics* **7** 31-43
- Tamura T, Tenhunen M, Lahtinen T, Repo T and Schwan H P 1994 Modelling of the dielectric properties of normal and irradiated skin *Phys. Med. Biol.* **39** 927-36
- Thurai M, Goodridge V D, Sheppard R J and Grant E H 1984 Variation with age of the dielectric properties of mouse brain cerebrum *Phys. Med. Biol.* **29** 1133-6
- Xu D, Liu L and Jiang Z 1987 Measurement of the dielectric properties of biological substances using an improved open-ended co-axial line resonator method *IEEE Trans. Microwave Theory Techn.* **35** 1424-28
- Yamamoto T and Yamamoto Y 1976 Electrical properties of the epidermal stratum corneum *Med. Biol. Eng.* **15** 1-8

The dielectric properties of biological tissues: II. Measurements in the frequency range 10 Hz to 20 GHz

S Gabriel†, R W Lau and C Gabriel

Physics Department, King's College, Strand, London WC2R 2LS, UK

Received 2 April 1996

Abstract. Three experimental techniques based on automatic swept-frequency network and impedance analysers were used to measure the dielectric properties of tissue in the frequency range 10 Hz to 20 GHz. The technique used in conjunction with the impedance analyser is described. Results are given for a number of human and animal tissues, at body temperature, across the frequency range, demonstrating that good agreement was achieved between measurements using the three pieces of equipment. Moreover, the measured values fall well within the body of corresponding literature data.

1. Introduction

A recent review of the dielectric properties of biological tissues (Gabriel *et al* 1996a) showed that there is a large body of literature on the subject. By piecing together the data available, the main features of the dielectric spectrum of a biological tissue are revealed. However, the study exposed variability between data from different studies and gaps in our knowledge with respect to certain tissue types and, for most tissues, with respect to certain frequencies. An experimental study based on modern swept-frequency techniques may therefore consolidate our knowledge in this field.

In the present study three experimental techniques were used to measure the dielectric properties of tissue in the frequency range 10 Hz to 20 GHz. There is sufficient overlap among the three sets of measurements to demonstrate the extent of consistency between them. By superimposing the data from this measurement programme on the corresponding data from the literature it is possible to show that the experimental spectrum obtained in this study exhibits the same frequency-dependence and bridges the gaps that there are within the frequency range of the measurements.

A comparison was made between the dielectric properties of human tissue and its equivalent in one or more animal species. Comparisons were also made between measurement carried out *in vivo* on accessible parts of the body and *in vitro* on freshly excised tissue.

2. Measurement techniques

The dielectric measurements were performed using automatic swept-frequency network and impedance analysers. The frequency range 10 Hz to 10 MHz was covered by an HP4192A

† Present address: Department of Chemistry, Imperial College of Science, Technology and Medicine, South Kensington, London SW7 2AY, UK.

impedance analyser, an HP 8753C was used in the frequency range 300 kHz to 3 GHz and an HP8720 from 130 MHz to 20 GHz. Open-ended co-axial probes were used to interface the measuring equipment with the samples in all cases.

The technique used with the HP8700 series network analysers has been reported in detail elsewhere (Gabriel *et al* 1994) and will not be discussed further. The techniques used in conjunction with the impedance analyser will be briefly described.

A 50 Ω (impedance-matched conical co-axial probe (Gabriel and Grant 1989) was adapted to interface the sample to the HP4192A impedance analyser. The probe is characterized by a fringing capacitance C and conductance G which are functions of its physical dimension and can be measured with the impedance analyser. In addition there are stray capacitive and inductive elements that have to be normalized. The characteristic parameters of the probe, equivalent to its capacitance in air K , were calculated from measurements of the impedance components of the probe in air and in a standard sample (water or salt solution). In principle, the dielectric properties (permittivity ϵ' and conductivity σ) of an unknown sample could then be calculated from measurements of the impedance of the probe against an unknown sample using the following relationships, where ϵ_0 is the permittivity of free space:

$$\epsilon' = C/K \quad \sigma = G\epsilon_0/K. \quad (1)$$

In practice, the measurement of conductive materials in the frequency range 10 Hz to 10 MHz is not so straightforward. Normalization of the measured capacitance and conductance against the parameters of the probe in air is not sufficient. The measurements are affected by two sources of systematic errors, electrode polarization and lead inductance errors, which become apparent at the lower and higher ends of the frequency range under consideration.

Electrode polarization is a manifestation of charge organization which occurs at the sample-electrode interface in the presence of water molecules and hydrated ions. In its simplest form, the phenomenon is equivalent to a frequency-dependent capacitor in series with a resistor. Both components can be approximated by negative power functions of frequency, that is their absolute values decrease with increasing frequency. The effect increases with increasing sample conductivity and its consequences are more pronounced on the capacitance than they are on the conductance of ionic solutions as well as biological samples (Schwan 1992). In the case of biological samples, the poorly conducting cells shield part of the electrode from the ionic current, thus reducing the polarization effects compared to an ionic solution equivalent in conductivity to the intracellular fluid (Schwan 1992).

The material of the electrode plays an important part in determining its polarization impedance. In the current study gold plated and sputtered platinum electrodes were tested and a choice was made in favour of the latter. The effect of the rough platinum surface was to shift the electrode polarization effect to lower frequencies and thus to reduce its contribution in the frequency range under consideration.

The inductance of the probe and connecting cable adds another series component to the measured impedance. It affects the measured capacitance and conductance of lossy media. Its value could be determined from measurements on standard salt solutions and applying an equivalent circuit analysis. For the present set-up the stray inductance was $L = 2 \times 10^{-7}$ Henry and the following equations were used to account for it:

$$C = \frac{C_m + LG_m\omega^2 + LC_m^2}{(1 + \omega^2LC_m)^2 + (\omega LC_m)^2} \quad (2)$$

$$G = \frac{G_m}{(1 + \omega^2LC_m)^2 + (\omega LC_m)^2}$$

where C and G are the corrected capacitance and conductance expressed in terms of the measured values C_m and G_m , the lead inductance L and the angular frequency ω . The effect of the stray inductance increases with frequency and with sample conductivity.

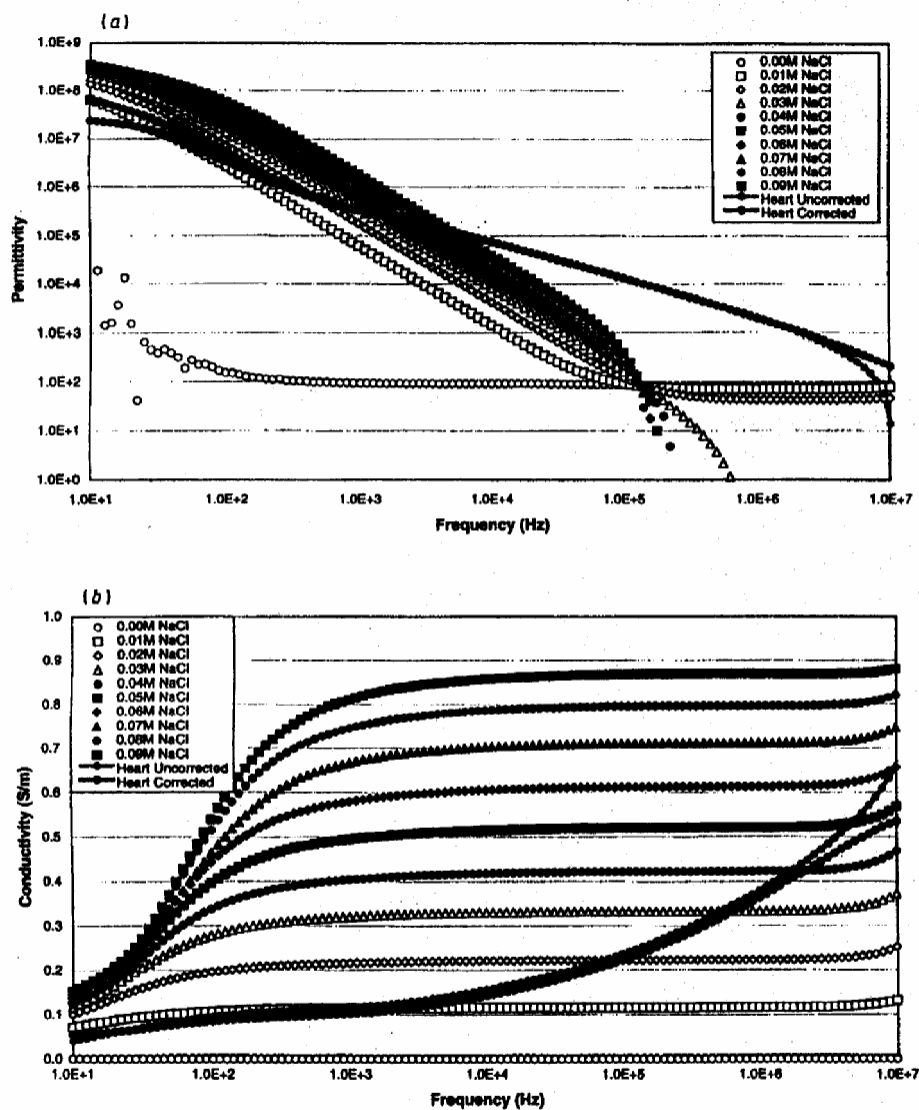


Figure 1. (a) Permittivity and (b) conductivity of a series of salt solutions. The data are uncorrected for electrode polarization and lead inductance errors. Also shown are corrected and uncorrected data for heart muscle tissue shown to illustrate the outcome of the correction procedure.

Figures 1(a) and (b) show the effects of electrode polarization and the stray inductance on the uncorrected permittivity and conductivity of a series of salt solutions ranging from

zero molar (de-ionized water) to 0.09 molar. The high permittivity values at low frequencies are a manifestation of electrode polarization whereas negative permittivity values at high frequency show the effect of the stray inductance. Superimposed on these data are the uncorrected permittivity and conductivity of a tissue sample (heart tissue). It can be seen that the low-frequency conductivity of the tissue is less than that of 0.01 molar salt solution. It is therefore reasonable to assume that the effect of electrode polarization on the tissue is also less than that exhibited by the 0.01 molar salt sample. A further observation indicates that the errors in the permittivity and conductivity of the sample are likely to be apparent below 1 kHz and significant below 100 Hz whereas the effect of inductance manifests itself above a few megahertz in the case of tissue samples.

To correct for electrode polarization and induction errors the capacitance and conductance of the tissue sample are evaluated in accordance with (2) and normalized with respect to a salt solution of similar low-frequency conductivity. The example in figures 1(a) and (b) was corrected with reference to a 0.005 molar salt solution; the corrected dielectric properties are shown for comparison purposes. All impedance analyser tissue measurements were treated in a similar manner.

3. Uncertainties

The measurement techniques and associated instrumentation used in this study give random reproducibility of about 1% across the frequency range. This statement is based on multiple measurements performed on standard samples of uniform composition. Biological tissues are inhomogeneous and show considerable variability in structure or composition and hence in dielectric properties. Such variations are natural and may be due to physiological processes or other functional requirements. The spread of values ranges from about ± 5 –10% above 100 MHz to ± 15 –25% at the lower end of the frequency scale.

Care has been taken to eliminate all known sources of systematic errors; however, in view of the assumptions made in correcting for electrode polarization, it is possible that the dielectric parameters below 1 kHz may be undercorrected. This source of errors may affect the permittivity values below 100 Hz by up to a factor of two or three.

4. Materials

Three sources of materials were used: (i) excised animal tissue, mostly ovine, some porcine, from freshly killed animals; (ii) human autopsy materials and (iii) human skin and tongue *in vivo*.

All animal tissues used were as fresh as possible, mostly within 2 h of the animal's death; human material was obtained 24 to 48 hours after death. The conical probe used in conjunction with the impedance analyser requires relatively large samples, at least a cube of 5 cm linear dimension. In view of this requirement not all samples could be measured at low frequencies.

5. Results

5.1. Measurements across the frequency range

Examples of measurements on the three experimental arrangements, across the frequency range, are given in figures 2(a)–(k). The agreement among measurements on the three machines was particularly good when the measurements were made on the same

(a) heart muscle, (c) kidney cortex, (d) liver, (e) lung (inflated), (f) spleen, (g) muscle (paravertebral cut across the fibres), (h) muscle (paravertebral cut along the fibres), (i) uterus and (j) skin (ventral forearm). Tissues (a)-(h) are of bovine origin, (i) is from a human post-mortem sample and (j) is human *in vivo*. All measurements were at body temperature.

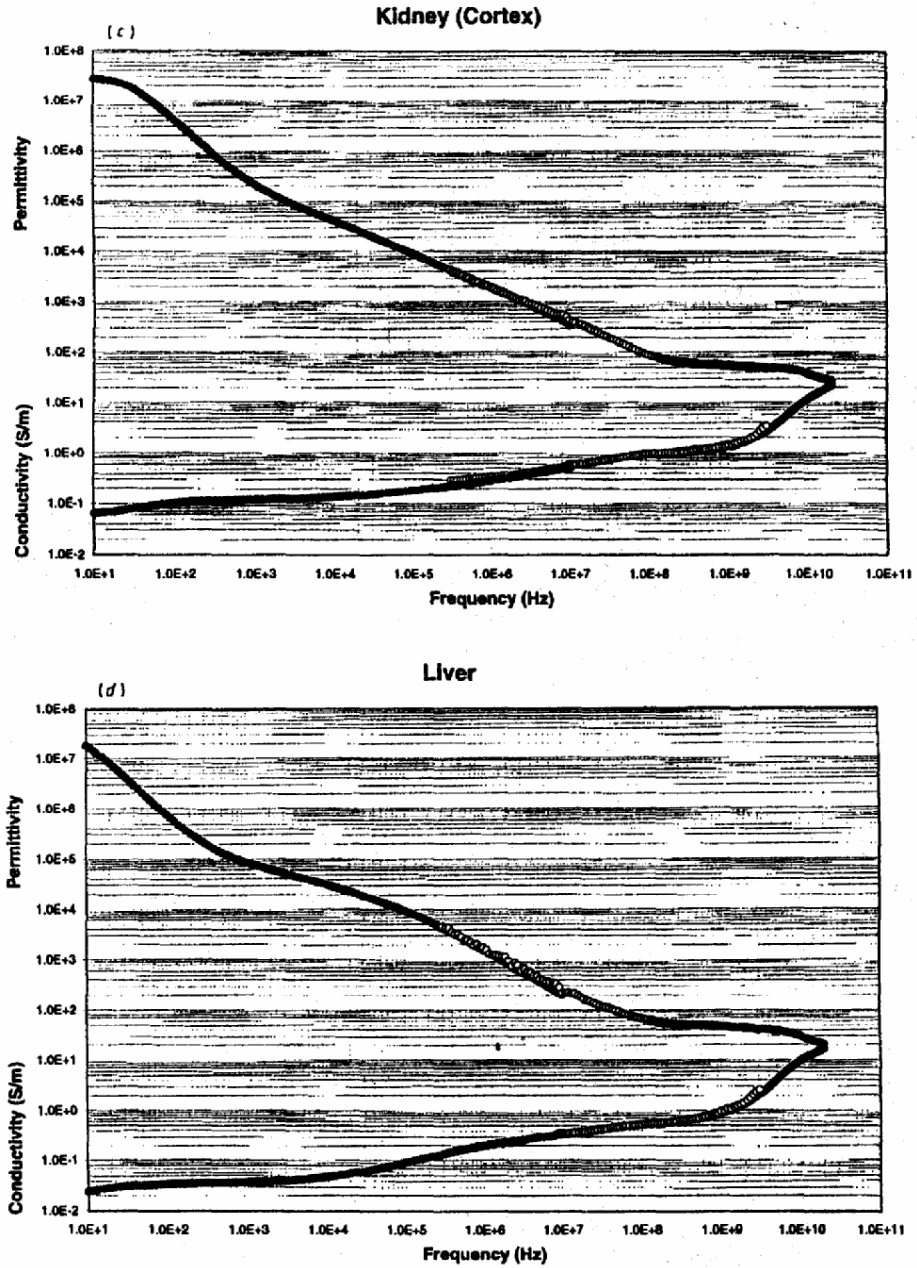


Figure 2. (Continued)

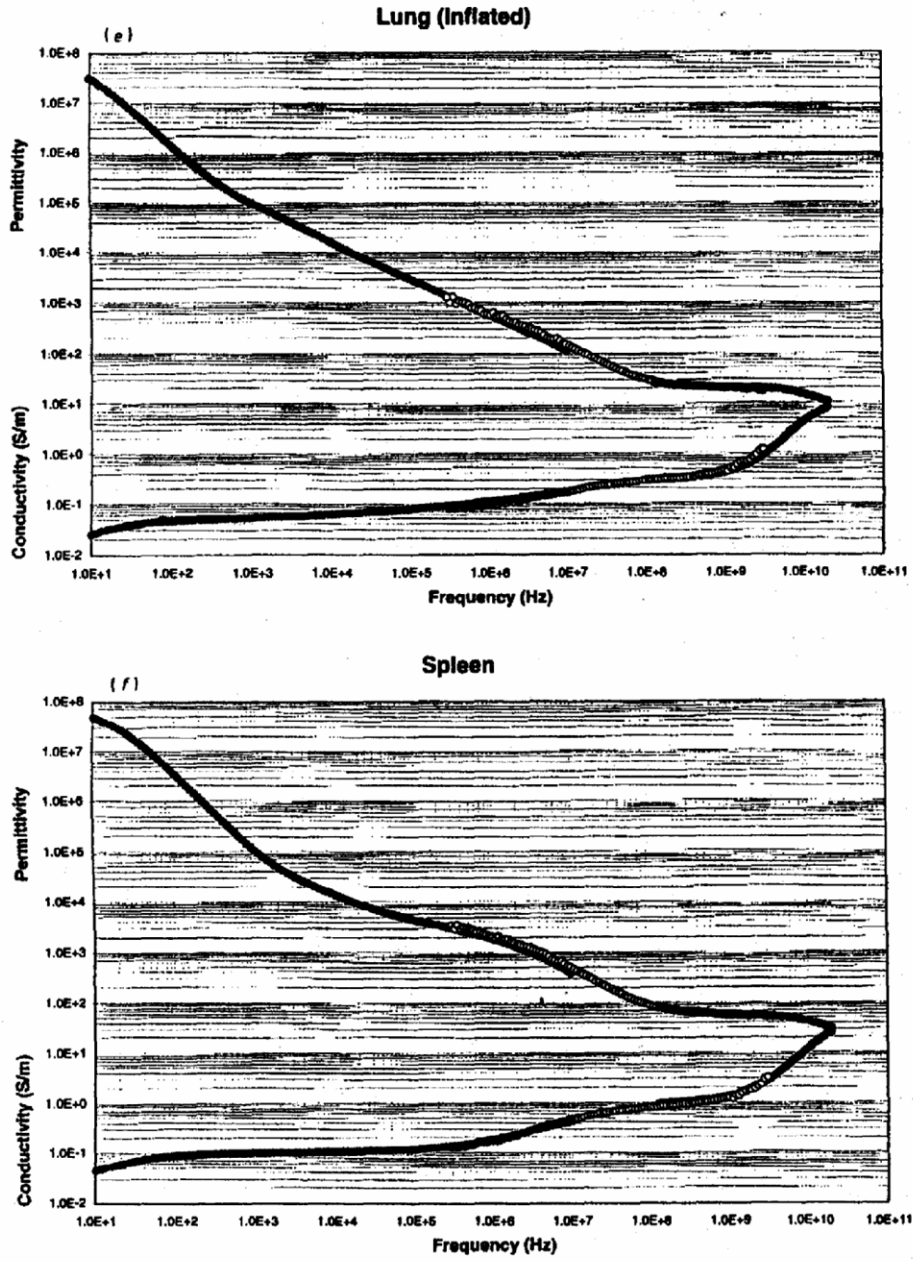


Figure 2. (Continued)

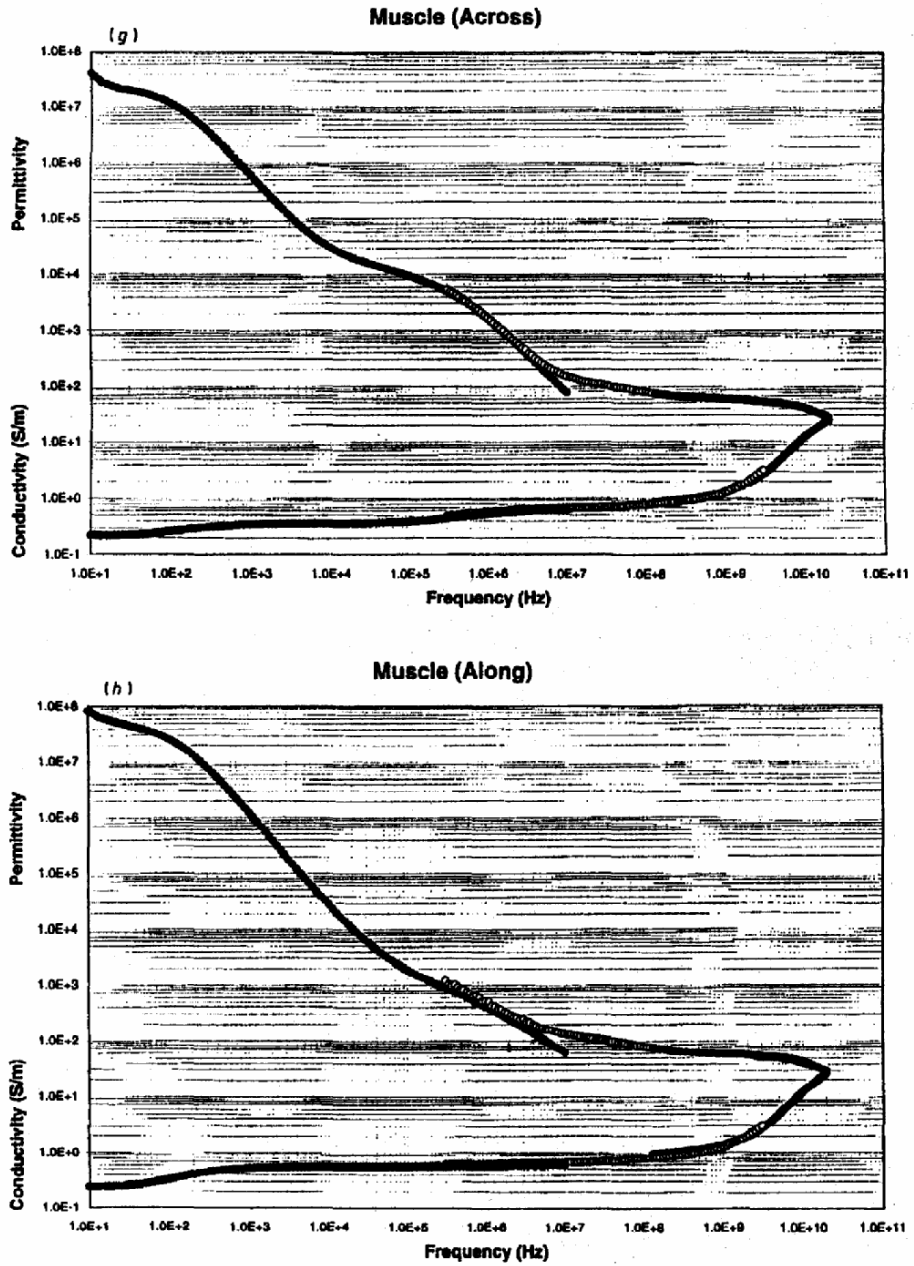


Figure 2. (Continued)

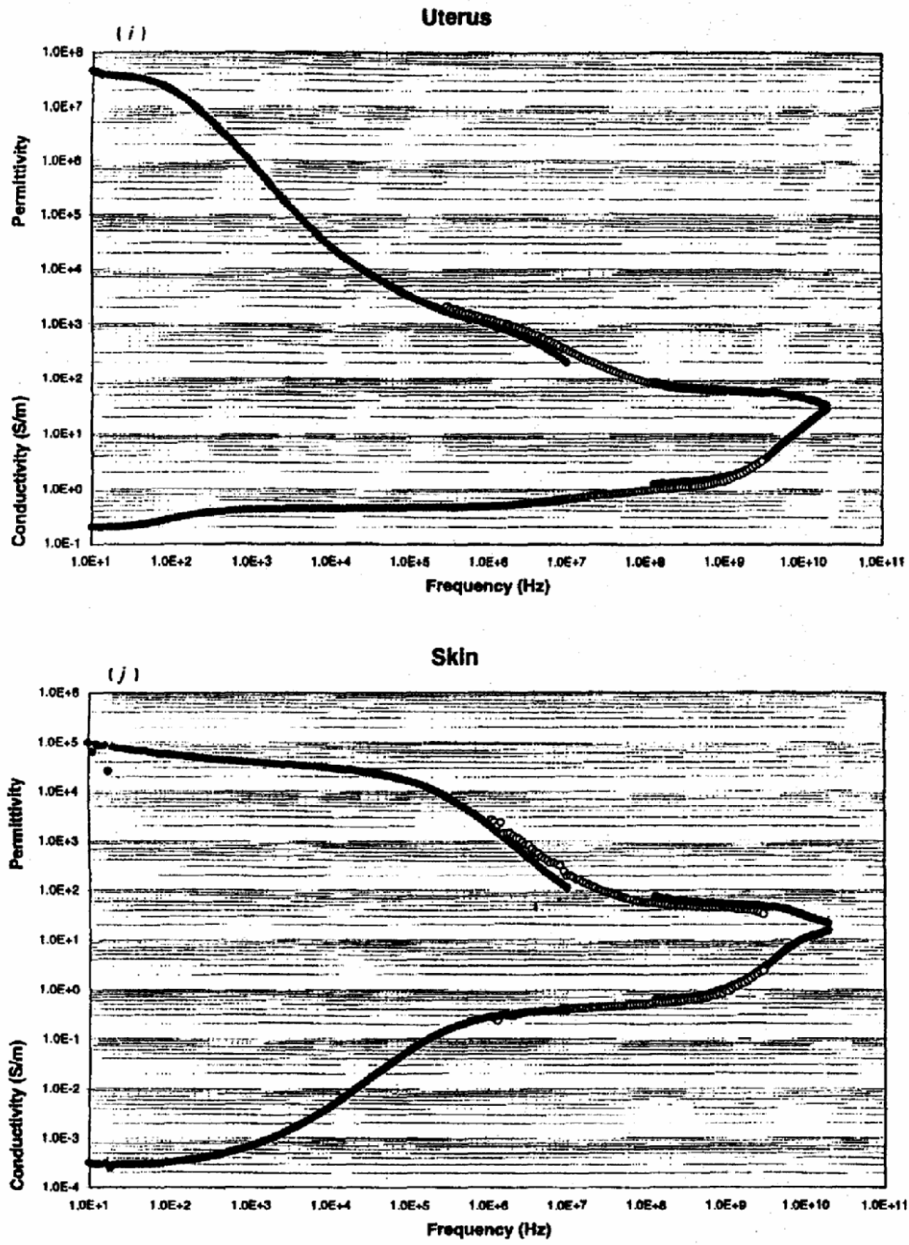


Figure 2. (Continued)

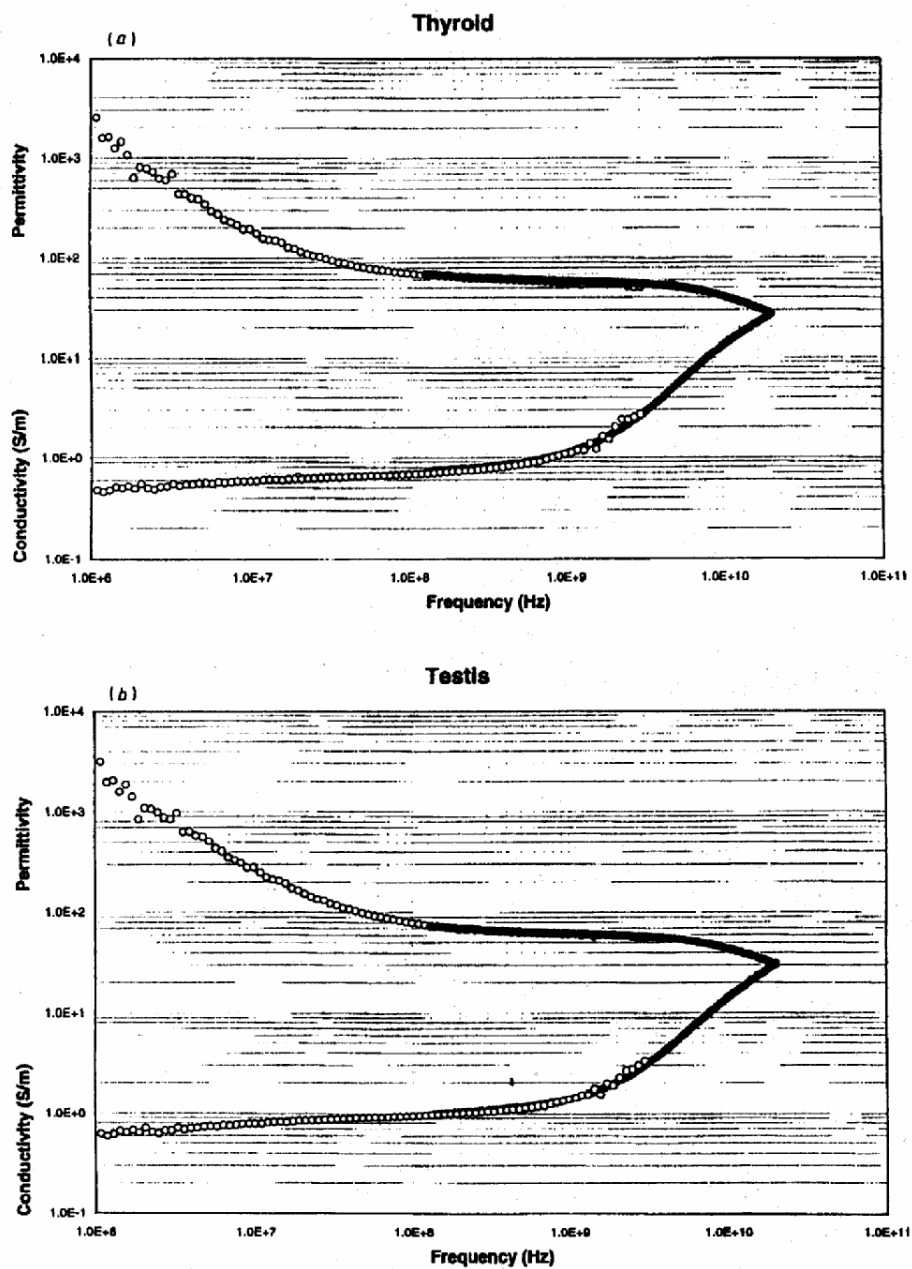


Figure 3. The permittivity and conductivity of tissues (human autopsy samples) from measurements on two experimental arrangements with overlapping frequency coverage: (a) thyroid, (b) testis, (c) ovary and (d) bladder. All measurements were at body temperature.

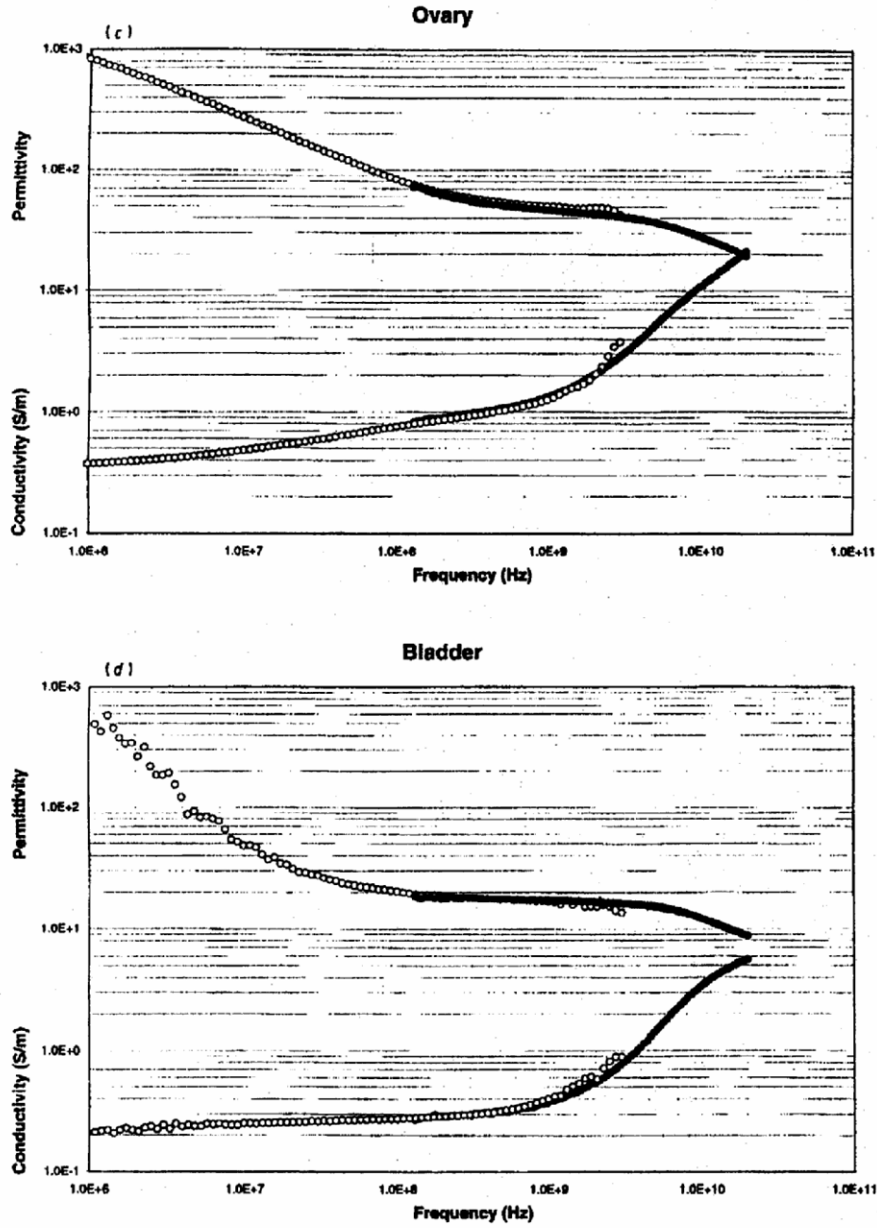


Figure 3. (Continued)

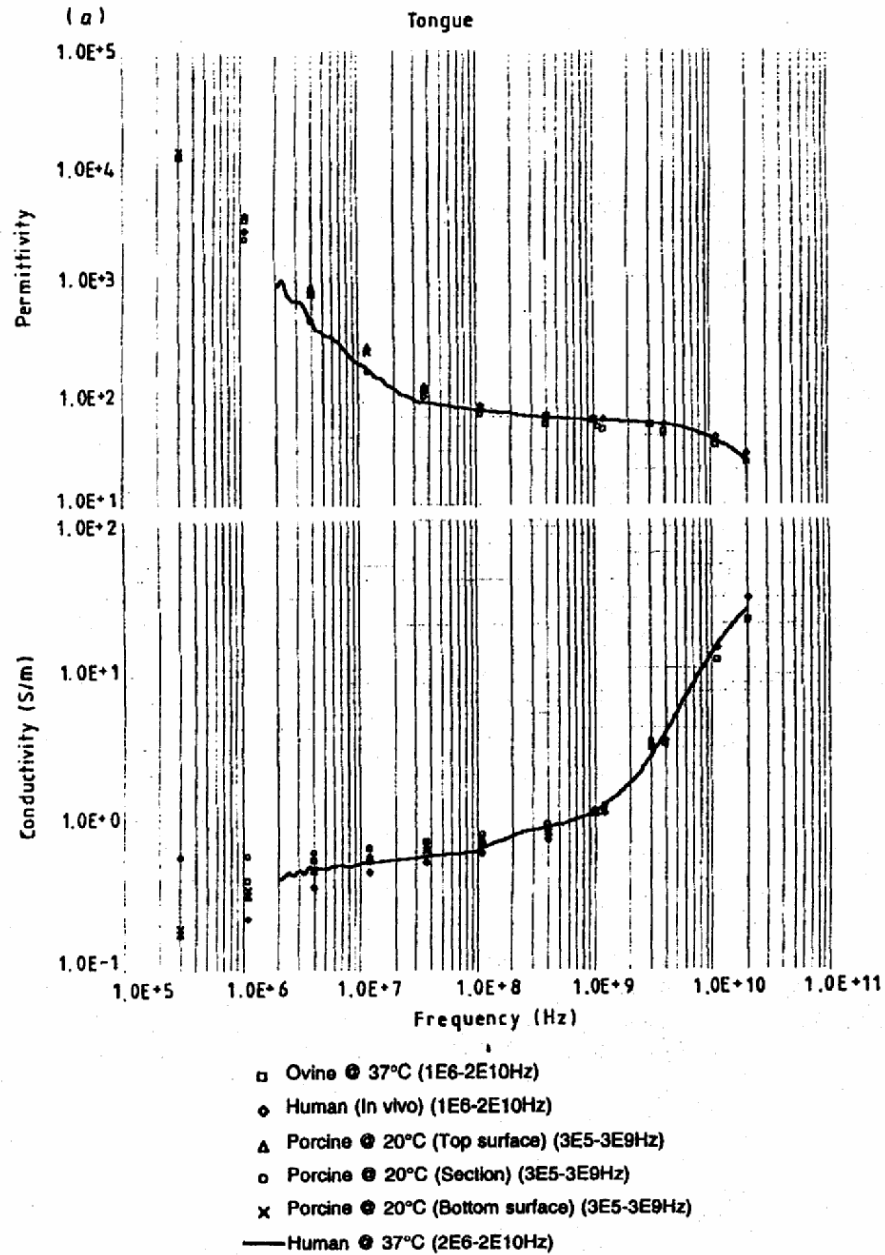


Figure 4. Comparisons between species and between *in vivo* and *in vitro* measurements (a) tongue muscle, (b) adipose tissue, (c) cartilage and (d) cortical bone.

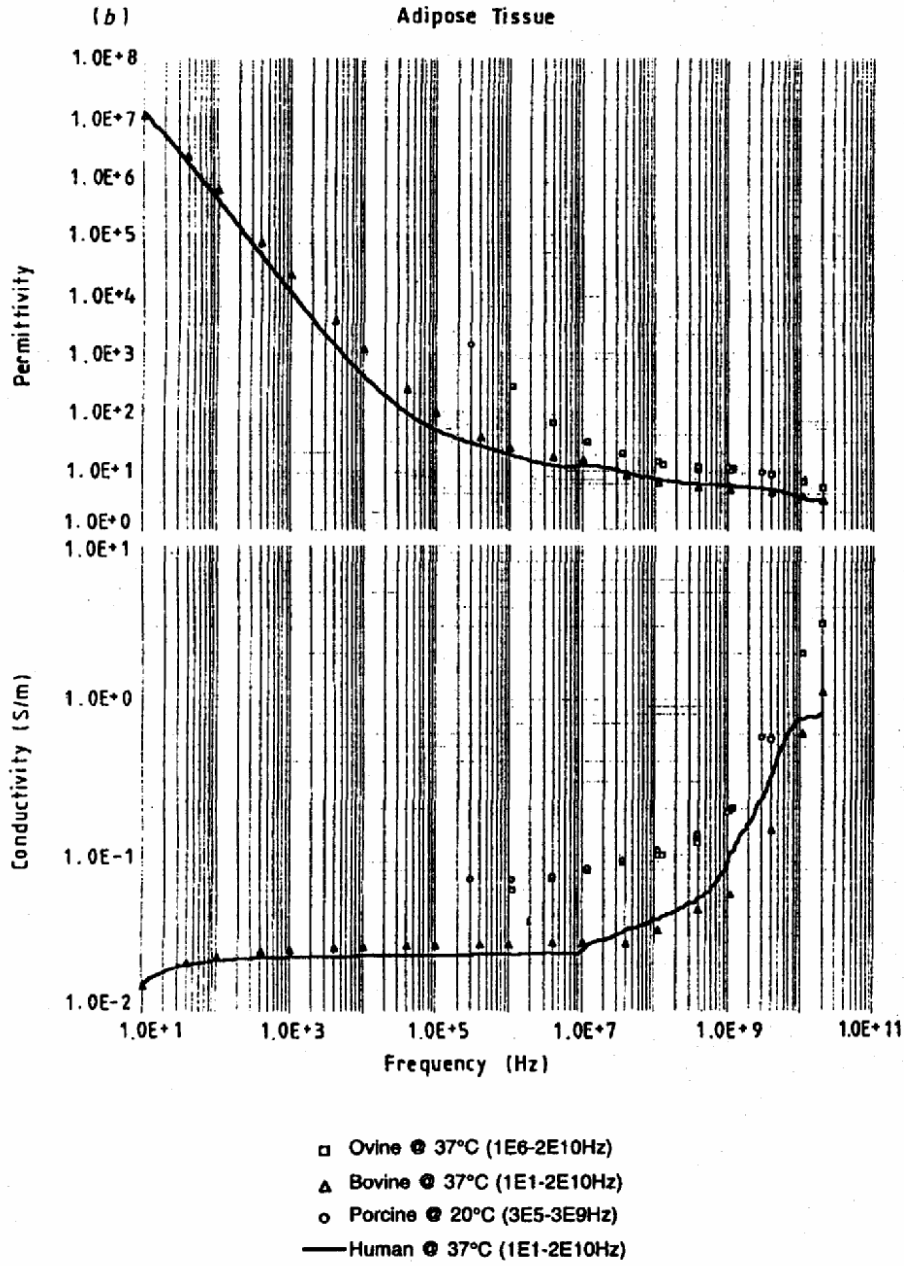


Figure 4. (Continued)

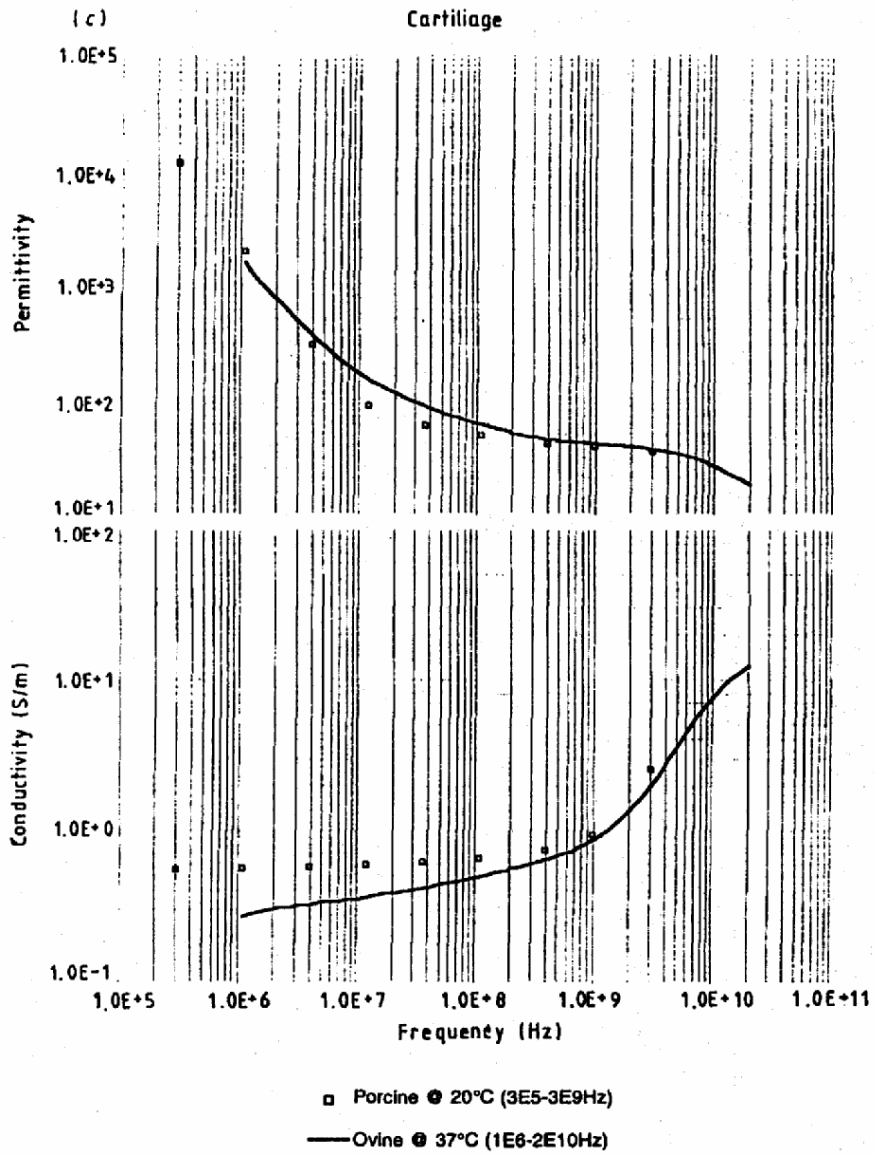


Figure 4. (Continued)

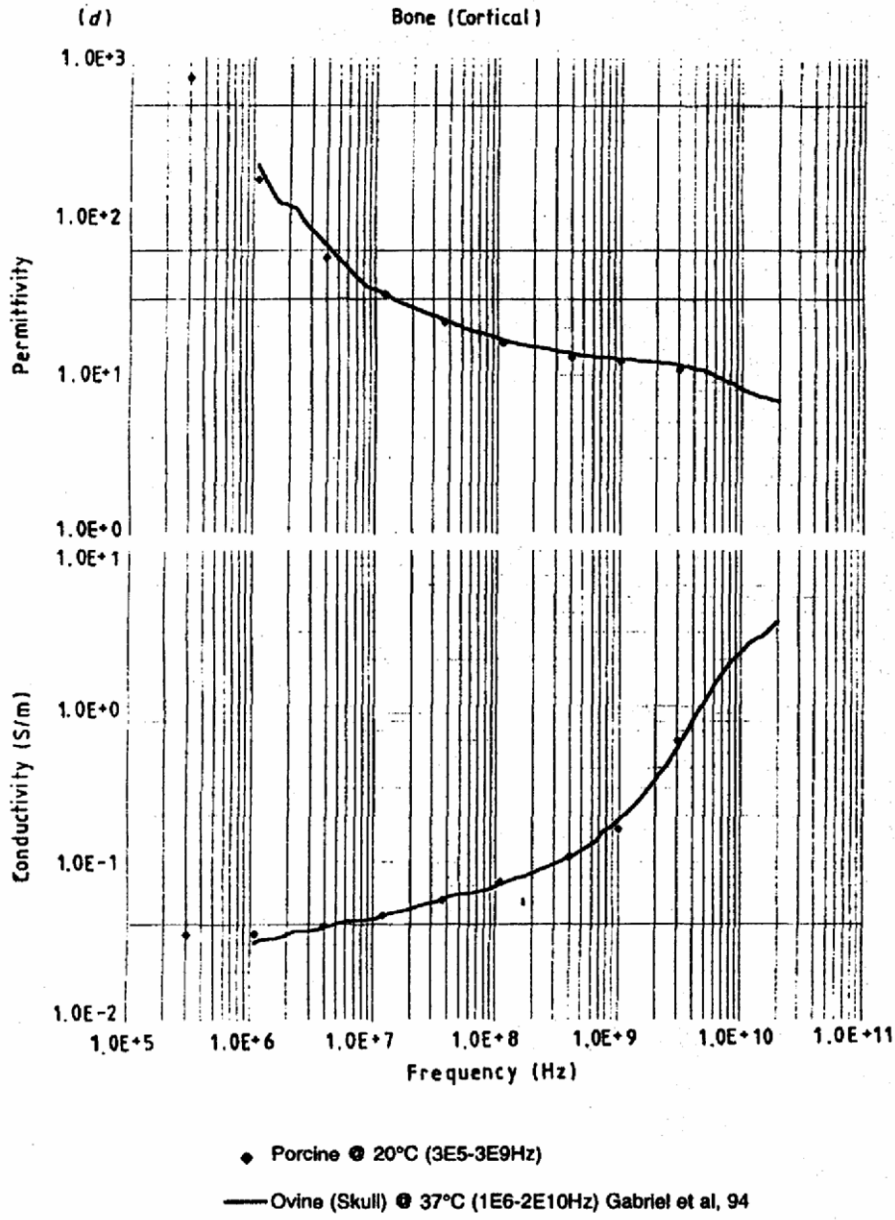


Figure 4. (Continued)

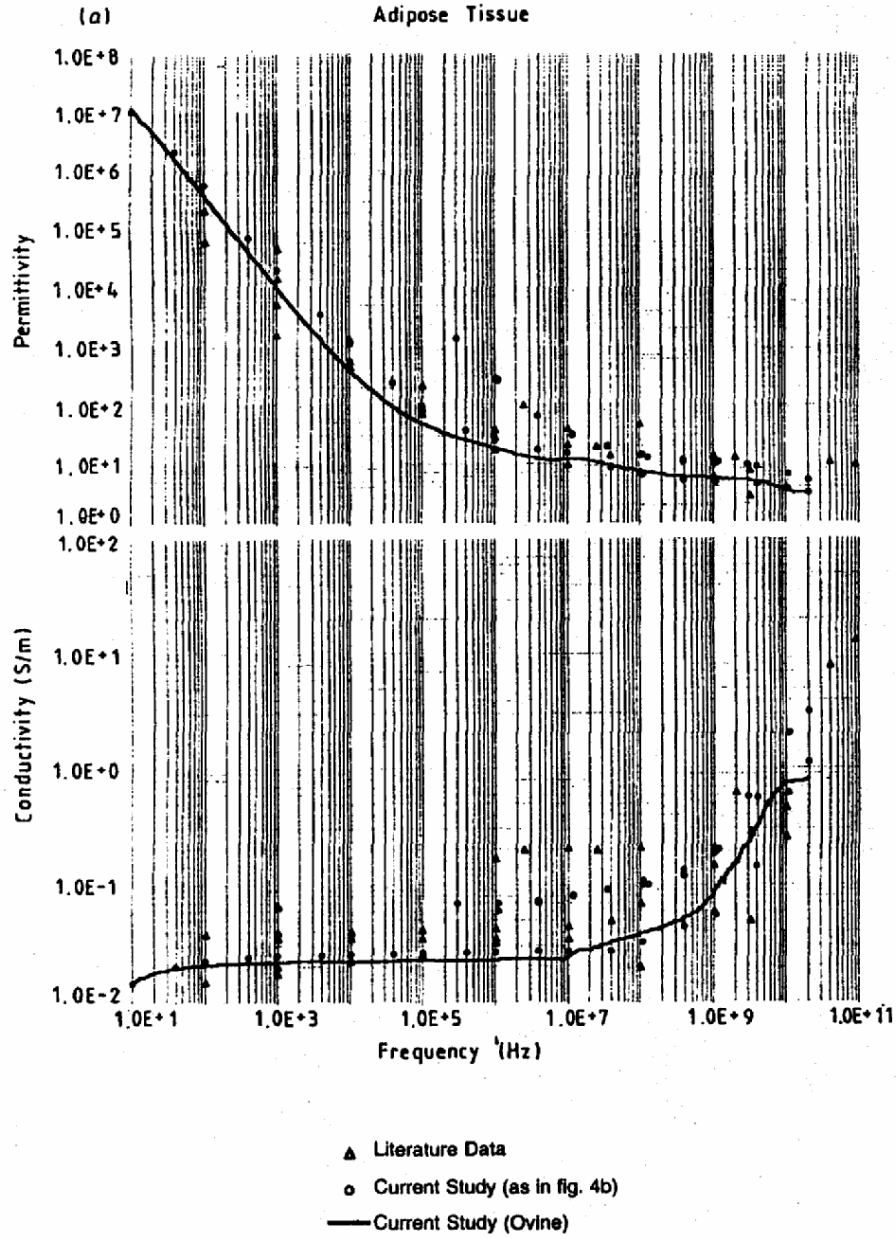


Figure 5. Dielectric data from the current study and corresponding data from the literature: (a) adipose tissue and (b) liver.

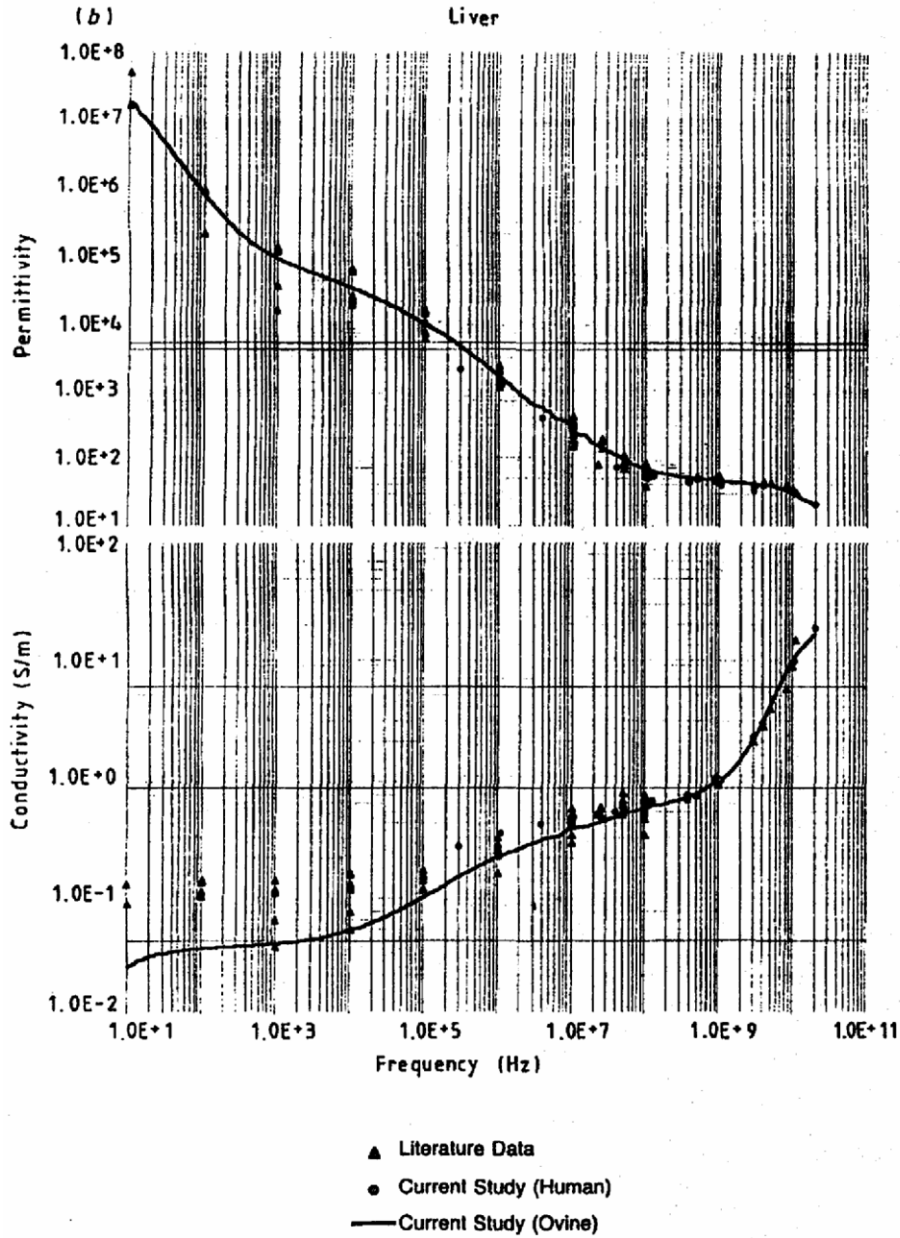


Figure 5. (Continued)

sample throughout. The impedance and network analysers were connected to an Intel Pentium processor-based personal computer through a GPIB bus. The equipment and the measurement procedures were controlled by software written in LabView™, a Windows-based graphics programming system. A common graphic user interface allowed measurements to be performed on all three machines in quick succession.

Small samples of human material were measured only in the frequency range above 1 MHz on the two network analysers. Examples of such measurements are given in figure 3(a)–(d).

5.2. Comparison between species and between measurements *in vivo* and *in vitro*

The differences in the dielectric properties between animal and human species are not systematic. The variation in tissue properties within a species may well exceed variations between species. Example of comparative measurements are given in figures 4(a)–(d). This result reinforces conclusions from other studies reported by Stuchly and Stuchly (1990). In figure 4(a) data for human tongue *in vivo* are compared to measurements *in vitro* on an autopsy sample. Data for samples of animal origin are not significantly different except at the low-frequency end, where the conductivity is higher for a longitudinal section. Figure 4(b) shows a wide spread of data for adipose tissue of human and animal origin. Closer inspection of the data shows that there are two limiting values corresponding to pure fatty tissue of low water content and little infiltration with blood, in contrast to the data corresponding to tissue of higher water content and more blood infiltration. Similar observations were made with respect to measurement on yellow bone marrow with high blood infiltration in the region closer to the bone in comparison to that in the centre. Figure 4(c) shows that the dielectric properties of cartilage are those of a high-water-content tissue, in agreement with reported values of 55–85% (ICRP 1992). Figure 4(d) shows data for cortical bone. The reported water content of this tissue is 12–15% (ICRP 1992).

5.3. Effect of relative field-cell orientation

The dielectric properties of muscle are known to be anisotropic (Epstein and Foster 1983). The data reported were obtained by measurement on the paravertebral muscle. The sample was measured twice, first with a transverse section against the probe (figure 2(i)) and then it was cut along the muscle fibre and re-measured (figure 2(j)). In view of the radial nature of the fringing field of the co-axial probe, these measurements do not represent the true limits of the dielectric properties with the field along and across the fibre. They show, however, the effect of fibre direction and the parts of the spectrum influenced by it.

5.4. Comparison with literature data

Comparison between the experimental data presented in this paper and corresponding data from the literature shows good agreement. The experimental spectrum exhibits the same frequency-dependence and falls well within the range of values reported in the literature (figures 5(a) and (b)). Analysis of the data in this manner was extended to other tissue with similar conclusions (Gabriel et al 1996b).

6. Comments and conclusions

An experimental investigation of dielectric properties of tissues was undertaken using three experimental techniques with overlapping frequency coverage extending from 10 Hz to 20 GHz. It was shown that, for measurement on the low-frequency experimental set-up, electrode polarization errors affect the results below 1 kHz and become significant below 100 Hz in the case of tissue samples. Appropriate corrections were made for electrode polarization and for the lead inductance effect. The corrected data fall well within the values in the literature. The results presented serve to consolidate existing knowledge of the dielectric behaviour of tissue, in particular they provide data at frequencies below 10 kHz, where previous knowledge had been limited.

Acknowledgments

The authors wish to acknowledge Professor E H Grant for his help and encouragement. This project was supported by the USA Air Force under contract F49620-93-1-0561.

References

- Epstein B R and Foster K R 1983 Anisotropy in the dielectric properties of skeletal muscle *Med. Biol. Eng. Computing* **21** 51-5
- Gabriel C, Chan T Y A and Grant E H 1994 Admittance models for open ended coaxial probes and their place in dielectric spectroscopy *Phys. Med. Biol.* **39** 2183-200
- Gabriel C, Gabriel S and Corhout E 1996a The dielectric properties of biological tissues: I. Literature survey *Phys. Med. Biol.* **41** 2231-49
- Gabriel C and Grant E H 1989 Dielectric sensors for industrial microwave measurements and control *Microwellen HF Mag.* **15** 643-5
- Gabriel S, Lau R W and Gabriel C 1996b The dielectric properties of biological tissues: III. Parametric models for the dielectric spectrum of tissues *Phys. Med. Biol.* **41** 2271-93
- International Commission on Radiological protection (ICRP) 1992 *Report of the Task Group on Reference Man* (Oxford: Pergamon)
- Kraszewski A, Stuchly S S, Stuchly M A and Smith A M 1982 *In vivo* and *in vitro* dielectric properties on animal tissues at radio frequencies *Bioelectromagnetics* **3** 421-32
- Schwan H P 1992 Linear and nonlinear electrode polarisation and biological materials *Ann. Biomed. Eng.* **20** 269-88
- Stuchly M A and Stuchly S S 1990 Electrical properties of biological substances *Biological Effects and Medical Applications of Electromagnetic Energy* ed O P Gandhi (New Jersey: Prentice-Hall)

The dielectric properties of biological tissues: III. Parametric models for the dielectric spectrum of tissues

S Gabriel†, R W Lau and C Gabriel

Physics Department, King's College, Strand, London WC2R 2LS, UK

Received 2 April 1996

Abstract. A parametric model was developed to describe the variation of dielectric properties of tissues as a function of frequency. The experimental spectrum from 10 Hz to 100 GHz was modelled with four dispersion regions. The development of the model was based on recently acquired data, complemented by data surveyed from the literature. The purpose is to enable the prediction of dielectric data that are in line with those contained in the vast body of literature on the subject. The analysis was carried out on a Microsoft Excel spreadsheet. Parameters are given for 17 tissue types.

1. Introduction

The dielectric properties of tissues have been characterized experimentally in the frequency range 10 Hz to 20 GHz (Gabriel *et al* 1996b). The data were shown to fall well within the vast body of literature data from a recent literature review (Gabriel *et al* 1996a). The studies were instigated by the need for such information in electromagnetic dosimetry. Dosimetry problems involve the simulation of exposure situations and the calculation of internal fields within the body. Tackling such problems requires the use of numerical techniques to solve the appropriate Maxwell equations. To facilitate the incorporation of the dielectric data in such procedures, it is convenient to express their frequency dependence as parametric expressions to provide access to data at all frequencies of interest. Examples of such models have been reported by Foster *et al* (1979) for brain tissue and by Schepps and Foster (1980) for tumour tissue. The range of applicability of the models was limited by the data available to above 1 MHz. A similar, but more extensive analysis was carried out by Hurt (1985), who reviewed the data for muscle and described its dielectric behaviour from 10 Hz to 10 GHz in terms of five dispersion regions; the frequency dependence within each dispersion was expressed in terms of the well-known Debye model. Muscle, being one of the most widely reported tissues, was a good candidate for such an analysis.

The availability of new dielectric data over a wide frequency range enabled us to extend the multidispersion model to other tissues. The analysis presented in this paper is based on the previously reported experimental data, complemented by the data surveyed from the literature. The spectrum from 10 Hz to 100 GHz was modelled to four dispersion regions. The frequency dependence within each region was expressed as a Cole–Cole term. Results for high and low water-content tissues are reported to illustrate the analysis. In practice, the model can be used at all frequencies in the specified range.

† Present address: Department of Chemistry, Imperial College of Science, Technology and Medicine, South Kensington, London SW7 2AY, UK.

When applied to a subsection of the data, over the frequency range of a well characterized dispersion region, such an analysis can lead to insights into the relationship between dielectric and molecular parameters of biological materials. An example is given of a comparative study of tissue water as characterized by the dielectric parameters.

2. Model for the dielectric spectrum of a tissue

The main features of the dielectric spectrum of tissues are well known and have been reviewed and reported by Foster and Schwan (1989), to name one of the more comprehensive articles on this matter. The dielectric spectrum of a tissue is characterized by three main relaxation regions α , β and γ at low, medium and high frequencies, and other minor dispersions such as the often reported δ dispersion. In its simplest form, each of these relaxation regions is the manifestation of a polarization mechanism characterized by a single time constant, τ which, to a first order approximation, gives the following expression for the complex relative permittivity ($\hat{\epsilon}$) as a function of angular frequency (ω):

$$\hat{\epsilon} = \epsilon_{\infty} + \frac{\epsilon_s - \epsilon_{\infty}}{1 + j\omega\tau} \quad (1)$$

This is the well-known Debye expression in which ϵ_{∞} is the permittivity at field frequencies where $\omega\tau \gg 1$, ϵ_s the permittivity at $\omega\tau \ll 1$, and $j^2 = -1$. The magnitude of the dispersion is described as $\Delta\epsilon = \epsilon_s - \epsilon_{\infty}$.

Hurt (1985) modelled the dielectric spectrum of muscle to the summation of five Debye dispersions in addition to a conductivity term in which σ_i is the static ionic conductivity and ϵ_0 is the permittivity of free space:

$$\hat{\epsilon}(\omega) = \epsilon_{\infty} + \sum_{n=1}^5 \frac{\Delta\epsilon_n}{1 + j\omega\tau_n} + \frac{\sigma_i}{j\omega\epsilon_0} \quad (2)$$

However, the complexity of both the structure and composition of biological material is such that each dispersion region may be broadened by multiple contributions to it. The broadening of the dispersion could be empirically accounted for by introducing a distribution parameter, thus giving an alternative to the Debye equation known as the Cole-Cole equation

$$\hat{\epsilon}(\omega) = \epsilon_{\infty} + \frac{\Delta\epsilon}{1 + (j\omega\tau)^{(1-\alpha)}} \quad (3)$$

where the distribution parameter, α , is a measure of the broadening of the dispersion. The spectrum of a tissue may therefore be more appropriately described in terms of multiple Cole-Cole dispersion

$$\hat{\epsilon}(\omega) = \epsilon_{\infty} + \sum_n \frac{\Delta\epsilon_n}{1 + (j\omega\tau_n)^{(1-\alpha_n)}} + \frac{\sigma_i}{j\omega\epsilon_0} \quad (4)$$

which, with a choice of parameters appropriate to each tissue, can be used to predict the dielectric behaviour over the desired frequency range.

3. Procedure to parametrize the data

We are now required to determine the parameters of equation (4) that will fit the dielectric data. Numerical least-squares minimization techniques are the most common approach to obtain the best estimate of the parameters and the confidence interval associated with them (Grant *et al* 1978). This procedure is not appropriate in the present situation for

several reasons. First, the data to be fitted span several orders of magnitude, creating a bias towards fitting the low frequency data and rendering the fit insensitive to the high frequency parameters. Moreover, the parameters of the model are intercorrelated to the extent that there is no unique solution. While these barriers are not insurmountable, a different approach was nonetheless sought.

The analysis was carried out using a Microsoft Excel spreadsheet. The data for each tissue were compiled in a workbook made up of several pages of data, calculations and graphical representations. The data sheet was configured to accept up to 22 sets of data, gathered from the literature (Gabriel *et al* 1996a) as well as experimental data from a recent study (Gabriel *et al* 1996b). The model was programmed into a sheet and, in conjunction with the collated data, a graphical representation was generated. The graphs produced displayed the full range of experimental and 'literature' data, and a representation of the fitting equation generated from the parameter list. The computer workstation used allowed the graphical representation to be displayed on a single screen while the parameter list, fitting function and other plotted data were displayed on further screens. This configuration allowed for continuous monitoring of the all the variables and their contribution in the various stages of the fitting process. A systematic procedure was then followed in which the main parameters of the model were fitted, going from high to low frequencies, keeping the α values at zero in the first instance. Successive refinements were then made in a similar manner but including all parameters. The value for ϵ_{∞} was fixed at 2.5 or 4 for low and high water-content tissues respectively. These values are consistent with the prevailing knowledge of aqueous mixture behaviour. Three main dispersions are evident in the spectrum extending from 10 Hz to 100 GHz, but a four Cole-Cole model provided more flexibility to achieve a better fit to the data, and was therefore adopted throughout the study.

A particular feature of the working graph is that each successive summation of the Cole-Cole model is plotted. This emphasizes the contribution of each dispersion to the final model and helps with the adjustment of the fitting parameters. The whole fitting process is visual and requires an understanding of the Cole-Cole function and an appreciation of the correlation between parameters. The fitting procedure is terminated when positive and negative changes to the parameters produce no visible difference. The resulting model represents a good fit to the data rather than a unique solution based on a mathematical argument.

4. Results

Figure 1(a)-(g) shows a graphical prediction of the model applied to 17 tissues together with the corresponding literature data. The model parameters used to generate the graphs in figure 1 are given in table 1.

The main purpose of this analysis is the prediction of dielectric data that are in line with those contained in the vast body of literature on the subject. It should, however, be noted that, in view of the nature of the model, the result obtained for each spectrum is not unique. Consequently, taken as a whole this model should not be used to correlate the dielectric parameters to the structure and composition of the various tissues. This can be done by examining, in a comparative manner, parts of the spectrum and the underlying mechanism responsible for it.

For example, at frequencies in excess of a few hundred MHz, the dipolar orientation of the water molecules is the dominant polarization mechanism. The frequency dependence of

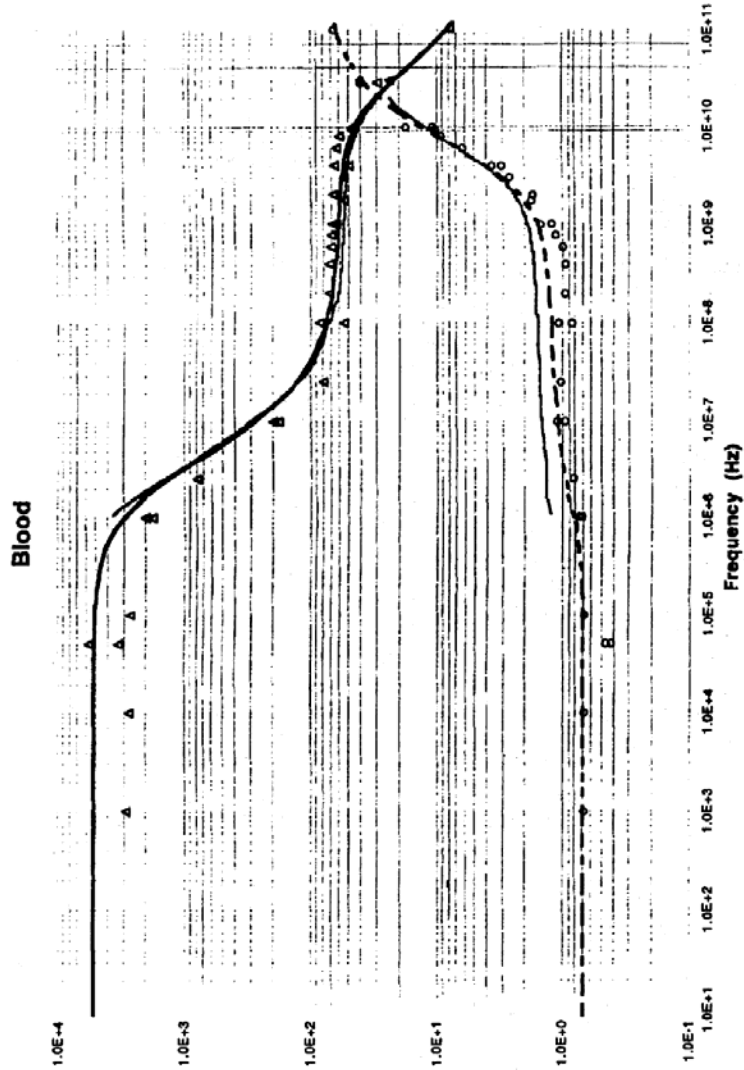


Figure 1. Permittivity and conductivity of tissues: prediction of the model (black filled and dotted curves), experimental data at 37°C (grey filled and dotted curves) and data from the literature (triangles and circles). (ϵ) Blood.

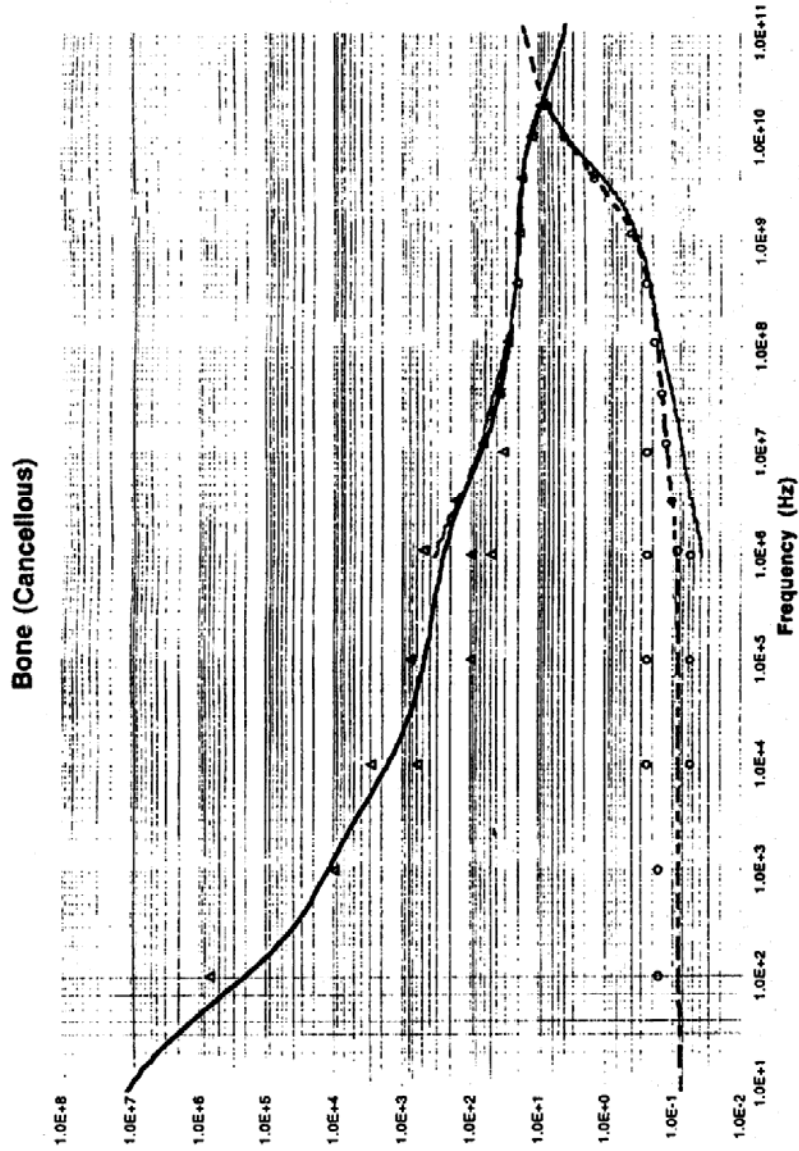


Figure 1. (b) Bone (cancellous).

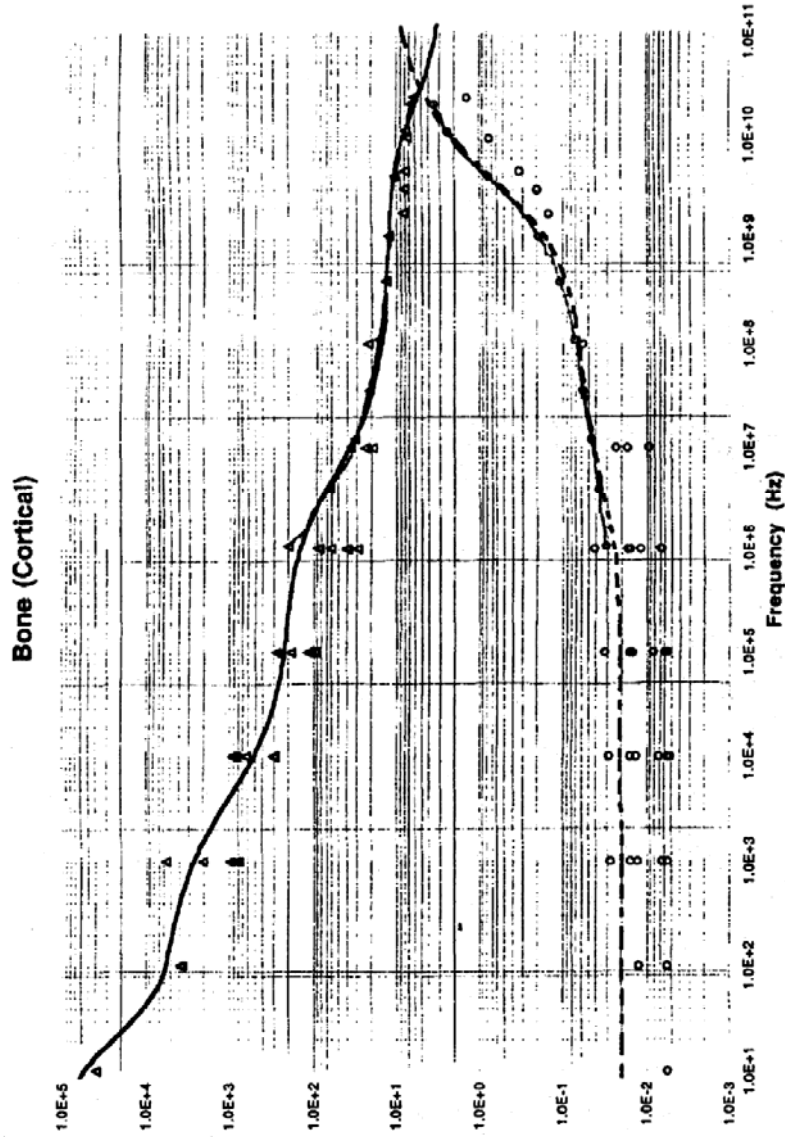


Figure 1. (c) Bone (cortical).

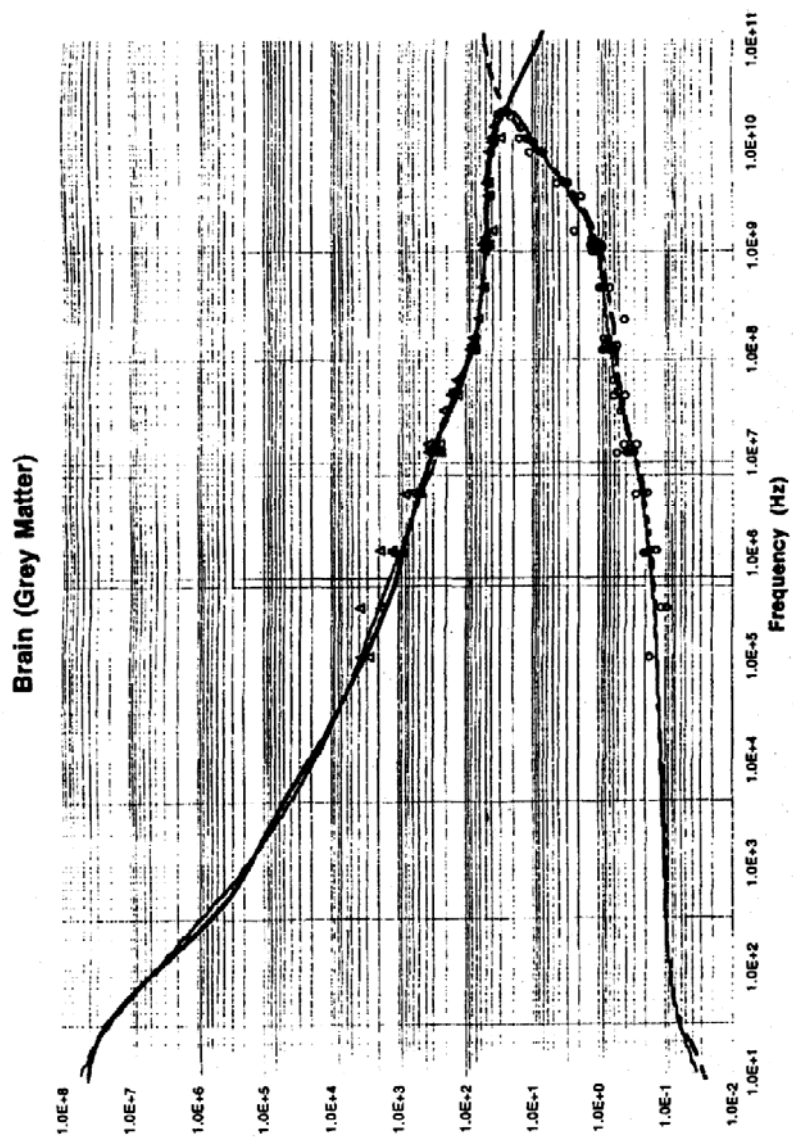


Figure 1. (d) Brain (grey matter).

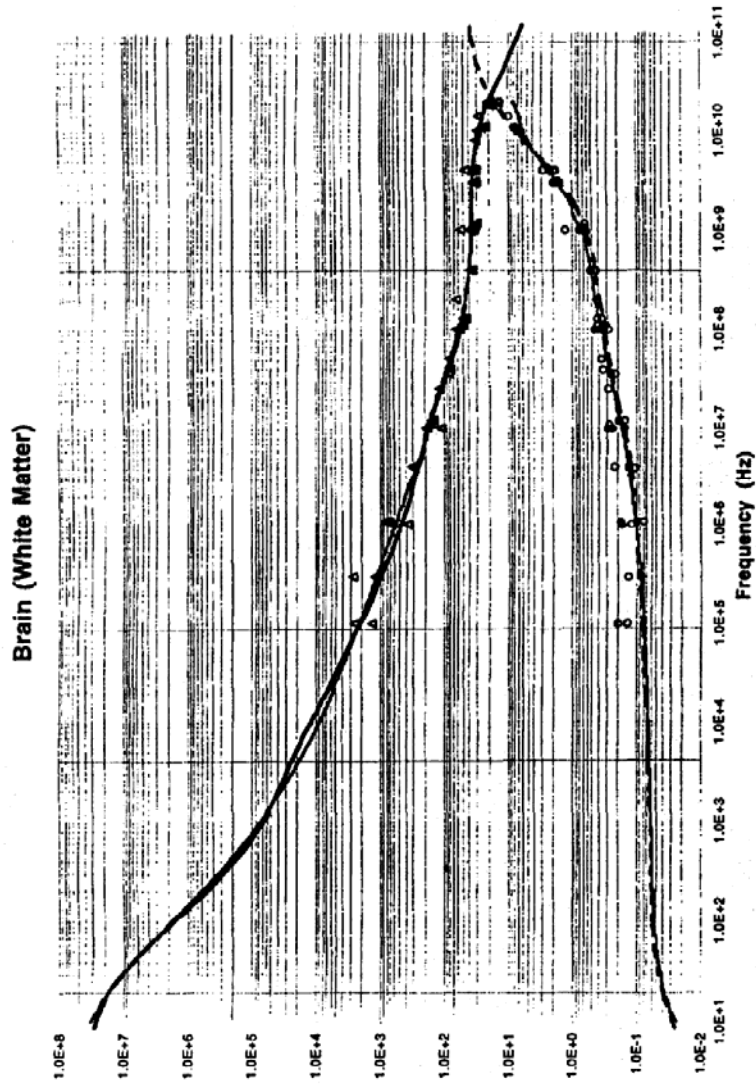


Figure 1. (e) Brain (white matter).

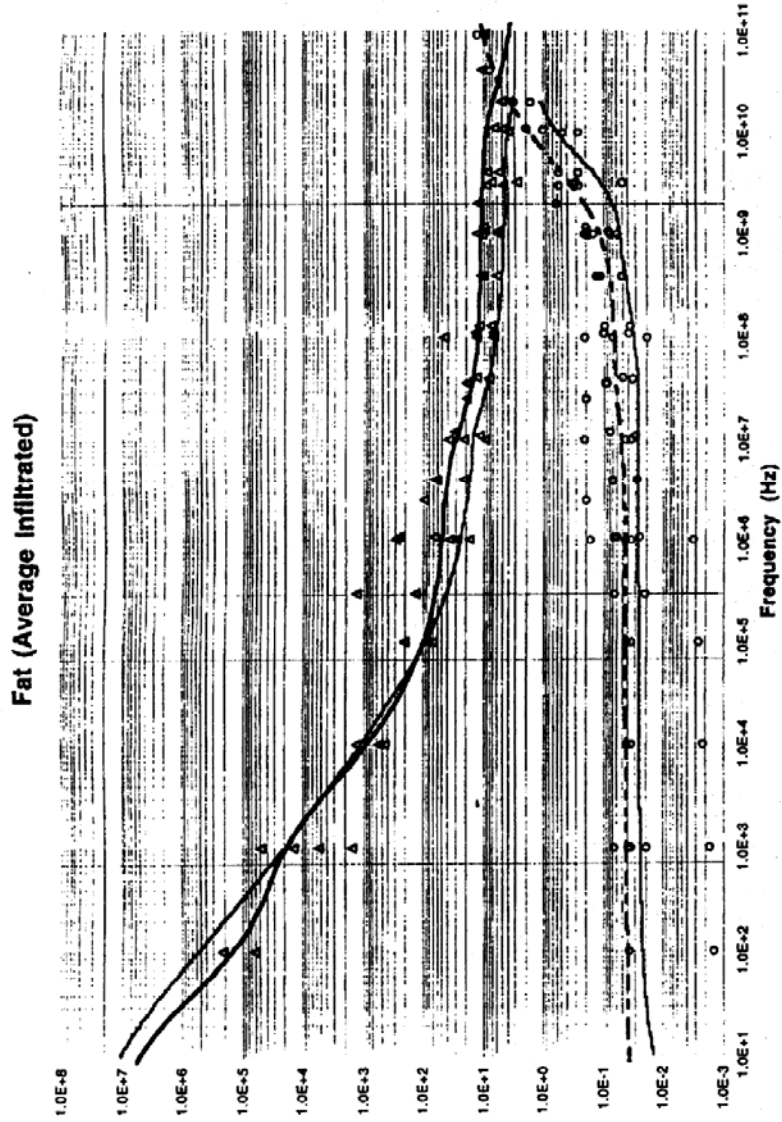


Figure 1. (*f*) Fat (unfiltrated).

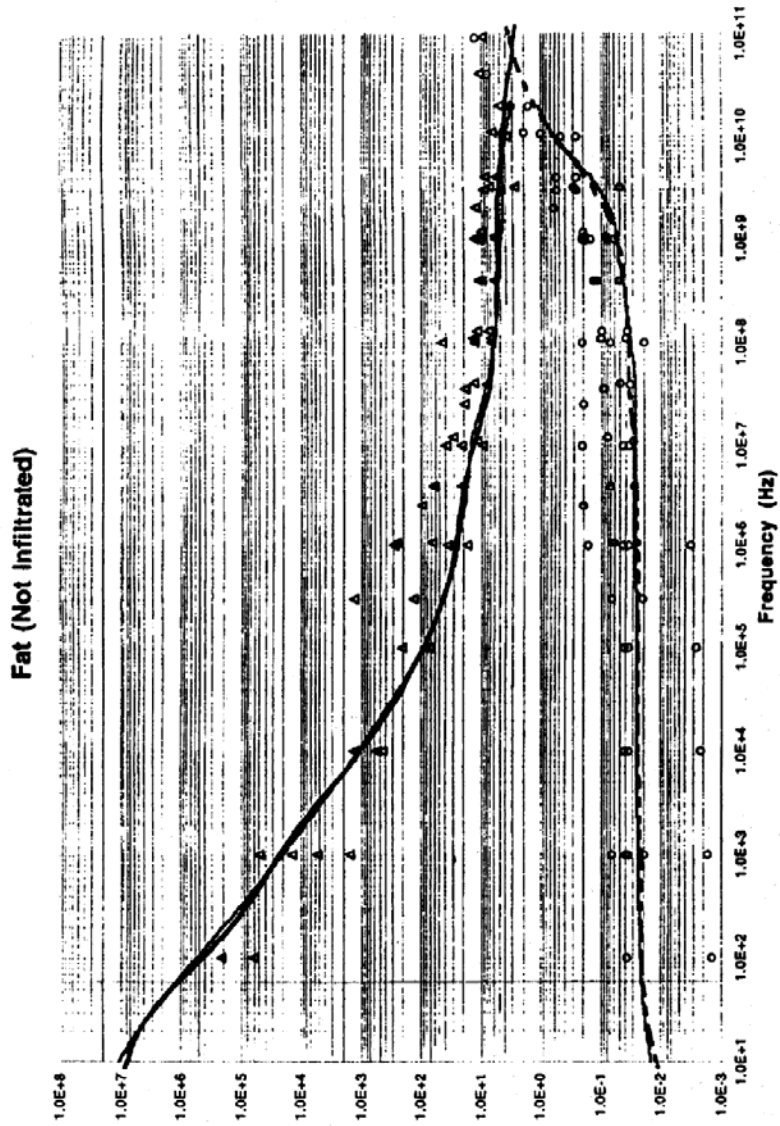


Figure 1. (g) Fat (not infiltrated).

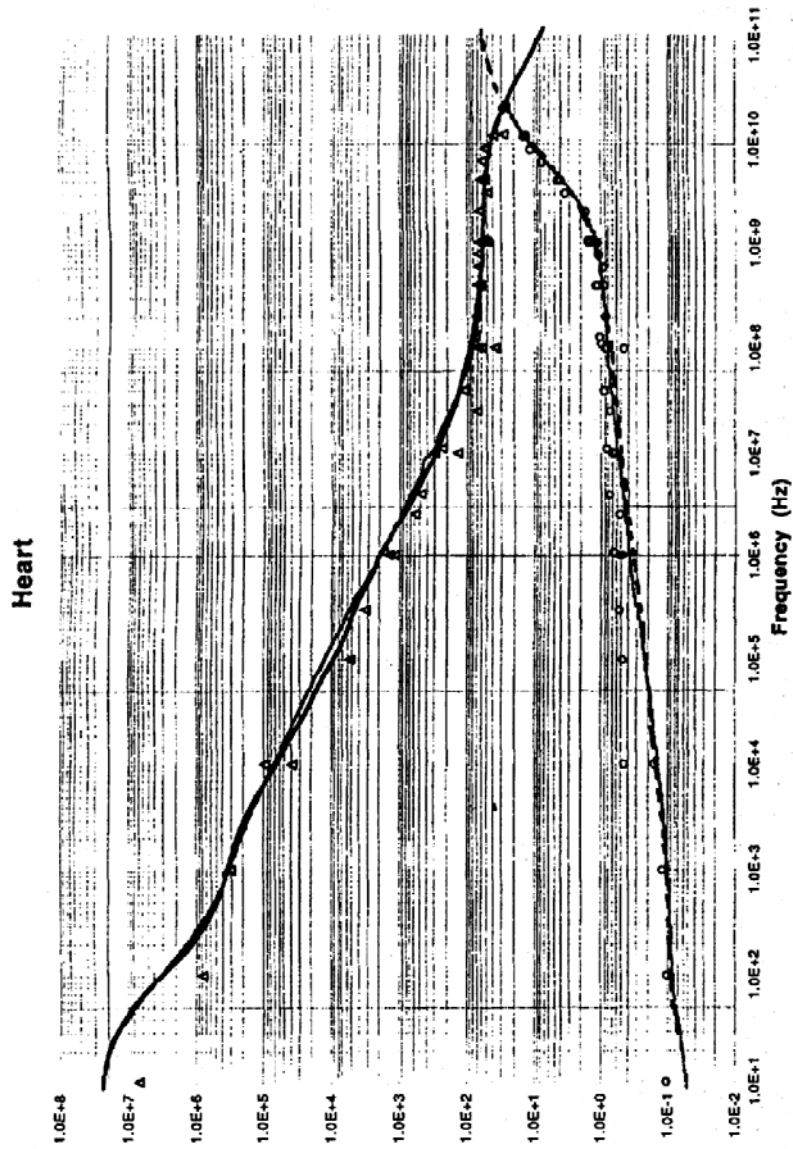


Figure 1. (A) Heart.

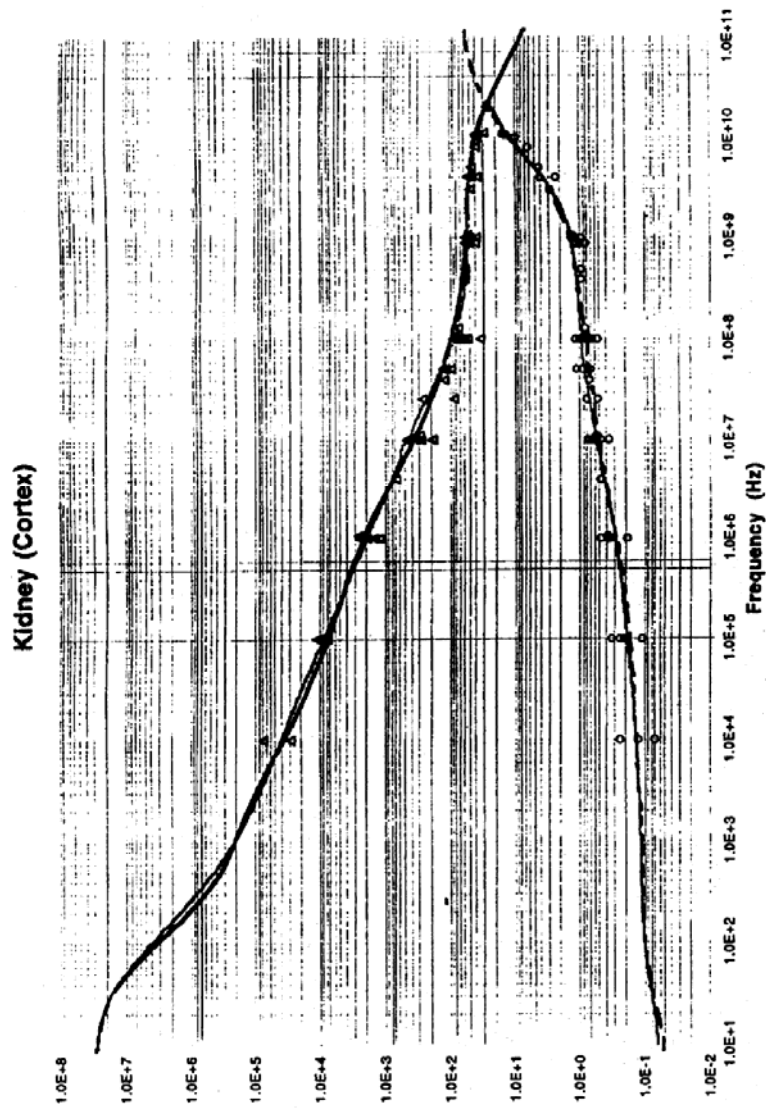


Figure 1. (f) Kidney (cortex).

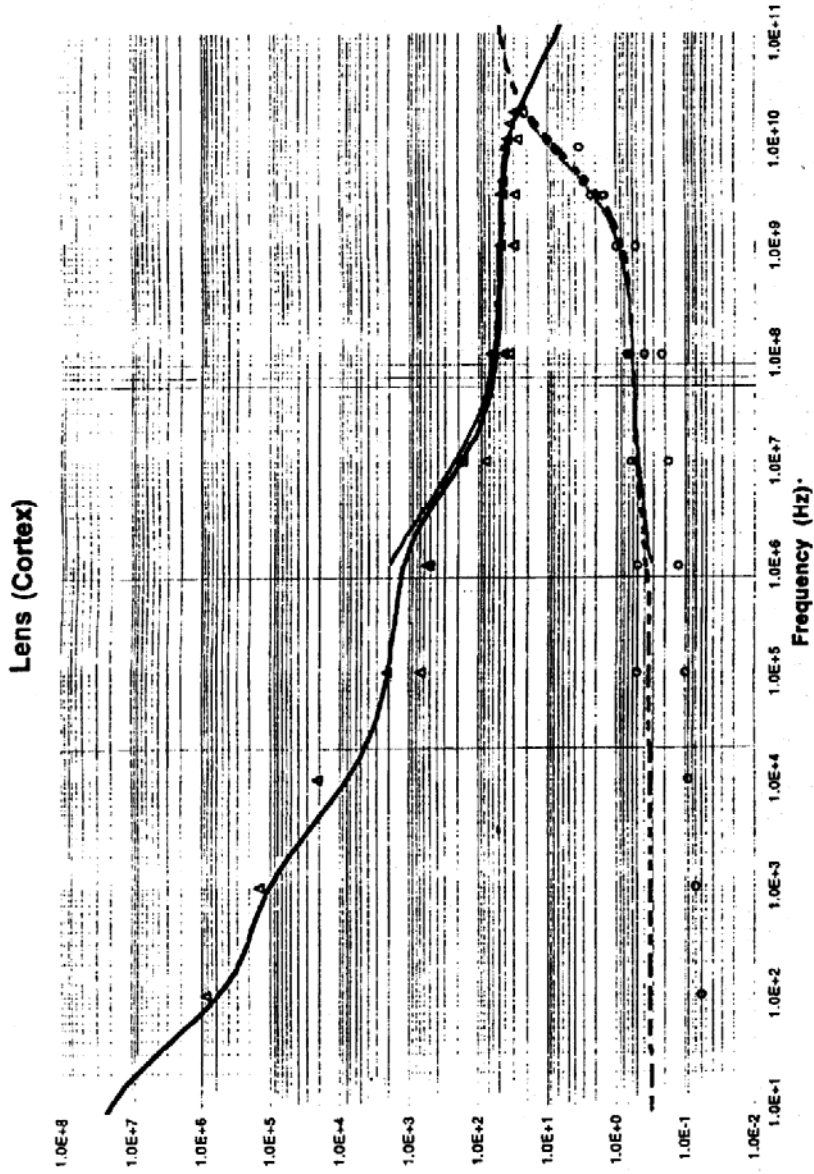


Figure 1. (j) Lens (cortex).

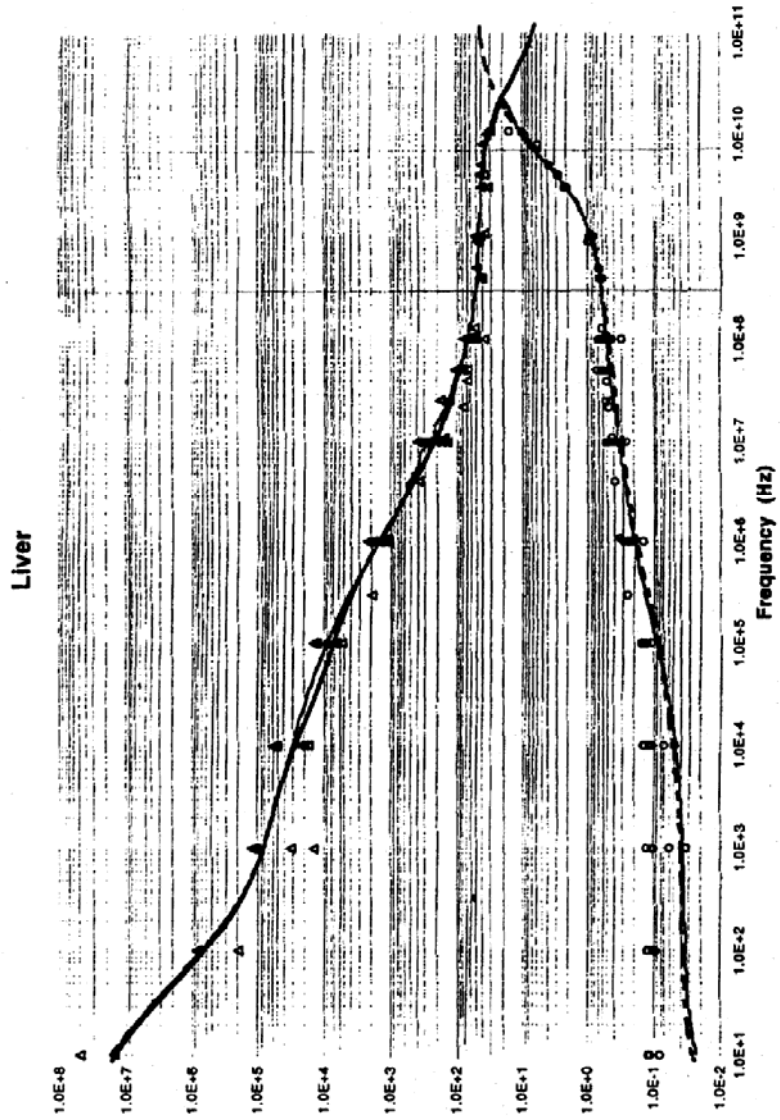


Figure 1. (t) Liver.

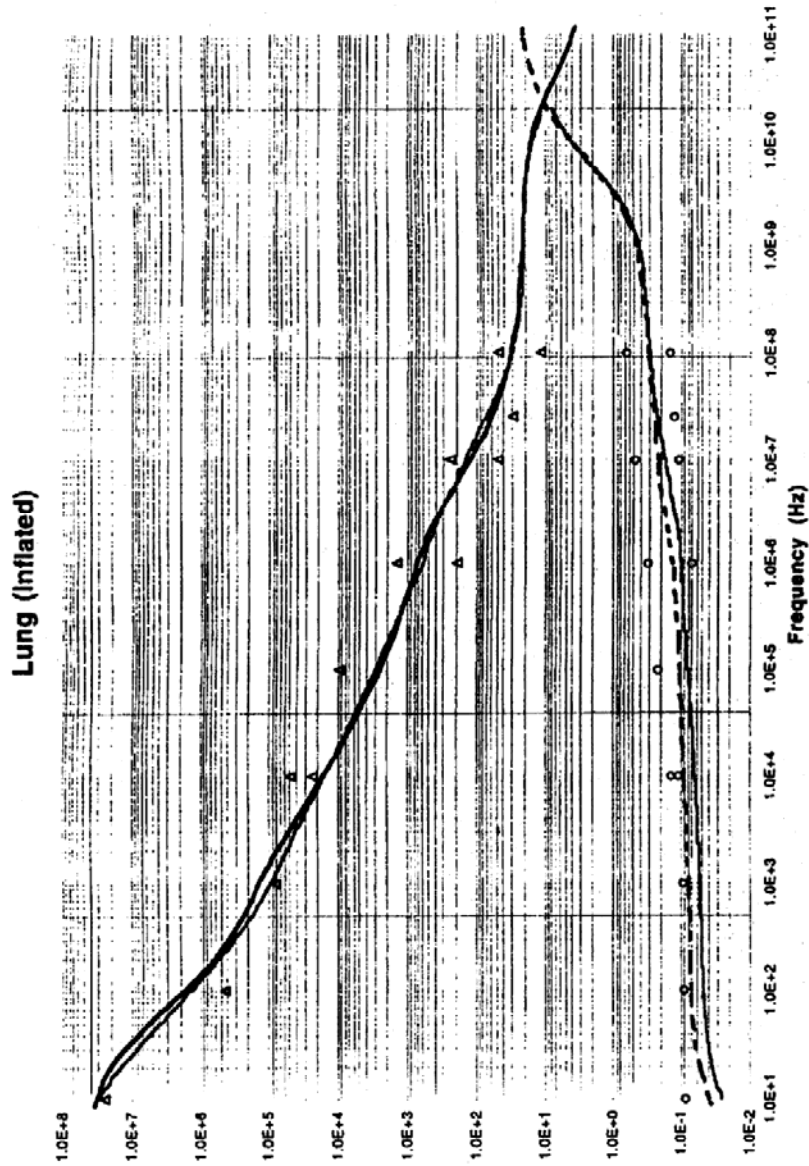


Figure 1. (O) Lung (inflated).

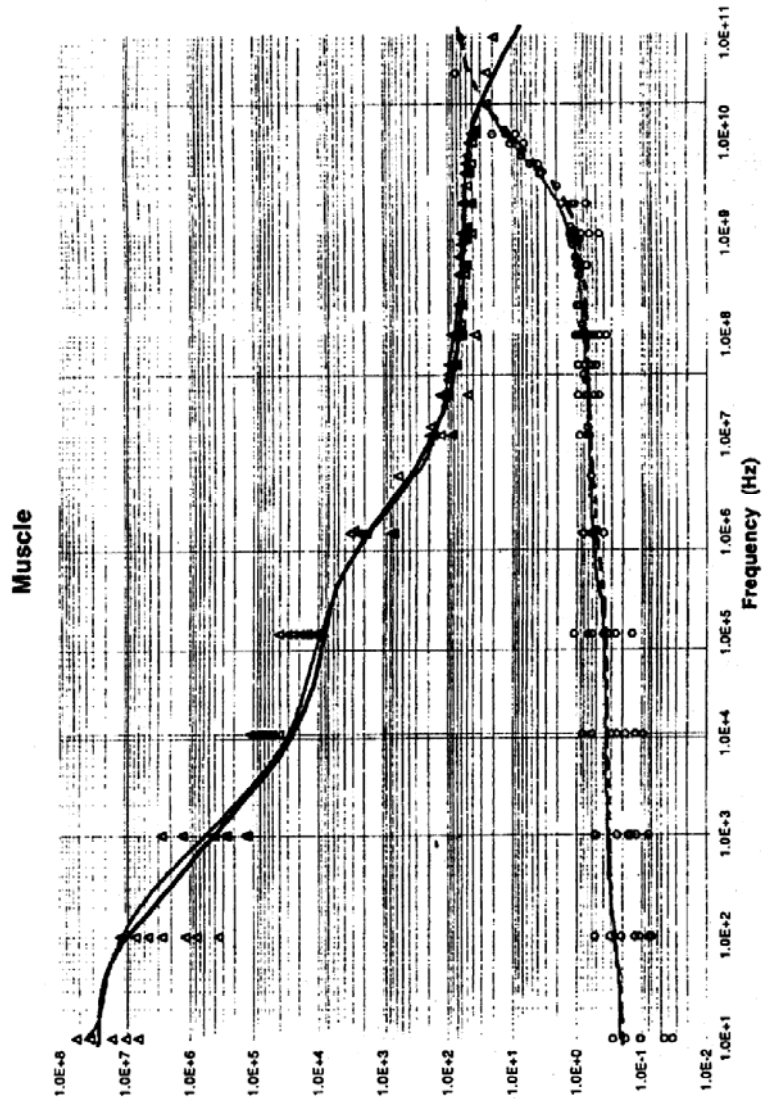


Figure 1. (m) Muscle.

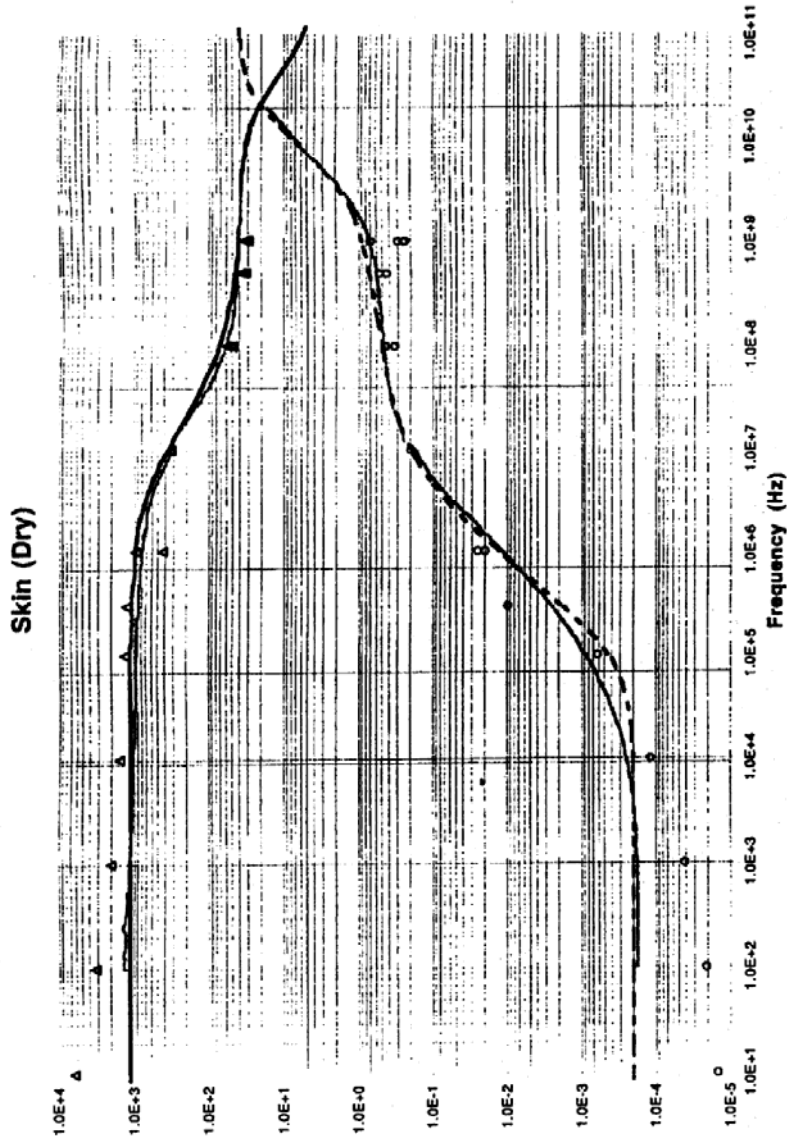


Figure 1. (ϵ') Skin (dry).

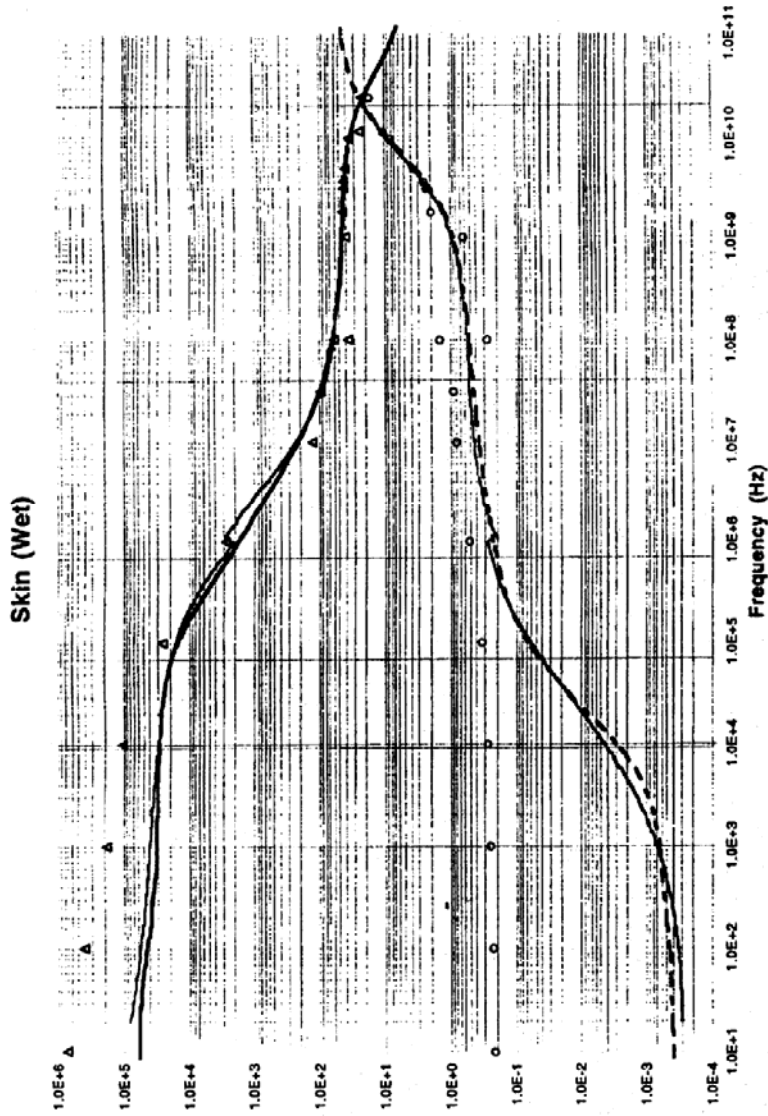


Figure 1. (o) Skin (wet).

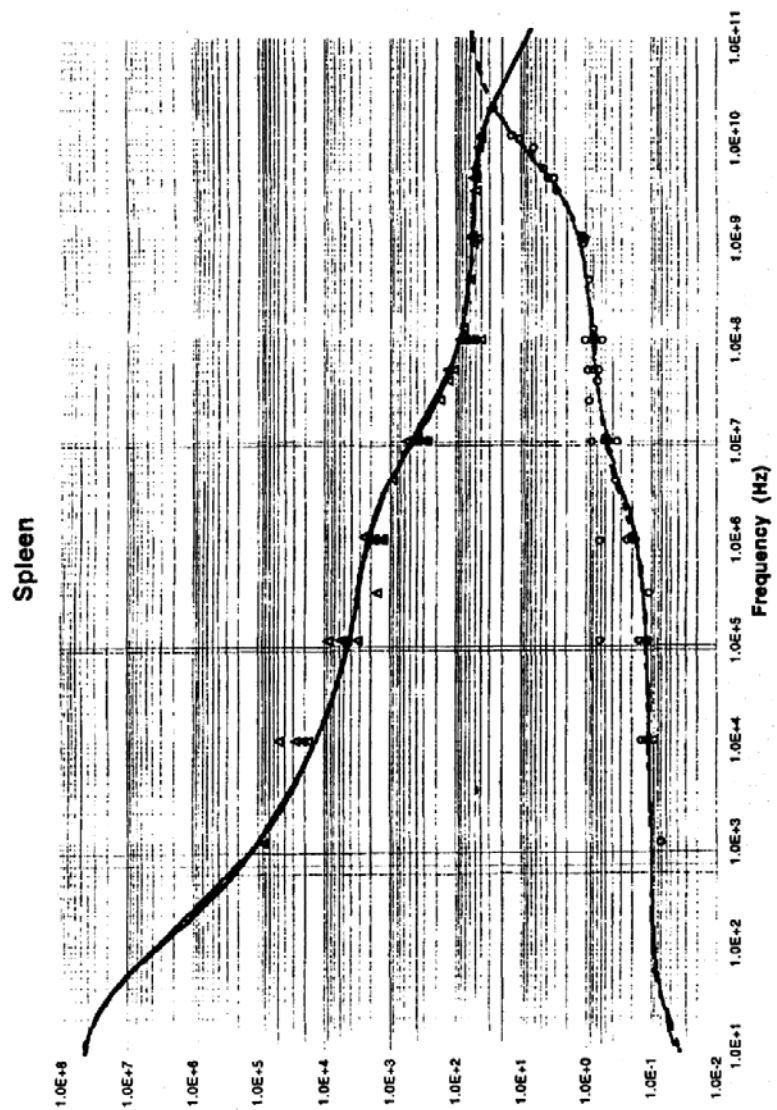


Figure 1. (p) Spleen.

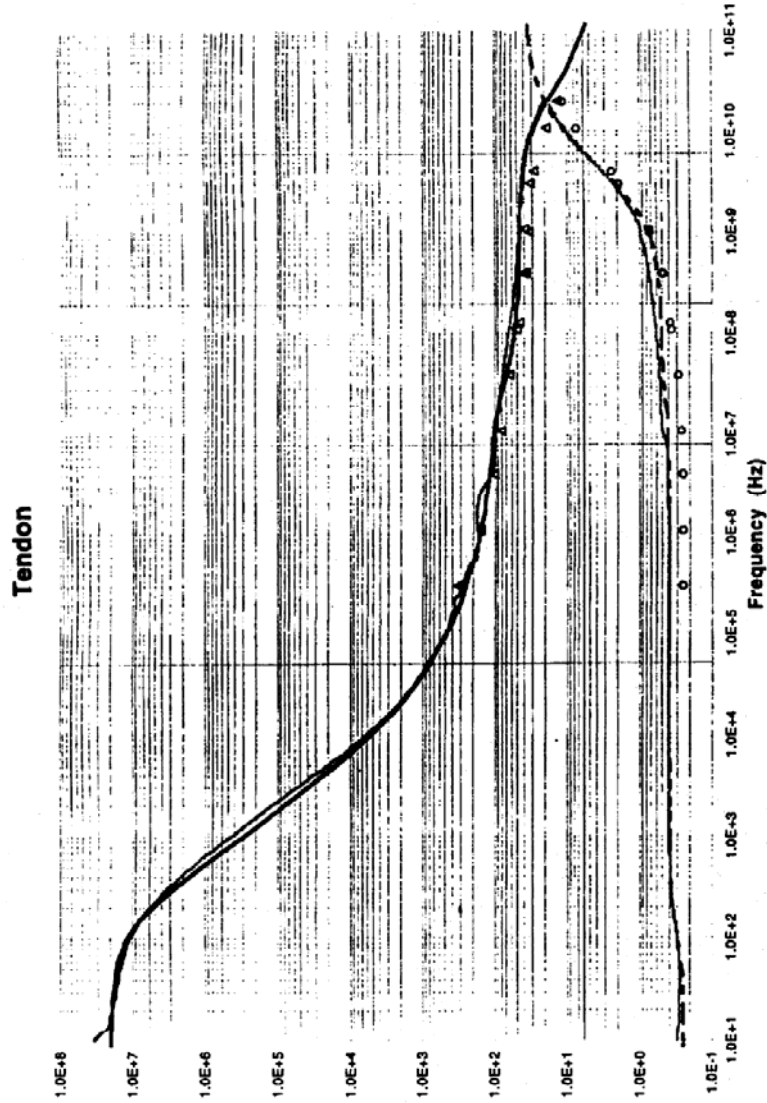


Figure 1. (g) Tendon.

Table 1. Parameters of equation (4) used to predict the dielectric properties of tissues in figures 1(a)-(g).

Tissue type	ϵ_{∞}	$\Delta\epsilon_1$	τ_1 (ps)	σ_1	$\Delta\epsilon_2$	τ_2 (ns)	σ_2	$\Delta\epsilon_3$	τ_3 (μ s)	σ_3	$\Delta\epsilon_4$	τ_4 (ms)	σ_4	σ
Blood	4.0	56.0	8.38	0.10	5200	132.63	0.10	0.0	159.15	0.20	0.0	15.915	0.00	0.7000
Bone (cancellous)	2.5	18.0	13.26	0.22	300	79.58	0.25	2.0×10^4	159.15	0.20	2.0×10^7	15.915	0.00	0.0700
Bone (cortical)	2.5	10.0	13.26	0.20	180	79.58	0.20	5.0×10^3	159.15	0.20	1.0×10^5	15.915	0.00	0.0200
Brain (grey matter)	4.0	45.0	7.96	0.10	400	15.92	0.15	2.0×10^5	106.10	0.22	4.5×10^7	5.305	0.00	0.0200
Brain (white matter)	4.0	32.0	7.96	0.10	100	7.96	0.10	4.0×10^4	53.05	0.30	3.5×10^7	7.958	0.02	0.0200
Fat (infiltrated)	2.5	9.0	7.96	0.20	35	15.92	0.10	3.3×10^4	159.15	0.05	1.0×10^7	15.915	0.01	0.0350
Fat (not infiltrated)	2.5	3.0	7.96	0.20	15	15.92	0.10	3.3×10^4	159.15	0.05	1.0×10^7	7.958	0.01	0.0100
Heart	4.0	50.0	7.96	0.10	1200	159.15	0.05	4.5×10^5	72.34	0.22	2.5×10^7	4.547	0.00	0.0500
Kidney	4.0	47.0	7.96	0.10	3500	198.94	0.22	2.5×10^5	79.58	0.22	3.0×10^7	4.547	0.00	0.0500
Lens cortex	4.0	42.0	7.96	0.10	1500	79.58	0.10	2.0×10^5	159.15	0.10	4.0×10^7	15.915	0.00	0.3000
Liver	4.0	39.0	8.84	0.10	6000	530.52	0.20	5.0×10^4	22.74	0.20	3.0×10^7	15.915	0.05	0.0200
Lung (inflated)	2.5	18.0	7.96	0.10	500	63.66	0.10	2.5×10^5	159.15	0.20	4.0×10^7	7.958	0.00	0.0300
Muscle	4.0	50.0	7.23	0.10	7000	353.68	0.10	1.2×10^6	318.31	0.10	2.5×10^7	2.274	0.00	0.2000
Skin (dry)	4.0	32.0	7.23	0.00	1100	32.48	0.20	0.0			0.0			0.0002
Skin (wet)	4.0	39.0	7.96	0.10	280	79.58	0.00	3.0×10^4	1.59	0.16	3.0×10^4	1.592	0.20	0.0004
Spleen	4.0	48.0	7.96	0.10	2500	63.66	0.15	2.0×10^5	265.26	0.25	5.0×10^7	6.366	0.00	0.0300
Tendon	4.0	42.0	12.24	0.10	60	6.37	0.10	6.0×10^4	318.31	0.22	2.0×10^7	1.326	0.00	0.2500

the complex permittivity may be expressed as

$$\hat{\epsilon}(\omega) = \epsilon_{\infty} + \frac{\epsilon_s - \epsilon_{\infty}}{1 + (j\omega\tau)^{1-\alpha}} + \frac{\sigma}{j\omega\epsilon_0} \quad (5)$$

All the parameters are as in equation (3), and σ is the conductivity due to ionic drift and the lower frequency polarization mechanisms. When the high frequency parts of the spectrum are fitted to (5) using a least-squares minimization procedure, the dispersion parameters (table 2) may be used to gain an insight into the dielectric response of tissue water. The analysis was applied in the frequency range above 400 MHz to reflect the response of all tissue water. The water content of the tissues considered ranged from > 95% for vitreous humour and > 85% for retina, to < 20% for cortical bone.

Table 2. Dielectric parameters of water dispersion in tissues obtained by analysis of the experimental results at 37 °C. The Δ terms correspond to the 95% confidence interval.

Tissue	ϵ_s	$\Delta\epsilon_s$	τ (ps)	$\Delta\tau$ (ps)	α	$\Delta\alpha$	σ (S m ⁻¹)	$\Delta\sigma$ (S m ⁻¹)
Bone (cortex)	14.9	0.16	13.8	0.48	0.26	0.01	0.092	0.005
Bone (section)	22.1	0.17	14.4	0.33	0.22	0.01	0.208	0.005
Cartilage	43.6	0.63	12.8	0.55	0.27	0.02	0.58	0.02
Cornea	53.0	0.45	8.72	0.17	0.13	0.01	1.05	0.02
Lens (cortex)	52.1	0.32	9.18	0.16	0.11	0.01	0.72	0.01
Lens (nucleus)	38.1	0.26	11.3	0.22	0.20	0.01	0.33	0.01
Retina	67.3	0.33	7.25	0.08	0.05	0.01	1.42	0.02
Brain (grey)	55.5	0.50	7.76	0.15	0.12	0.02	1.03	0.02
Brain (white)	37.0	0.29	8.04	0.21	0.24	0.01	0.47	0.01
Cerebellum	50.2	0.41	8.52	0.21	0.09	0.02	0.89	0.02
Dura	49.2	0.46	9.63	0.26	0.14	0.02	0.77	0.02
Brain stem	34.6	0.26	8.45	0.21	0.20	0.01	0.47	0.01
Tongue (<i>in vivo</i>)	57.7	0.43	9.12	0.20	0.08	0.01	0.63	0.02
Aqueous humour	74.2	0.30	6.81	0.08	0.01	0.01	1.83	0.01
Water	74.1		6.2		0.0		> 0.0001	

The correlation between ϵ_s and tissue water content is an obvious and expected result. The value of the distribution parameter (α) is significant for most tissues and negligible for body fluids (as exemplified by aqueous humour). The mean relaxation time (τ) is generally longer than the value for water, indicating a restriction in the rotational ability of at least some of the tissue water molecules due to the organic environment. This effect is not manifested in body fluids in view of their low organic content (table 2). The lengthening of the relaxation time for water in biological material is a well studied effect; it is common to most organic solutes and is known to increase with solute concentration (Grant *et al* 1978, Bateman *et al* 1990). The effect has also previously been observed in tissues (Gabriel *et al* 1983).

5. Comments and conclusions

A model simulating four Cole–Cole type dispersions has been used to describe the frequency dependence of the dielectric properties in the frequency range from Hz to GHz. The predictions of the model can be used with confidence for frequencies above 1 MHz. At lower frequencies, where the literature values are scarce and have larger than average uncertainties, the model should be used with caution in the knowledge that it provides a

'best estimate' based on present knowledge. It is important to be aware of the limitations of the model—particularly where there are no data to support its predictions.

Acknowledgments

The authors wish to acknowledge Professor E H Grant for his help and encouragement. This project was supported by the US Air Force under contract F49620-93-1-0561.

References

- Bateman J B, Gabriel C and Grant E H 1990 Permittivity at 70 GHz of water in aqueous solutions of some amino acids and related compounds *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 2* **86** 3577–83
- Foster K R, Schepps J L, Stoy R D and Schwan H P 1979 Dielectric properties of brain tissue between 0.01 and 10 GHz *Phys. Med. Biol.* **24** 1177–87
- Foster K R and Schwan H P 1989 Dielectric properties of tissues and biological materials: A critical review *Crit. Rev. Biomed. Eng.* **17** 25–104
- Gabriel C, Gabriel S and Corthout E 1996a The dielectric properties of biological tissues: I. Literature survey *Phys. Med. Biol.* **41** 2231–49
- Gabriel C, Sheppard R J and Grant E H 1983 Dielectric properties of ocular tissues at 37°C *Phys. Med. Biol.* **28** 43–9
- Gabriel S, Lau R W and Gabriel C 1996b The dielectric properties of biological tissues: II. Measurement in the frequency range 10 Hz to 20 GHz *Phys. Med. Biol.* **41** 2251–69
- Grant E H, Sheppard R J and South G P 1978 *Dielectric Behaviour of Biological Molecules in Solution* (Oxford: Clarendon)
- Hurt W D 1985 Multiterm Debye dispersion relations for permittivity of muscle *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **32** 60–4
- Schepps J L and Foster K R 1980 The UHF and microwave dielectric properties of normal and tumour tissues: variation in dielectric properties with tissue water content *Phys. Med. Biol.* **25** 1149–59

Modelling the electrical properties of bladder tissue—quantifying impedance changes due to inflammation and oedema

D C Walker¹, R H Smallwood¹, A Keshtar^{2,5}, B A Wilkinson³,
F C Hamdy³ and J A Lee⁴

¹ Department of Computer Science, University of Sheffield, Regent Court, 211 Portobello Street, Sheffield, S1 4DP, UK

² Department of Medical Physics and Clinical Engineering, University of Sheffield, Floor I, Royal Hallamshire Hospital, Glossop Road, Sheffield, S10 2JF, UK

³ Department of Urology, University of Sheffield, Floor I, Royal Hallamshire Hospital, Glossop Road, Sheffield, S10 2JF, UK

⁴ Department of Histopathology, Rotherham General Hospital, Moorgate Road, Rotherham, S60 2UD, UK

E-mail: d.c.walker@sheffield.ac.uk

Received 3 December 2004, accepted for publication 4 February 2005

Published 4 March 2005

Online at stacks.iop.org/PM/26/251

Abstract

Electrical impedance spectroscopy has been developed as a potential method for the diagnosis of carcinoma in epithelial tissues. An understanding of the influence of structural changes in the tissue on the properties measured using this technique is essential for interpreting measured data and optimization of probe design. In contrast to other tissue types, carcinoma *in situ* of the bladder gives rise to an increase in electrical impedance over the kHz–MHz frequency range in comparison to normal tissue. Finite element models of the urothelium and the underlying superficial lamina propria have been constructed and solved in order to ascertain the influence of structural changes associated with malignancy, oedema and inflammation on the measured electrical properties of the tissue. Sensitivity analysis of results from a composite tissue model suggests that the increase in lymphocyte density in the lamina propria associated with an inflammatory response to the infiltration of urine into the tissue may explain these unusual electrical properties.

Keywords: finite element modelling, electrical impedance spectroscopy, bladder, carcinoma *in situ*

(Some figures in this article are in colour only in the electronic version)

⁵ Present address: Medical Physics Department, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

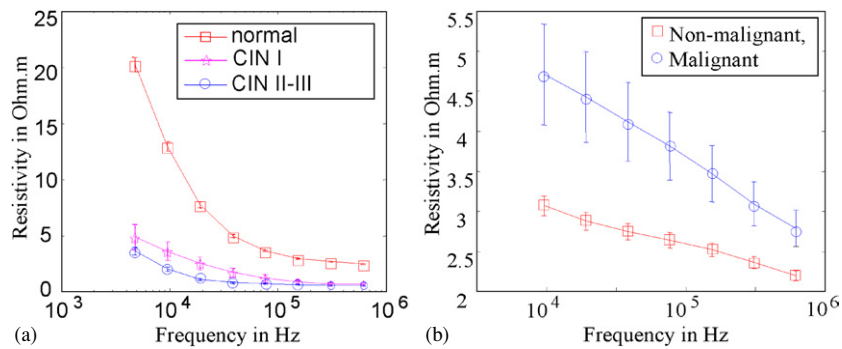


Figure 1. Measured transfer impedance spectra for (a) cervix and (b) bladder. Error bars in (a) represent 95% percentile range and (b) 1 standard error of the mean.

1. Introduction

Electrical impedance spectroscopy (EIS) is a non-invasive technique that has recently been developed for the diagnosis of pre-malignant changes in various epithelial tissues, including the squamous epithelium of the cervix, known as cervical intraepithelial neoplasia (CIN) (Brown *et al* 2000), changes associated with Barrett's oesophagus (Gonzalez-Correa *et al* 1999), and more recently assessed for its ability to detect carcinoma *in situ* (CIS) in the bladder (Smallwood *et al* 2002, Wilkinson *et al* 2002). The technique uses an alternating electrical current in the kHz–MHz range, which is driven between two adjacent electrodes mounted on the tip of a pencil or endoscopic probe. The electrical potential is recorded between a second electrode pair and the transfer impedance is calculated, giving rise to a characteristic impedance spectrum for that particular tissue structure.

The electrical properties of tissues in the radio-frequency range are determined by the electrical properties of cellular components and the dimensions, internal structure and arrangements of the constituent cells. Hence, tissues with different cellular structures, including those associated with various tissue pathologies, will give rise to characteristic impedance spectra. In the case of pre-cancerous changes in squamous or transitional epithelia, structural changes include loss of the layer of flattened cells close to the surface and an increase in the volume of extracellular space (Feldman *et al* 1984, White and Gohari 1984).

Analysis of electrical impedance data measured from the cervix has suggested that the progression of CIN is characterized by a reduction in the low-frequency impedance, R , and an increase in the characteristic frequency, f_c (Brown *et al* 2000), as shown in figure 1(a). The overall tendency for the electrical resistance to decrease with malignancy has been reported for several other tissues (Foster 1989), and in particular, a reduction in the low-frequency impedance, R , has been measured using EIS for dysplasia in the oesophagus.

Modelling of the cervical epithelial changes associated with CIN has suggested that the reduction in the low-frequency electrical impedance associated with pre-cancerous development in the cervix can be attributed to the loss of cellular cohesion, or increase in extracellular volume (Walker 2001). In normal epithelial tissue, tight junctions at the tissue surface effectively confine low-frequency current to a thin layer of surface mucus, whereas at higher frequencies, current penetrates the tissue surface to flow throughout the epithelium and the underlying, relatively high conductivity connective tissue, or stroma, thus giving rise to the characteristic dispersion. The lack of tight junctions, and substantially enlarged extracellular spaces (ecs) associated with CIN allow penetration of current across the whole frequency

range, and hence a much smaller dispersion is observed. The magnitude and shape of the impedance response predicted by the model agree well with measurements made on cervical tissue *in vivo* (Walker *et al* 2002). However, as illustrated in figure 1(b), the opposite trend has been reported in the case of CIS in the bladder, where measurements on both *in vivo* and freshly excised tissue have revealed an increase in impedance across the frequency range for CIS, relative to normal tissue (Smallwood *et al* 2002, Wilkinson *et al* 2002). It has been postulated that this unusual behaviour may be related to the effects of tissue oedema and inflammation that accompany malignant changes in bladder tissue. The study presented here attempts to test this hypothesis using finite element modelling to predict the electrical properties associated with inflammatory changes in tissue structure.

2. Methods

2.1. Finite element modelling of the electrical properties of tissue

Computational modelling is a tool of growing importance in the fields of biology and medicine, providing a means of interrogating and increasing the understanding of the non-intuitive behaviour of complex systems across length scales that may span several orders of magnitude. In the case of electrical problems, finite element (FE) modelling can be used to calculate an approximate solution for the potential distribution within a volume partitioned into a mesh of elements, which are connected at points termed *nodes*. If the electrical properties of the various materials in our cell or tissue model are known (or assumed), the resulting potential at any node on the model boundary, and hence the transfer impedance, can be calculated for any given set of applied currents. A full description of the theory of this technique and examples of applications to electrical biomedical problems can be found in Miller *et al* (1990). In relation to the EIS technique, FE has been employed in order to examine the distribution of current flow in modelled epithelial tissue in order to optimize electrode array design (Jones *et al* 2003), and to interpret measured impedance spectra in terms of tissue structure (Walker *et al* 2002).

The level of detail contained in an FE model mesh is directly related to the total node number, and hence the computational resources required to solve the model. In order to include the effects of sub-cellular structure on the macroscopic measured electrical properties, a hierarchical method of modelling can be used. For instance, the lower or cellular level hierarchy could consist of meshes of cells with dimensions typical of four different depths in normal and pre-cancerous cervical epithelium, as determined from a study of the histology of normal and pre-cancerous epithelium (Walker *et al* 2003). These meshes can then be used to calculate the anisotropic electrical properties parallel and perpendicular to the cell axes, which are then assigned as material properties in the second hierarchy model. In the case of Walker *et al* (2002), this consists of four epithelial layers representing superficial, intermediate, parabasal and basal cell types, a layer representing the underlying connective tissue, and a surface layer of variable thickness, representing a thin layer of cervical mucus. In order to obtain a value for the properties of the connective tissue, or stroma, for assignment in this second level model, the conductivity of unfixed, freshly excised healthy cervical stroma obtained, with ethical committee approval and consent, from hysterectomy patients was measured. The mucus layer was assigned similar properties to those used for extracellular fluid. A typical cellular-level mesh, and the macroscopic model are shown in figure 2. A more detailed description of this hierarchical modelling process, including the cell dimensions and electrical properties used are given in Walker *et al* (2002) and Walker (2001).

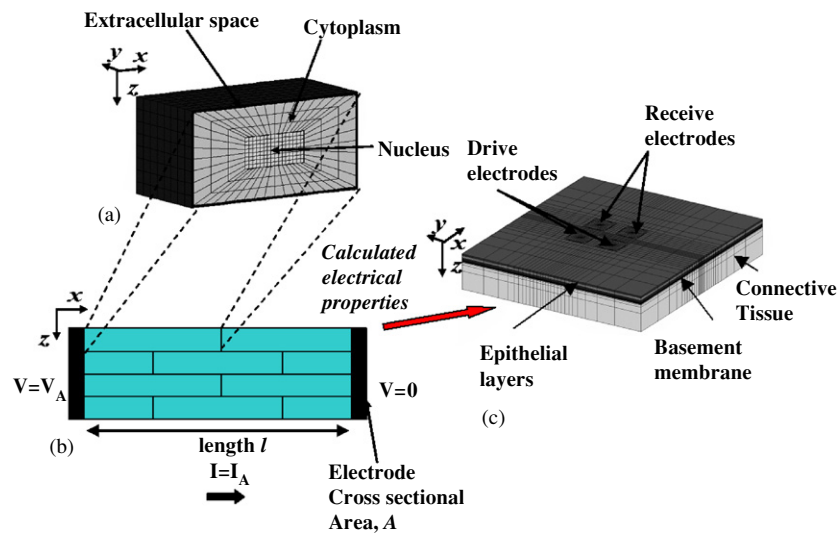


Figure 2. Schematic of hierarchical modelling process. Single cell meshes (a) of various sizes are used to calculate the effective complex electrical properties of different epithelial layers (b). These effective conductivities are then specified as epithelial layer material properties in the macroscopic model (c).

2.2. Modelling changes in the lamina propria

The decision to model cervical stroma as an electrically isotropic layer was justified as the changes associated with CIN, by definition, are confined to the epithelium. By contrast, the connective tissue, or *lamina propria* of the bladder can undergo changes early in the development of CIS. The purpose of the epithelial lining of the bladder, or *urothelium*, is to provide a physical protective barrier between the urine and the lamina propria. Once this barrier function is compromised due to the loss of tight junctions, superficial umbrella cells and widening extracellular space, urine is able to penetrate into the lamina propria thus inducing inflammatory changes. Oedema, or an increase in extracellular fluid volume due to capillary leakage, is also commonly associated with early changes in the bladder. As the urothelium is significantly thinner than the epithelium of the cervix (approximately $60 \mu\text{m}$ compared with $300 \mu\text{m}$), the contribution of changes in the connective tissue in the bladder would be expected to be more significant than the contribution of the cervical stroma to the measured electrical properties.

Figure 3 shows typical histology sections obtained from bladder diagnosed as normal and exhibiting symptoms of CIS. Features typical of oedema and inflammation, including the increased lymphocyte density and dilation of capillaries are visible in the lamina propria of the CIS tissue. These changes will also be accompanied by an increase in capillary wall permeability and hence an increase in fluid in the surrounding connective tissue.

In order to obtain estimates of the changes in capillary size and vessel and lymphocyte density associated with normal and pathological bladder tissue, an analysis of a number of digital images of histological slides similar to those shown in figure 3 was undertaken. Sections were obtained from biopsies classified by a bladder pathologist as either normal, CIS or Ca (invasive carcinoma), with additional gradings according to overall intactness of the urothelium, and degree of inflammation and oedema. This small study suggested that the changes in capillary density and size were relatively insignificant, but the increase in

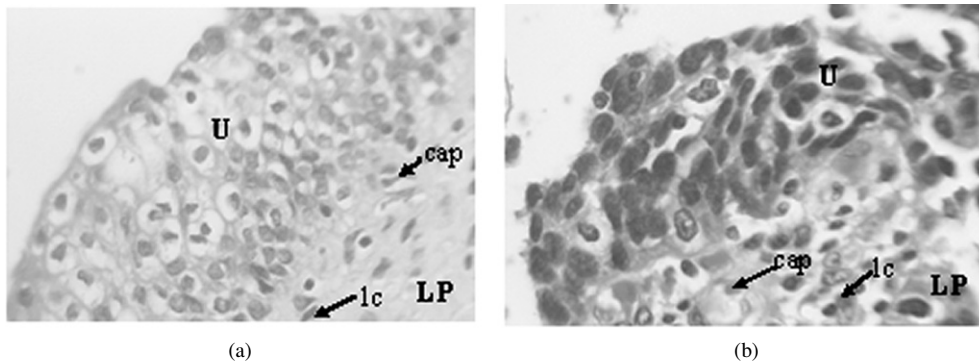


Figure 3. Typical histology sections derived from (a) normal and (b) CIS bladder, showing urothelium, superficial lamina propria. U = urothelium, LP = lamina propria, cap = capillary and lc = lymphocyte.

lymphocyte population was marked. The sensitivity of the electrical properties of bladder tissue due to changes in lymphocyte density and capillary leakiness, with negligible change in diameter or density, was then assessed using hierarchical FE models.

2.2.1. Modelling capillary leakiness. The primary purpose of the capillary network is to regulate the exchange of chemical products and lymphocytes between the blood and surrounding tissue. Unlike larger blood vessels such as arteries and veins, capillary walls do not contain smooth muscle, but consist of a single layer of endothelial cells, connected by tight junctions and surrounded by a thin basement membrane. The paracellular permeability of the capillary wall is modulated by widening of the gaps between adjacent endothelial cells. Widening of these gaps results in the leakage of fluid into the surrounding tissue, resulting in tissue swelling, or *oedema*. Measurements of electron micrographs of normal capillary walls revealed these gaps to be approximately $0.02 \mu\text{m}$ in width, with an oblique overlap of approximately $1 \mu\text{m}$ between adjacent endothelial cells. Studies of rat lung endothelium revealed that gaps widened up to $0.5 \mu\text{m}$ in the presence of inflammatory agents (Baluk *et al* 1997).

Although it is relatively straightforward to assemble FE model meshes that represent vessels as tube-like structures, inclusion of cellular level detail in the walls of these meshes would be significantly more complicated. For this reason, another model hierarchy was introduced in order to capture the electrical properties of vessel walls with varying separation between adjacent endothelial cells. Figure 4(a) shows the geometry of the model mesh used to do this. Modelled endothelial cells consisted of cytoplasm and an 8 nm thick cytoplasmic membrane. Cells were $12 \mu\text{m}$ in length and $0.5 \mu\text{m}$ in height and overlapped by $1 \mu\text{m}$. The oblique separation between the cell edges was varied between $0.02 \mu\text{m}$ and $0.5 \mu\text{m}$ in five steps. A $0.1 \mu\text{m}$ continuous layer representing basement membrane was included representing the outer layer of the capillary wall. The electrical conductivity and permittivity values assigned to the model cytoplasm and membrane are given in table 1. Basement membrane was assigned the published electrical properties of tendon (Gabriel *et al* 1996).

Currents in the frequency range 100 Hz – 10 MHz were applied at the boundaries of the model in the x and z planes, and the FE equations were assembled and solved to calculate the resulting potentials at these planes, as shown for bricked epithelial cells in figure 2(b). The effective electrical transfer impedance Z_T and hence the effective space averaged complex

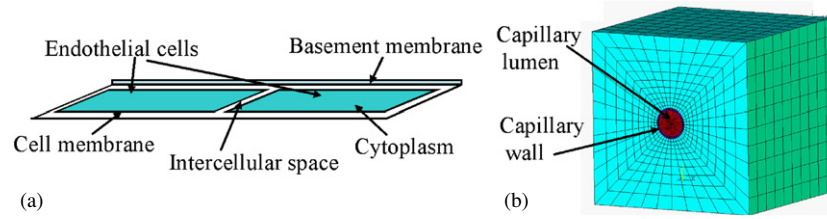


Figure 4. (a) Schematic of capillary wall model. (b) Finite element mesh of 6 μm diameter capillary in homogeneous tissue block.

Table 1. Electrical properties used to model cellular compartments, derived from average values published in the literature. Cell membrane thickness = 8 nm, nuclear membrane thickness = 40 nm.

Cellular compartment	Conductivity (S m^{-1})	Relative permittivity, ϵ_r	Capacitance ($\mu\text{F m}^{-1}$)
Extracellular space	1.1	72	
Cell membrane	1×10^{-7}		0.01
Cytoplasm	0.6	86	
Nuclear membrane	2×10^{-3}		0.007
Nuclear interior	0.8	145	

electrical conductivities, σ_e^* parallel and perpendicular to the endothelial cell orientation were calculated using:

$$Z_T = \frac{V}{I} \quad (2.1)$$

and

$$\sigma_e^* = \frac{l}{ZA} \quad (2.2)$$

where I is the applied boundary current, V is the calculated boundary potential, A is the cross-sectional area transverse to the direction of current flow and l is the distance between the two boundary planes under consideration. The effective conductivity values calculated at each frequency were then assigned as vessel wall element properties in the second hierarchy model, shown in figure 4(b). This mesh consists of a tube of 6 μm diameter and 0.6 μm wall thickness in a 34 $\mu\text{m} \times 34 \mu\text{m} \times 34 \mu\text{m}$ block of homogeneous material, representing the wall thickness, and capillary size and density estimated from both normal and inflamed/malignant tissue sections as outlined above.

In order to include the effect of increased fluid content in the surrounding tissue, the conductivity assigned to the ecs in this second level model was varied between 1.1 and 1.9 S m^{-1} , with the lowest conductivity associated with the smallest endothelial cell separation and so on. This factor of variation was based on the supposition that tissue with moderate to severe oedema will approximately double its normal fluid content. The interior of the modelled vessel was assigned an electrical conductivity of 1.5 S m^{-1} (the published value for human plasma at body temperature) (Geddes and Baker 1967) and the same permittivity as ecs.

2.2.2. Modelling varying lymphocyte density (L_d). The methodology of modelling lymphocytes was based on that developed previously for modelling closely packed cells

in the epithelial layers. Model meshes consisted of cuboidal cells comprising cytoplasmic membrane, cytoplasm, nuclear membrane and nucleus, surrounded by an outer envelope of ecs, as shown in figure 2(a). Modelled lymphocytes were $12 \mu\text{m}$ in length and nuclear:cytoplasmic ratio was 0.8. Lymphocyte density was varied between 10% and 80% of total volume by altering the volume of ecs surrounding the cell. Five models were solved, representing lymphocyte volume densities of 10%, 20%, 40%, 60% and 80%. Electrical properties for the various model compartments are given in table 1. No oedema was considered in this case, so ecs was assigned a conductivity of 1.1 S m^{-1} . Boundary conditions were applied to the model as described above, in order to calculate the effective space averaged complex electrical conductivities, σ_e^* , as shown in figure 2(b).

2.2.3. Modelling the macroscopic level electrical properties. In order to generate model impedance spectra that can be compared to measured data, or analysed for sensitivity to particular parameters, a single macroscopic tissue level mesh was used, similar to that shown in figure 2(c). The model is meshed in such a way that the surface distribution of nodes directly mimics the configuration of the current electrodes in the impedance measurement system, i.e. four circular electrodes of diameter $0.5 \mu\text{m}$, and edge separation $0.2 \mu\text{m}$. Current boundary conditions can then be applied to nodal sets representing the drive electrodes, and constraints which force zero potential gradient to nodal sets representing the measurement electrodes. This ensures that a single voltage value is calculated at these nodes, and allows an effective transfer impedance to be calculated using equation (2.1), where in this case, I is the current applied at the drive electrodes and V is the single value of potential calculated at the measurement electrode.

Model results were ‘calibrated’ in order to obtain size and electrode independent values of transfer impedance or *impedivity*. This was done by solving a model using the standard macroscopic model mesh and boundary conditions, but fixing the conductivity of every element in the model to a value of 1 S m^{-1} . The transfer impedance calculated using this model yielded a calibration constant for all other model solutions. It was then possible to directly compare the calibrated impedances derived from the tissue model with those obtained from *in vivo* measurements.

2.3. Sensitivity analysis of macroscopic effects of epithelial anisotropy, oedema and inflammation

The purpose of sensitivity analysis is to determine the dependence of one or more outcomes on one or more influencing parameters. When there are more than two influencing parameters to be considered, this is known as multivariate sensitivity analysis. The statistical method employed for sensitivity analysis is multi-linear regression. This technique evaluates the degree of linear response between each output parameter, Y , and each input parameter X_i . In effect, the technique calculates the best-fit parameters to the multi-dimensional linear equation:

$$Y = a + b_1 X_1 + b_2 X_2 + b_3 X_3 + \dots \quad (2.3)$$

In terms of the finite element modelling, the full set of dependent outcomes (Y_s) can be considered as the complex electrical impedances at each of the frequencies considered, and the influencing parameters (X_{is}) are our model inputs, which include both geometric and electrical parameters at each model hierarchy. A full sensitivity analysis, including all input and output parameters, is not tractable in terms of computation time required. However, a limited analysis can be used in order to assess the relative effects of oedema, inflammation in

Table 2. Dimensions of epithelial cellular compartments used in sensitivity analysis, and corresponding anisotropy index A_i and normalized anisotropy index A_{iN} (see equation (2.4)).

Layer no	Cell dimensions (x, y, z in μm)		
	Set 1	Set 2	Set 3
1. Superficial	$60 \times 60 \times 6$	$30 \times 30 \times 6$	$18 \times 18 \times 12$
2. Intermediate	$15 \times 15 \times 15$	$15 \times 15 \times 15$	$15 \times 15 \times 15$
3. Basal	$12 \times 12 \times 12$	$12 \times 12 \times 12$	$12 \times 12 \times 12$
A_i	2.42	1.58	1.25
A_{iN}	1.38	0.90	0.71

the lamina propria and changes in anisotropy associated with malignant transformation in the urothelium on the measured impedance spectrum.

2.3.1. Input parameters. Previous studies have demonstrated that malignant changes in the cervical epithelium, including loss of differentiation and an increase in ecs, have large effects on the measured impedance spectrum. The objective of this study was to quantitatively compare similar changes in the urothelium with those associated with oedema and inflammation, which also affect the underlying connective tissue layer. In order to do this, a total of 45 models were solved at 11 different current frequencies by combining the sets of previously calculated epithelial/lamina propria electrical properties as follows:

1. Three sets of epithelial layer properties calculated as shown in figures 2(a) and (b) using different cell morphologies to represent progressive loss of differentiation.
2. Three sets of epithelial layer properties calculated using cell models with increasing extracellular volume distribution (figures 2(a) and (b)), combined with lamina propria properties derived from models with increasing capillary leakiness and lamina propria ecs conductivity (figure 4(b)) to simulate increasing levels of oedema.
3. Five sets of lamina propria properties corresponding to increasing lymphocyte density (see section 2.2.2 and figures 2(a) and (b)) to simulate increasing levels of inflammation.

Loss of differentiation. Typical cell sizes in different layers of cervical epithelium have previously been obtained from a literature and histology based study (Walker *et al* 2003), but due to the lack of availability of good quality images, it was not possible to carry out a similar study for urothelium. For this reason, epithelial models were solved for three different sets of superficial layer cell shapes which approximately represent stretched normal urothelium, relaxed normal urothelium and urothelium exhibiting CIS. These cell models were in turn combined with different widths of ecs distributions, corresponding to those used to model normal and CIN3 cervical tissue, as described in Walker *et al* (2002), and an intermediate set of values. Previous modelling work has suggested that increases in nuclear:cytoplasmic ratio do not have a significant effect on the electrical properties of tissue (Walker 2001), so this parameter was not considered during this study. Actual cell sizes used are given in table 2 and ecs in each layer in table 3, giving a total of nine different cell morphology/ecs width combinations.

Oedema. Oedema is defined as an increase in the extracellular fluid volume of a tissue. This condition was modelled by associating an increase in lamina propria conductivity with each increase in ecs width in the epithelium. Effective epithelial transfer properties calculated using the method illustrated in figures 2(a) and (b) with ecs widths given in table 3 were combined

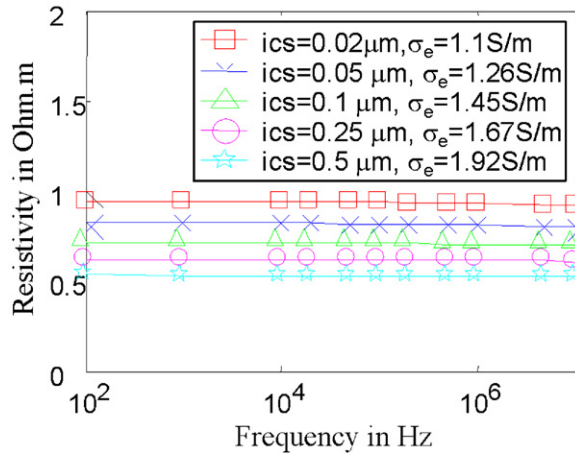


Figure 5. Modelled impedivity spectra obtained from capillary wall model with increasing endothelial intercellular space (ics) and extravascular conductivity on local tissue (superficial lamina propria) scale.

Table 3. Dimensions of epithelial extracellular space distribution and lamina propria (LP) conductivity used to model oedema in sensitivity analysis. E_{iN} = normalized oedema index (see the text for details).

Layer no	Extracellular space width per cell (μm)		
	Set 1	Set 2	Set 3
1. Superficial	0.05	0.1	0.2
2. Intermediate	0.1	0.2	0.4
3. Basal	0.2	0.4	0.8
Mean value	0.12	0.23	0.47
LP conductivity (S m^{-1})	1.10	1.45	1.92
E_{iN}	0.38	0.86	1.76

Table 4. Lymphocyte volume density in lamina propria (LP) used to model inflammation in sensitivity analysis. I_{iN} = normalized oedema index (see the text for details).

LP lymphocyte volume density	10%	20%	40%	60%	80%
I_{iN}	0.24	0.48	0.95	1.43	1.90

with the first, third and fifth sets of lamina propria properties shown in figure 5 (with the smallest ecs widths associated with the largest lamina propria impedance).

Inflammation. Physiologically, this relates to the effect of urine penetrating wider ecs gaps, resulting in an increased invasion of inflammatory cells into the underlying connective tissue. At the microscopic level, inflammation was modelled by firstly solving single cell models with different volumes of ecs, as described in section 2.2.2 and illustrated in figures 2(a) and (b). In order to vary both oedema and inflammation in the lamina propria, the conductivity of the ecs in the lymphocyte models was varied as described in table 3, the resulting effective transfer impedance properties assigned as material properties in the layer labelled ‘connective tissue’ in figure 2(c). The lymphocyte volume densities used to provide lamina propria properties are given in table 4.

Normalization of input parameters. In order to carry out the multiple linear regression, it is necessary to normalize each of the input values tested. This is trivial in the case of the oedema and lymphocyte density, where each of the values is simply divided by the mean value for that parameter set, to provide an oedema index (E_i) and an inflammation Index (I_i). However, quantification of epithelial cell morphology is slightly more complex. For this reason, the concept of an anisotropy index is introduced. The calculation of this index is based on the observation that there is little change in the size of the cells in the basal layer with pathology. The cell lengths in the intermediate and superficial layers are then defined as a ratio of this size, and the sum of these calculated to give an index of anisotropy, A_i . This is normalized by dividing by three, so a perfectly isotropic tissue would have an A_i equal to 1.

$$A_i = \frac{1}{3} \sum_{n=1}^3 \left[\frac{\text{length in layer } n}{\text{length in layer 1}} \right]. \quad (2.4)$$

Finally, each of the input parameters is normalized by dividing each parameter by the mean value of its set. This results in the final set of input parameter values:

$$\begin{aligned} A_{In} & [1.38, 0.9, 0.71] \\ E_{iN} & [0.375, 0.86, 1.76] \\ I_{iN} & [0.24, 0.48, 0.95, 1.43, 1.90] \end{aligned}$$

2.3.2. Output parameters. The FE model is set up in order to generate complex values of transfer impedivity at each of the 11 current frequencies considered, resulting in a total of 22 output values. In order to reduce the number of output parameters, modelled impedance spectra can be parametrized. The electrical behaviour of a single cell with membrane capacitance C , cytoplasmic resistance S , surrounded by extracellular space of resistance R can be represented as the simple electrical circuit consisting of a resistor R , in parallel with a second resistor S , and a capacitor C . Impedance curves measured from tissues can be characterized in terms of these values, known as the Cole parameters (Cole and Cole 1941) using:

$$Z(f) = Z_\infty + \frac{Z_0 - Z_\infty}{1 + (jf/f_c)^\alpha} \quad (2.5)$$

where Z_0 is the low-frequency impedance, often assumed to be equivalent to the extracellular resistance, R and Z_∞ is the high-frequency impedance, given by

$$Z_\infty = \frac{RS}{R+S} \quad (2.6)$$

and f_c is the characteristic frequency at the centre of the dispersion. This is usually defined as the frequency where the gradient of the curve, dZ/df , is at its maximum value, and is related to the Cole parameters by

$$f_c = \frac{1}{2\pi (R+S) C}. \quad (2.7)$$

This method of parametrizing the spectra in terms of the Cole model is routinely used to analyse the data collected *in vivo* from various pathologies of cervical tissue (Brown *et al* 2000).

2.3.3. Multiple linear regression. Cole parameters R , f_c and S were fitted to the calibrated modelled impedance spectra using custom-written code in Matlab. It was observed that R and f_c could easily be derived in all cases, and the new curves generated using these derived parameters fit very well with the original curves in the low and intermediate frequency ranges.

However, derivation of the S parameter was not as straightforward. One reason for this was that the modelled curves did not ‘flatten out’ above the characteristic frequency, but the impedivity continued to decrease, and in some cases a second dispersion was visible. This non-intuitive behaviour of the model has previously been observed (Walker 2001) and is explained by the fact that the current-depth distribution changes significantly with frequency, and each tissue layer has its own dispersive properties due to different cell sizes and densities. For this reason, the S parameter was excluded from the sensitivity analysis on the grounds of being unreliable, and the real component of impedivity at the highest modelled frequency (10 MHz), $Z_{\max f}$, was considered as the third output parameter.

Vectors corresponding to R , f_c and $Z_{\max f}$ were then assembled, corresponding to the Y vector of outputs in the linear regression. For each entry in the vector, a matrix row was assembled, consisting of the normalized values of each of the model inputs used to generate each output parameter.

Multiple linear regression was then carried out for each output parameter in turn, using the Minitab package. Correlation coefficients between each set of input and output parameters were also calculated. A correlation coefficient of 1.0 represents a perfect linear relationship, which decreases as the relationship becomes less linear (though remains high for strong nonlinear relationships, e.g. a quadratic dependence), and decreases to zero for the case when there is no relationship between inputs and outputs. A p -value is also quoted for each input in every regression test. This represents the statistical significance of testing the null hypothesis that the output is independent of the input, i.e. represents the probability that rejecting the null hypothesis would be a mistake. A small p -value would then indicate that the output, Y , has a strong linear dependence on input X_i . Finally, the R_{sq} parameter for each regression analysis represents the percentage of the total variance in each output described by the relationships fitted in each regression analysis.

3. Results

3.1. Lamina propria (first level) results

3.1.1. Effect of capillary leakiness. Figure 5 shows the real part of the effective complex transfer impedivity (or resistivity) calculated perpendicular to the orientation of the endothelial cells (i.e. across the capillary wall), as a function of the gap between the endothelial cells, and extravascular conductivity. These results suggest that, as expected, there is an inverse linear relationship between increased fluid content, with a doubling of fluid volume resulting in a factor of ~ 2 reduction in resistivity. The actual structure of the capillaries has little effect on the electrical properties of the lamina propria, with only a slight dispersion visible in the MHz region.

3.1.2. Effect of lymphocyte density. The effect of increasing lymphocyte volume density (i.e. total tissue volume composed of lymphocytes as opposed to homogeneous ecs) on the frequency dependent resistivity is shown in figure 6. Inspection of this figure suggests that an increase in lymphocyte density would lead to an increase in electrical resistivity, across the frequency range of interest, with an increasing dispersion in the 10^5 – 10^6 Hz range. These changes are of the order of those predicted for changes in epithelial cell morphology.

3.2. Macroscopic (second level) impedance spectra and sensitivity analysis

3.2.1. Effect of loss of differentiation. The modelled resistivity spectra obtained when epithelial anisotropy is reduced, for median levels of oedema and inflammation ($E_{IN} = 0.86$,

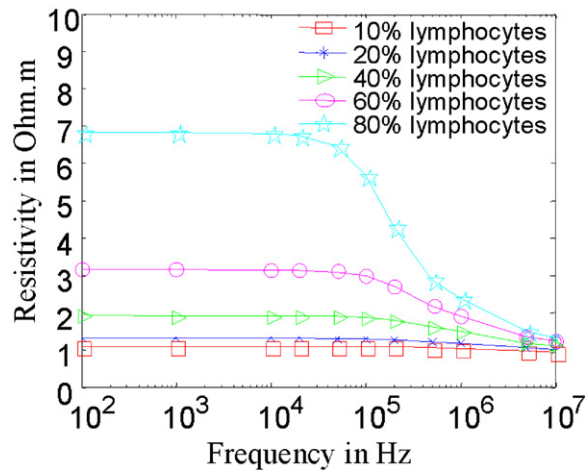


Figure 6. Modelled impedivity spectra obtained from tissue containing increasing volume density of lymphocytes (inflammation).

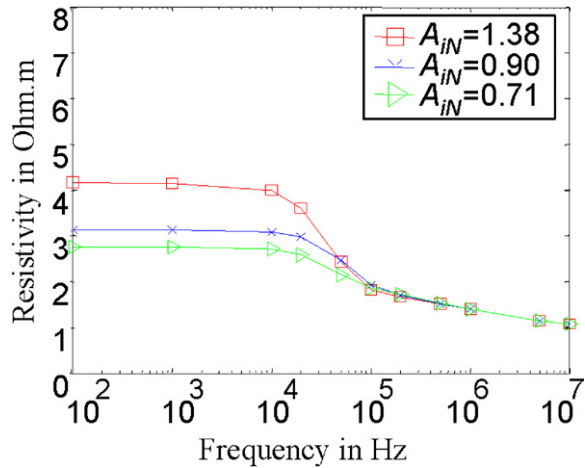


Figure 7. Effect of increasing epithelial anisotropy index, A_{iN} on modelled macroscopic impedivity.

$I_{iN} = 0.95$), are shown in figure 7. Low-frequency impedivity is reduced, and characteristic frequency increased as A_{iN} decreases.

The results of the sensitivity analysis are shown in table 5. The parameters shown confirm that there is a direct correlation between epithelial anisotropy and low-frequency impedance R , and an inverse correlation with characteristic frequency f_c (i.e. f_c increases as A_{iN} decreases). The high-frequency electrical properties are unaffected by changes in cell morphology.

3.2.2. Effect of increasing oedema. Figure 8 shows the predicted effect of increasing the epithelial extracellular space width and lamina propria conductivity, while cell morphology and lamina propria lymphocyte density remain constant at median values ($A_{iN} = 0.90$ and $I_{iN} = 0.95$). As expected, increasing the volume of ecs in the epithelium reduces the low-frequency resistivity. The characteristic frequency is also increased with increasing oedema, while the high-frequency resistivity is reduced.

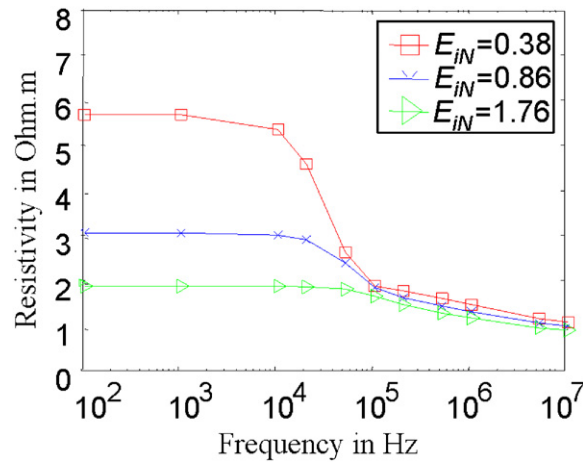


Figure 8. Effect of increasing oedema E_{iN} on modelled macroscopic impedivity.

Table 5. Results of multiple linear regression and correlation testing on macroscopic level model spectra. a and b are coefficients of sensitivity analysis, p indicates significance values and c.c. correlation coefficients.

Output parameters	Input variables				R_{sq}	
	A_i	E_i	I_i			
R	a	2.5				
	b		2.41	-2.91	2.65	
	p		0.000	0.000	0.000	84.7%
	c.c.		0.26	-0.64	0.62	
$\log_{10}(f_c)$	a	4.5				
	b		-0.407	0.548	0.331	
	p		0.000	0.000	0.000	90.4%
	c.c.		-0.28	0.77	0.49	
Z_f	a	0.94				
	b		0.000	-0.115	0.260	
	p		1.000	0.000	0.000	98.1%
	c.c.		-0.000	-0.38	0.92	

The sensitivity analysis (table 5) shows a strong inverse correlation between oedema and R , a weaker but nonetheless significant inverse correlation between oedema and Z_{maxf} , and direct correlation between E_{iN} and f_c .

3.2.3. Effect of inflammation. Figure 9 suggests that an increase in the lymphocyte population would increase R , f_c and Z_{maxf} . Inspection of table 5 suggests that the influence of lymphocyte density on Z_{maxf} is greater than that of the other two input parameters considered.

3.3. Comparison with measured data

Results from impedance measurements on freshly excised bladder tissue have been published elsewhere (Smallwood *et al* 2002, Wilkinson *et al* 2002), but are included here for the purpose of comparison with the modelling results. Following the impedance measurements, the biopsies from the site of measurement were examined by a bladder pathologist and assigned

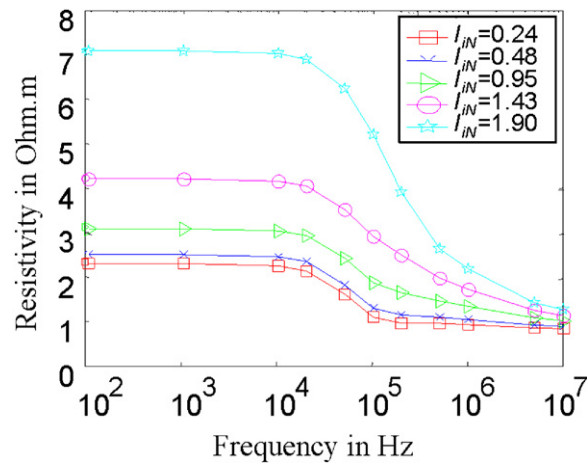


Figure 9. Effect of increasing inflammation I_{IN} on modelled macroscopic impedivity.

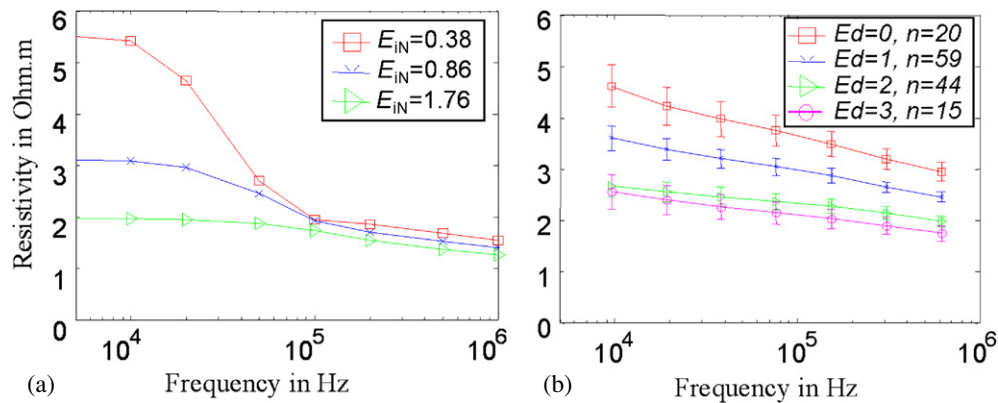


Figure 10. (a) Modelled data according to degree of oedema and (b) measured data according to histopathological oedema index (0 = no oedema, 3 = severe oedema). Error bars in (b) represent 1 SEM, and n the number of spectra for each classification.

indices ranging from 0 to 4 according to levels of oedema and inflammation in the lamina propria, and an additional index relating to the condition of the urothelium.

Figure 10(a) shows the resistivity calculated using models representing different levels of oedema, compared to data classified by the level of oedema (0 = no oedema, 4 = severe oedema) in figure 10(b). For clarity, the model results are plotted on the same frequency scale as the measured data (frequency range 9.6–614 kHz). It can be seen that the model correctly predicts a reduction in resistivity across the frequency range with increasing oedema, though the measured data do not show the same pronounced dispersion that the model predicts for normal tissue.

Figure 11 shows a comparison of the modelled resistivity spectra according to inflammation, and the measured spectra, classified according to the histopathological diagnosis of biopsies taken at the point of data collection. Similarities in the characteristics of the two sets of spectra are apparent, including almost linear appearance over his frequency range, and increase in resistivity at all frequencies as lymphocyte density/inflammation index increases.

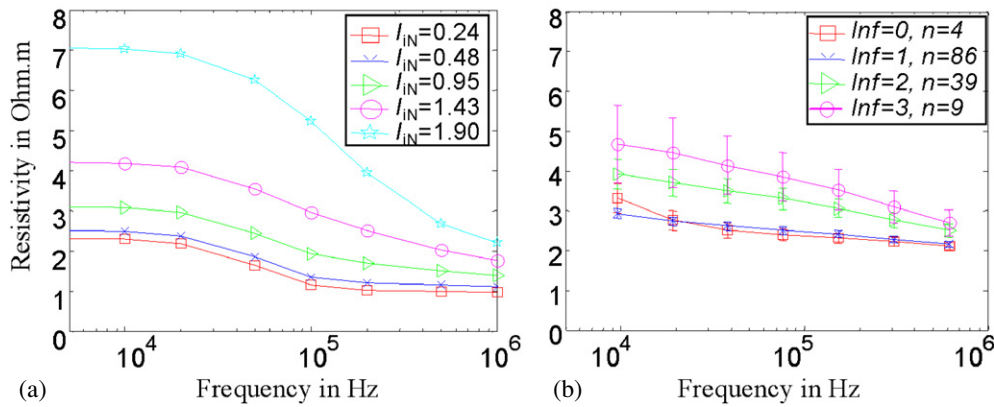


Figure 11. (a) Modelled data according to degree of inflammation and (b) measured data according to histopathological inflammation index (0 = no inflammation, 3 = severe inflammation). Error bars in (b) represent 1 SEM and n the number of spectra for each classification.

4. Discussion

In contrast to cervical tissue where early stages of malignant progression are confined to the epithelium, loss of barrier function in the urothelium allows urine to penetrate into the underlying tissue, and thus evoke oedema and inflammation. Malignant bladder tissue, unlike several other epithelial tissue types, exhibits an increase in electrical resistivity relative to the undiseased state. Finite element modelling has been employed as a tool to investigate which of the features associated with early CIS in the bladder might account for this unusual behaviour.

Modelling the microscopic structure of superficial bladder connective tissue suggests that increasing oedema (in this instance defined as increased capillary leakiness, giving rise to an increase in extracellular conductivity) causes a small reduction in resistivity across all frequencies. By contrast, increasing inflammation, defined as an increase in the density of lymphocytes, was predicted to have a much more significant effect, particularly at low or mid range frequencies.

On a macroscopic tissue scale, the definition of oedema was widened to include increasing extracellular volume in the urothelium—the phenomenon that gives rise to the increase in capillary permeability in the lamina propria. The effects of oedema and inflammation were then quantitatively compared with those of loss of differentiation in the urothelium. In this case, increasing oedema was associated with a significant decrease in low-frequency impedance, a less significant decrease at high frequencies and an increase in characteristic frequency. Comparison with the lamina propria only model suggests that the low-mid frequency effects are primarily due to the widening of extracellular space, which supports previous sensitivity analyses carried out with single cell models (Walker 2001).

Multivariate statistical analysis on modelled data suggested that loss of anisotropy would also tend to decrease the low-frequency resistivity R , whilst an increase in the lymphocyte population in the lamina propria would tend to increase R . All three structural changes tend to increase the characteristic frequency. Changes in epithelial cell morphology did not affect high-frequency properties, whereas increasing oedema led to a decrease, but inflammation to an increase in $Z_{f_{max}}$. Progressive levels of oedema and inflammation appear to have opposite effects on electrical characteristics at both ends of the frequency spectrum, with inflammation increasing, and oedema decreasing the measured impedance.

The relative value of b coefficients yielded by the statistical analysis suggests that the influence of the three parameters on the low-frequency resistivity and characteristic frequency is similar, but inflammation has the most significant effect on high-frequency properties.

Comparison with the model results relating to increasing oedema with those classified according to oedema index independently assigned to biopsies by a bladder pathologist reveals a general agreement in the sense that resistivity across the frequency range tends to decrease with increasing abnormality. However, the model predicts larger changes at low-frequency than is shown by the measured data, but underestimates the differences at higher frequencies (above the 10 kHz range). In addition, the modelled spectra exhibit a distinct dispersion, whereas the measured spectra are more linear in form. As our measurement system has been used to collect impedance data from other tissue types, including cervical epithelium which produces more familiar curved spectra with a distinct beta dispersion (Walker *et al* 2002), it is unlikely that the curves shown in figures 10(b) and 11(b) are significantly influenced by measurement artefact.

Due to relatively small sample numbers, the measured spectra were not subdivided according to inflammation or epithelial changes, which could partially account for the discrepancies between modelled and measured data. It is also possible that we have overestimated structural changes in the epithelium extracellular volume, which tends to have more influence on the low-frequency characteristics, and underestimated changes in the lamina propria, which will have more influence at higher frequencies. As the values of urothelial extracellular volume used in this model were based primarily on knowledge of the ultrastructure of squamous epithelia (Walker 2001, Walker *et al* 2003), this is certainly a possibility. However, without access to high magnification TEM image of urothelium, it will be difficult to address this problem. Even with access to such images, parameters are likely to be unreliable due to cell swelling or shrinkage associated with the fixation process.

Model parameters relating to the blood vessels were based on the mean size and density of capillaries visible in a small number of histology sections, and parameters published in the literature. A more detailed survey of the histology would be required in order to accurately ascertain the capillary size and density associated with various tissue pathologies, and hence obtain a more reliable idea of the contribution of increased capillary permeability to the electrical properties of the lamina propria. In addition, this study focused only on aspects of lamina propria structure that are visible histologically: blood vessels and cells. Collagen fibre density and orientation are also features that might be expected to change with oedema, and until these changes can be quantified, it is impossible to assess their possible effect on electrical impedance.

Comparison of the modelled and measured results classified according to inflammation reveals a similar pattern in changes across the frequency range, at least for lymphocyte densities up to 60% of the total volume (or $I_{\text{IN}} = 1.43$). As the volume densities modelled were arbitrary, it is possible that densities greater than this are not observed clinically. Spectra appear approximately linear in form across this range, and impedance is increased at all frequencies with increasing inflammation index. These changes can be explained by the fact that cell membranes have a high reactance at low frequencies, thus increasing cellular content in a tissue will effectively reduce the volume available for current flow and hence increase the effective impedance. At high frequencies, a displacement current will flow within the cell, but as the conductivity of the cytoplasm is less than that of the surrounding extracellular fluid (see table 1), the effect of increasing cellular density is still an increase in measured impedance.

This pattern of increasing impedance with progression of inflammation provides a plausible explanation of our previously unexpected observation that unlike cervical tissue, abnormal bladder exhibits an increase in electrical impedance relative to normal tissue: in

bladder, the reduction in electrical impedance due to oedema is more than compensated by an increase in impedance caused by lymphocyte invasion of the connective tissue. Although our sensitivity analysis suggests that oedema and inflammation would have approximately equal and opposite effects in the low-frequency range, as discussed earlier, it is likely that we have overestimated the change in extracellular volume in the urothelium, which is one of the most difficult parameters to quantify, and hence the reduction in impedance at low frequencies may be significantly smaller than that predicted by the model. This hypothesis that inflammation is the dominant effect is supported by the fact that the spectra measured from the small number of samples histologically classified as being both oedema- and inflammation-free ($E_d = 0$, $I_{nf} = 0$) have a significantly smaller impedance across the frequency range than tissue with moderate to high levels of oedema and inflammation ($E_d = 3$, $I_{nf} = 2$, data not shown).

If EIS is to be used clinically for the detection of malignancy in patients undergoing endoscopic bladder examination, the ability to distinguish regions of benign inflammation, from those with malignant potential is essential. The modelling presented here suggests that the effects of connective tissue inflammation may be separated from those resulting from epithelial changes at high frequencies. However, the absolute magnitude of measurements at the high-frequency range tends to be smaller, and it may be the case that factors that determine the repeatability of measurements in the data collection system (pressure applied to the probe, surface fluid, inter-patient variability) mean that obtaining reliable values, and hence interpreting tissue structure in this range may be more difficult. Further clinical studies at an extended range of frequencies are already under way, and should go some way to answering this question. Extension of the model to include other features of inflammation and malignant changes, for instance epithelial denudation, will also provide a useful means of unravelling the often counter-intuitive effects of changes in tissue structure on the electrical properties of bladder, and also in optimization of the electrode array design in order to 'focus' the current flow at a particular depth of interest.

5. Conclusion

This study is intended to apply finite element modelling as a tool to improve our understanding of how different aspects of tissue structure at various length scales can influence the measured macroscopic physical properties of that tissue—in this case, the electrical resistivity of bladder. The application of interest in this work was the use of electrical impedance spectroscopy in the diagnosis of bladder pathology, and, in particular, we sought to address the question of why malignant bladder tissue exhibited an increase in electrical resistivity relative to normal tissue, whilst the opposite behaviour was known to be true for cervical tissue. Whilst this modelling technique has previously been used to examine the electrical characteristics of epithelium, we have now extended the model to include aspects of connective tissue structure, including the properties and morphology of capillaries and lymphocytes.

The modelling results presented here suggest that the inflammatory changes that occur in the connective tissue layer underlying the urinary epithelium, specifically the infiltration of lymphocytes in response to the penetration of urine, may cause an increase in the measured electrical resistivity across the measurement frequency range. This increase dominates the resistivity reduction that would be expected to be associated with loss of cellular anisotropy and cohesion in the overlying epithelium and oedema in the lamina propria. Further investigation is needed in order to ascertain whether changes in the different tissue layers can be reliably separated, and purely inflammatory changes can be disassociated from the early stages of malignancy.

References

- Baluk P *et al* 1997 Endothelial gaps: time course of formation and closure in inflamed venules of rats *Am. J. Physiol.* **272** L155–70
- Brown B H *et al* 2000 Relation between tissue structure and imposed electrical current flow in cervical neoplasia *Lancet* **355** 892–5
- Cole K S and Cole R H 1941 Dispersion and absorption in dielectrics. 1. Alternating current characteristics *J. Chem. Phys.* **9** 341–51
- Feldman D *et al* 1984 Ultrastructure of normal, metaplastic and abnormal human uterine cervix: use of montages to study the topographical relationship of epithelial cells *Am. J. Obstet. Gynecol.* **150** 573–688
- Foster K R and Schwan H P 1989 Dielectric properties of tissues and biological materials: a critical review *Crit. Rev. Biomed. Eng.* **17** 25–105
- Gabriel S *et al* 1996 The dielectric properties of biological tissues: III. Parametric models for the dielectric spectrum of tissues *Phys. Med. Biol.* **41** 2271–93
- Geddes L E and Baker L A 1967 The specific resistance of biological material—a compendium of data for the biomedical engineer and physiologist *Med. Biol. Eng.* **5** 271–93
- Gonzalez-Correa C A *et al* 1999 Virtual biopsies in Barrett's esophagus using an impedance probe *Ann. New York Acad. Sci.* **73** 313–22
- Jones D M *et al* 2003 Modelling of epithelial tissue impedance measured using three different designs of probe *Physiol. Meas.* **24** 605–23
- Miller C E and Henriquez C S 1990 Finite element analysis of bioelectric phenomena *Crit. Rev. Biomed. Eng.* **18** 207–33
- Smallwood R H *et al* 2002 Electrical impedance spectroscopy (EIS) in the urinary bladder: the effect of inflammation and edema on identification of malignancy *IEEE Trans. Med. Imaging* **21** 708–10
- Walker D C 2001 *Modelling the Electrical Properties of Cervical Epithelium* Department of Medical Physics and Engineering, University of Sheffield, UK
- Walker D C *et al* 2002 Modelled current distribution in cervical squamous tissue *Physiol. Meas.* **23** 159–68
- Walker D C *et al* 2003 A study of the morphological parameters of cervical squamous epithelium *Physiol. Meas.* **24** 121–35
- White F H and Gohari K 1984 Alterations in the volume of the intercellular space between epithelial-cells of the hamster cheek-pouch—quantitative studies of normal and carcinogen-treated tissues *J. Oral Pathol. Med.* **13** 244–54
- Wilkinson B A *et al* 2002 Electrical impedance spectroscopy and the diagnosis of bladder pathology: a pilot study *J. Urol.* **168** 1563–7