

Estimación de parámetros de Cole en tejido tumoral: estudio *in-vivo*

D. Campo¹, N. López² and C. A. González-Díaz^{3*}

¹Universidad Autónoma de Occidente, Cali, Colombia.

²Universidad Yachay Tech, Imbabura, Ecuador.

³Instituto Politécnico Nacional-Escuela Superior de Medicina, D.F., México

*Correspondencia: cgonzalezd@ipn.mx

Abstract— Among its various uses, bioimpedance spectroscopy is used to evaluate and characterize the integrity of different tissues and detect structural alterations. The alterations of the tissue's electrical pattern as an influence of its structure's anisotropy and intrinsic metabolism on tumor proliferation have not been fully understood. In this work, Cole parameters were estimated in tumor tissue *in vivo* by bioimpedance measurements and compared with contralateral healthy tissue at the skin and muscle level. The results indicate a nonlinear behavioral function of Cole parameters in tumor tissue, and such nonlinearities could be associated with different inflammation, edema, and hypervascularization conditions. Further studies are needed to verify the observations.

Palabras clave—Bioimpedancia, Cole, Tejido, Tumor.

I. INTRODUCCIÓN

La bioimpedancia se define como la oposición de los tejidos biológicos al paso de corriente [1], su estimación requiere la aplicación de una señal eléctrica de magnitud constante y frecuencia variable al tejido de interés, midiendo la respuesta a dicho estímulo [2]. Está es una técnica no invasiva ampliamente utilizada en el campo de la salud, abarcando desde estimación de la composición corporal hasta detección de tejido tumoral [3][4]. Esta técnica es aplicable gracias a las propiedades eléctricas de los tejidos biológicos, que corresponden a arreglos tridimensionales de células conformadas por líquido intracelular, recubiertas por una membrana y que se encuentran inmersas en fluidos extracelulares [3]. Por su parte, la membrana celular es una bicapa lipídica con proteínas incrustadas que permiten el intercambio iónico entre el medio intra y extracelular, gracias a estas características moleculares la membrana actúa como una interfase dieléctrica y su comportamiento se asemeja al de un capacitor [5]. Por otro lado, la acción de un campo eléctrico sobre el tejido biológico conducirá a la polarización de estructuras, orientación de dipolos y generación de corrientes iónicas, esta respuesta dependerá de su composición y las características de sus estructuras [6].

Los tejidos biológicos presentan una disminución de la permitividad y un aumento de la conductividad con el aumento de frecuencia, dando lugar a 3 regiones de

dispersión o relajación dieléctrica. La dispersión α se encuentra a bajas frecuencias (1 Hz – 10 KHz) y se caracteriza por revelar una alta permitividad del tejido, lo que refleja el atrapamiento de cargas al interior de la célula. La segunda banda se denomina β y comprende frecuencias en el rango de los KHz hasta los MHz, esta dispersión es producto de la polarización interfacial de la membrana debido a su interacción con los electrolitos del medio. Por último, la región γ se presenta en el orden de los GHz y se debe principalmente al contenido acuoso de las especies biológicas (polarización de las moléculas de agua) [7], [8]. Las dispersiones α y β son comúnmente estudiadas en aplicaciones médicas, pues presentan diferencias significativas entre el tejido sano y el patológico [9].

Se han propuesto diversos circuitos eléctricos equivalentes que permiten modelar el comportamiento del tejido, uno de los más comunes es el propuesto por Cole [10] (Fig. 1), compuesto por dos resistencias que simulan el medio extra e intracelular (R_1 y R_2), sumado a un elemento de fase constante (CPE) que modela la membrana como un capacitor imperfecto dependiente de la frecuencia. Cada uno de estos componentes tiene asociados ciertos parámetros que permiten la caracterización del tejido biológico. En este modelo las respuestas de impedancia tisular multifrecuencia compleja tienen la forma de un arco circular con centros deprimidos de un círculo, cuando la reactancia tisular se representa como una función de la resistencia en serie equivalente en el plano de impedancia compleja. Este gráfico tiene un cruce de frecuencia en R_0 y en el infinito R_∞ , estos arcos se modelan con la ayuda de un elemento de fase constante (CPE), y es el principio en el que se basa el modelo de impedancia de Cole (ecuación 1). En este trabajo utilizamos este modelo eléctrico para caracterizar tejido tumoral *in vivo*, se estimaron los parámetros de Cole en tejido tumoral y se compararon con tejido contralateral sano en piel y músculo esquelético.

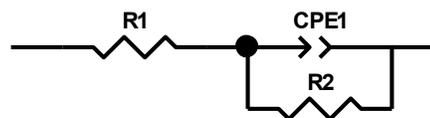


Fig. 1. Modelo eléctrico equivalente al comportamiento del tejido biológico.

II. METODOLOGÍA

A. Sujetos de prueba

Tres ratas Wistar con desarrollo tumoral espontáneo y de etiología desconocida fueron anestesiadas intraperitonealmente con pentobarbital sódico 2uL/gr (Cheminova M.R.). Dos electrodos de aguja fueron colocados peritumoralmente (fig. 1A) y en tejido contralateral sano (fig. 1B). Se documentaron las dimensiones del tejido tumoral y la distancia de los electrodos en ambos casos de estudio.

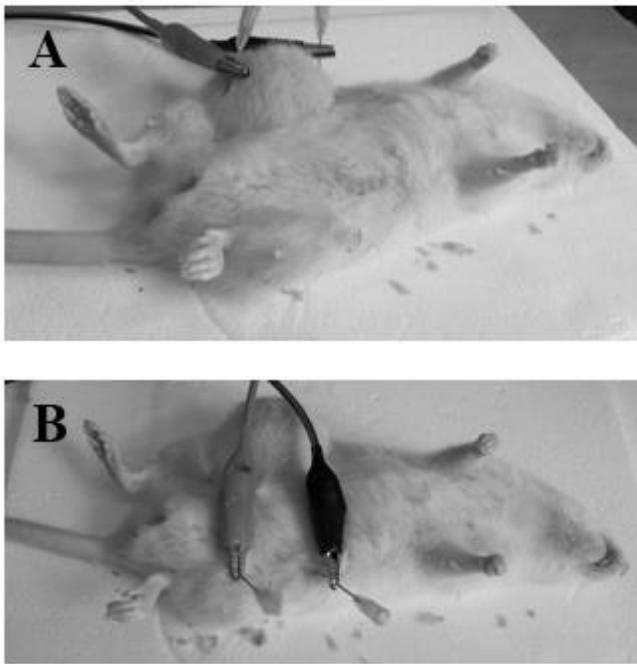


Fig. 2. Ubicación de electrodos para medición de bioimpedancia. (A) tejido tumoral y (B) tejido contralateral sano.

B. Mediciones de bioimpedancia

Para realizar las mediciones de bioimpedancia se utilizó un analizador de impedancia Sciospec ISX3 en configuración de 2 puntos. Se aplicó una señal de excitación de 100 mV en un espectro de frecuencias desde 1 KHz hasta 1 MHz a 100 pasos espaciados logarítmicamente. Se realizaron 15 mediciones consecutivas para cada tipo de tejido evaluado en cada rata. Los datos fueron analizados de manera independiente en cada sujeto experimental, de tal forma que cada caso representó su propio mesurado control.

C. Estimación de parámetros de Cole

Los datos experimentales de impedancia de 1KHz a 1 MHz se ajustaron heurísticamente a un modelo matemático de un CPE que permitirá modelar el comportamiento de

impedancia de la interfaz electrodo-electrolito en serie con la ecuación de impedancia de Cole (1) [10].

$$Z(\omega) = Z_{CPE}(\omega) + Z_{Cole}(\omega) = \left(\frac{1}{Q_0(j\omega)^n} \right) + \left(R_\infty + \frac{R_0 - R_\infty}{1 + (j\omega\tau)^\alpha} \right) \quad (1)$$

Donde ω es la frecuencia angular (en rads / s), j es el número imaginario unitario, R_∞ es la impedancia de la muestra a una frecuencia infinita, R_0 es la impedancia de la muestra a frecuencia cero, τ es el tiempo característico de la muestra y α es un parámetro adimensional con un valor teórico entre 0 y 1. Al modelar el sistema celular como un circuito eléctrico, se obtiene la ecuación (1), que representa el medio extracelular como una resistencia y el medio intracelular como la combinación en paralelo y, a su vez, en serie con otra resistencia. Además de una capacitancia que representa la membrana celular. La interfaz electrodo-electrolito ($Z_{CPE}(\omega)$) se modela mediante la ecuación que se usa comúnmente para modelar el comportamiento de un capacitor imperfecto. La capacidad Q_0 y el parámetro adimensional n , al igual que en el caso del parámetro α , pueden tener un valor teórico entre 0 y 1. Destacando que la ecuación es equivalente a un capacitor ideal cuando n es igual a 1.

III. RESULTADOS

La Fig. 3 muestra los datos experimentales y su simulación ajustada al modelo matemático propuesto para los tres especímenes experimentales evaluados, los gráficos muestran el espectro de bioimpedancia en tejido tumoral en comparación con sus medición en tejido contralateral sano. En la tabla 1 se muestran los parámetros de Cole estimados para cada condición tisular, se evidencia un rango dinámico diferente para cada tejido, así como una respuesta no lineal en función de la condición tisular.

IV. DISCUSIÓN

En tejido tumoral, la hipervascularización y el proceso de inflamación conlleva edema y subsecuente acumulación de fluidos, por lo que el contenido iónico volumétrico promueve un incremento de la conductividad tisular, tal comportamiento puede ser evidente particularmente en el rango de dispersión β (KHz), por lo que el modelo inicial se convierte en un CPE en serie con el resistor ideal propuesto R_0 , y R_∞ debe tener un valor similar. Tal consideración teórica es evidente en la linealidad del espectro que muestra tejido tumoral, en comparación con el semi-arco que muestra tejido contralateral sano, el cuál mantiene el modelo teórico inicial propuesto. En principio, parece que el modelo matemático propuesto y la estimación de sus parámetros de Cole permiten explicar el comportamiento eléctrico de tejido tumoral, al menos en la parte baja de frecuencias exploradas, así, el modelo eléctrico propuesto puede ajustarse para la caracterización de tejidos, y los elementos RC deben

considerarse en consecuencia de las características del tejido tumoral. Se justifican experimentos adicionales para verificar las observaciones.

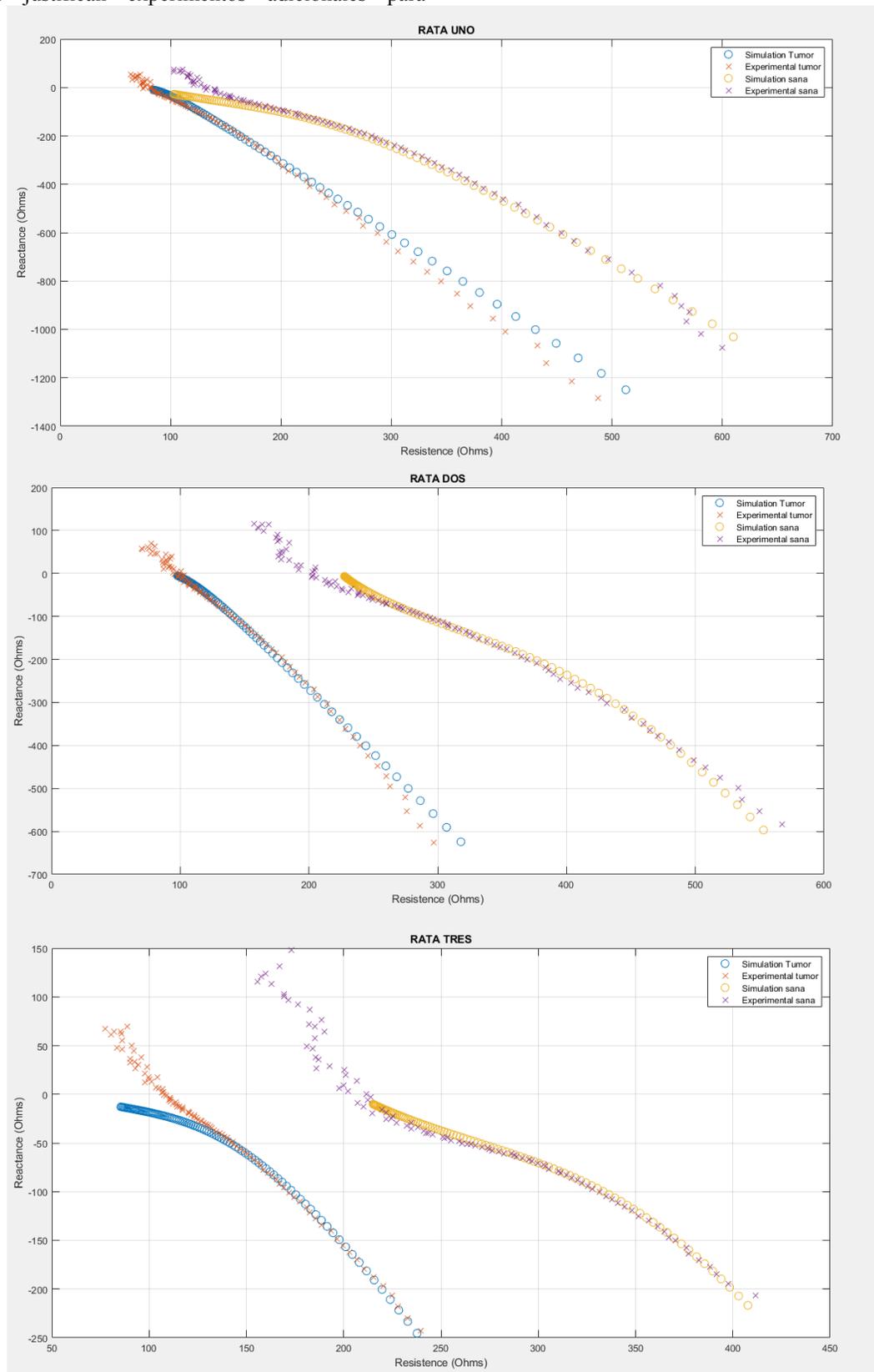


Fig. 3. Gráfico de Nyquist para bioimpedancia multifrecuencia para datos experimentales y ajustados
 Tabla 1. Parámetros de Cole estimados para cada condición tisular

		$R_0(\Omega)$	$R_\infty(\Omega)$	$t(s)$	$\alpha (0-1)$	$Q_0(\Omega-1)$	$n (0-1)$
Rata 1	Sano	305	70	0.5e-5	0.48	0.9e-6	0.795
	Tumor	155	53	0.5e-4	0.15	0.7e-6	0.8
Rata 2	Sano	407	225	0.2e-4	0.75	0.13e-5	0.82
	Tumor	120	93	0.5e-5	0.45	0.14e-5	0.8
Rata 3	Sano	382	205	0.2e-4	0.52	0.5e-5	0.79
	Tumor	280	50	0.12e-3	0.25	0.36e-5	0.81

V. CONCLUSIONES

Los parámetros de Cole del modelo matemático propuesto estimados para tejidos tumoral y sano *in vivo* indican un comportamiento no lineal en ambas condiciones, y tales no linealidades podrían estar asociadas a diferentes factores que modulan el contenido iónico volumétrico. Los parámetros de Cole permiten modular tal comportamiento en el espectro de bajas frecuencias. Se requieren estudios adicionales y análisis histopatológicos para constatar las observaciones.

RECONOCIMIENTO

Este trabajo representa una colaboración entre la “Universidad Autónoma de Occidente, Cali, Colombia”, la “Universidad Yachay Tech, Ecuador”, y el “Instituto Politécnico Nacional-Escuela Superior de Medicina, México”. Proyecto financiado en parte por el Instituto Politécnico Nacional a través del grant No. SIP 0684 2021.

REFERENCIAS

- [1] J. C. Columbié Regüíferos, E. del Campo Mulet, A. I. Núñez Bouron, M. Planas Rodríguez, and M. Cuba García, “Clinical and bioelectric characteristics determined by bioimpedance in patients with chronic obstructive pulmonary disease,” *MEDISAN*, vol. 21, no. 6, pp. 703–709, 2017, Accessed: Jun. 17, 2021. [Online]. Available: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192017000600009&lng=en&tlng=en.
- [2] M. Grossi and B. Riccò, “Electrical impedance spectroscopy (EIS) for biological analysis and food characterization: a review,” *J. Sensors Sens. Syst.*, vol. 6, no. 2, pp. 303–325, Aug. 2017, doi: 10.5194/jsss-6-303-2017.
- [3] T. K. Bera, “Bioelectrical Impedance Methods for Noninvasive Health Monitoring: A Review,” *J. Med. Eng.*, vol. 2014, pp. 1–28, Jun. 2014, doi: 10.1155/2014/381251.
- [4] B. Blad and B. Baldetorp, “Impedance spectra of tumour tissue in comparison with normal tissue; a possible clinical application for electrical impedance tomography,” *Physiol. Meas.*, vol. 17 Suppl 4A, pp. A105-15, Nov. 1996, doi: 10.1088/0967-3334/17/4a/015.
- [5] Y. Salazar Muñoz, “Caracterización de tejidos cardíacos mediante métodos mínimamente invasivos y no invasivos basados en espectroscopia de impedancia eléctrica,” Tesis doctoral, Universitat Politècnica de Catalunya, 2004.
- [6] M. E. Moncada, M. del P. Saldarriaga, A. F. Bravo, and C. R. Pinedo, “Medición De Impedancia Eléctrica En Tejido Biológico,” *Rev. Tecnológica*, vol. 25, no. 25, pp. 51–76, 2010.
- [7] D. Miklavčič, N. Pavšelj, and F. X. Hart, “Electric Properties of Tissues,” in *Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering*, Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2006.
- [8] A. Ivorra, “Bioimpedance Monitoring for physicians: an overview,” *Cent. Nac. Microelectron.*, vol. 2, no. July, pp. 1–35, 2003, [Online]. Available: https://www.researchgate.net/publication/253563215_Bioimpedance_Monitoring_for_physicians_an_overview.
- [9] K. R. Foster and H. P. Schwan, “Dielectric properties of tissues and biological materials: a critical review,” *Crit. Rev. Biomed. Eng.*, vol. 17, no. 1, pp. 25–104, 1989.
- [10] S. Grimnes and O. G. Martinsen, “Cole electrical impedance Model—a critique and an alternative,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 52, no. 1, pp. 132–135, 2005, doi: 10.1109/TBME.2004.836499.