

**CONTRIBUCIÓN A LA OBTENCIÓN DE IMÁGENES
PARAMÉTRICAS EN TOMOGRAFÍA DE
IMPEDANCIA ELÉCTRICA PARA LA CARACTERIZACIÓN DE
TEJIDOS BIOLÓGICOS**

Tesis doctoral presentada en la
Universidad Politécnica de Catalunya
para la obtención del título de doctor

J. Oscar Casas Piedrafita
Director: Dr. Javier Rosell Ferrer

Barcelona, septiembre de 1998

1.1 Introducción

La impedancia 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 todo este siglo se ha ido estudiando su aplicabilidad en los diferentes campos de estudio de los sistemas biológicos, datando el primer trabajo que se encuentra 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 impedancia tenemos 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, desarrollando 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, se continúa utilizando sus modelos en la caracterización de las medidas espectrales de impedancia. A partir de estas fechas 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, entre otros, 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 primera técnica de imágenes de impedancia eléctrica basada en la unión de las técnicas, por un lado, de tomografía de rayos X, que sufre un gran desarrollo en los años 70, y por otro lado los avances obtenidos con la plestimografía de impedancia. 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. La imagen reconstruida, que corresponde a una sección transversal del objeto, se halla a partir de las tensiones, o corrientes, detectadas en su superficie y representa la distribución de impedancia en su interior. En los estudios de Henderson y Webster se utilizaba un método similar al de las radiografías de rayos X, es decir, no se realizaba una tomografía sino una proyección, siendo, en los años 80, la universidad inglesa de Sheffield, (Brown y Barber, 1982), la que 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. El hecho de que este problema inverso sea no lineal complica su resolución. Para hallar su solución se pueden utilizar algoritmos iterativos, resolviéndose en cada iteración el denominado problema

directo, consistente en encontrar las tensiones en el contorno del objeto a partir de la inyección y de la distribución de conductividad en su interior. Con estos algoritmos es posible obtener las denominadas tomografías absolutas que permiten hallar el verdadero valor de la impedancia en el interior del objeto. Una limitación de este tipo de tomografía es la necesidad de tener un cierto conocimiento inicial de la forma y tamaño del objeto a medir. Para solventar este problema se desarrolló la tomografía relativa o diferencial. En ella no se reconstruye la distribución de conductividades absolutas, sino los cambios de conductividad entre dos distribuciones diferentes. Además, si los cambios entre dichas distribuciones son pequeños, es posible linealizar los algoritmos de reconstrucción, evitando así las soluciones iterativas. Si el parámetro, en función del cual se estudia la variación, es el tiempo, se obtienen las denominadas imágenes dinámicas. Aplicaciones de estas imágenes dinámicas pueden ser el estudio de la evolución de la impedancia del corazón durante el ciclo cardíaco, o la de los pulmones durante el ciclo respiratorio. Por otra parte, dada la dependencia de la impedancia de los tejidos con la frecuencia, puede establecerse como parámetro variable a considerar la frecuencia en lugar del tiempo. Se hablará en este caso de tomografía de impedancia eléctrica multifrecuencia (TIEM), ligada a las técnicas espectroscópicas ya desarrolladas en las medidas de bioimpedancias.

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*. Además, 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*. El objetivo es, pues, la utilización de la tomografía, una técnica no invasiva, para determinar la impedancia en función de la frecuencia en una región interna del cuerpo, realizando de esta forma la distinción, no sólo entre órganos sino también entre características particulares asociadas a un órgano en concreto. El fin último que se persigue con la aplicación de la espectroscopia en la tomografía de impedancia eléctrica es su aplicación en el entorno clínico gracias a la mejora que puede aportar en la distinción de los tejidos y de sus diferentes características.

Las aplicaciones médicas en las que actualmente se trabajan en la aplicación de 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). Nuestra intención es su aplicación en la distinción y caracterización de los tejidos del tórax y del abdomen del cuerpo humano. Una aplicación clínica posible es la caracterización de la isquemia de los diferentes órganos y en concreto la que se produce en el tejido miocárdico. Esta isquemia miocárdica, que se produce tras un accidente coronario, altera profundamente las propiedades eléctricas que son esenciales para el normal acoplamiento electromecánico intercelular, y para la propagación normal de la actividad cardíaca. Como consecuencia de esto, la función ventricular se ve seriamente

comprometida, pudiéndose llegar a desarrollar procesos arritmiológicos que pueden hacer peligrar la vida del paciente. La medida de las propiedades eléctricas pasivas del miocardio, a través de su impedancia, ha sido un tema muy poco tratado en la bibliografía, al contrario de lo que sucede con las propiedades que generan los potenciales de acción. Su estudio es por este motivo importante, ya que pueden significar un nuevo procedimiento de diagnóstico que podría tener una gran aplicabilidad clínica, especialmente en situaciones en las que el electrocardiograma no aporta un diagnóstico definitivo.

1.2 Objetivos de la tesis

El objetivo de la tesis es el desarrollo de equipos y métodos de análisis, tanto para medidas *in vivo* como *in vitro*, de la composición y la estructura de tejidos biológicos mediante técnicas basadas en la medida multifrecuencia de la impedancia eléctrica, como son la espectroscopia y la tomografía, así como con la unión de estas dos técnicas en la obtención de las denominadas imágenes paramétricas, que no representan la variación de la conductividad del objeto con la frecuencia o el tiempo, sino con los parámetros de un modelo, normalmente el de Cole-Cole, que caracterizan espectralmente cada pixel de la imagen (figura 1.1).

Para conseguir estos objetivos se dividirá la tesis en tres partes diferentes. En la primera parte se caracterizarán los métodos empleados tanto para las medidas de espectroscopia, como para las de tomografía. En ella, los objetivos a conseguir serán:

- Adaptación de los métodos y sistemas desarrollados para su utilización en medidas de caracterización de tejidos.
- Desarrollo de maquetas (*phantoms*) que permitan la validación de desarrollos teóricos y la calibración de los sistemas de espectroscopia y tomografía desarrollados.
- Obtención de modelos matemáticos y circuitales que sean útiles en la interpretación de las medidas de espectroscopia de impedancia eléctrica.
- Estudio del problema directo en tomografía de impedancia eléctrica, para la obtención de la estrategia de inyección óptima en la distinguibilidad de conductividades.
- Estudio de la obtención de imágenes paramétricas en tomografía de impedancia eléctrica.

La segunda parte englobará el desarrollo del prototipo de medida de tomografía que permitirá la obtención de imágenes, tanto dinámicas, será un sistema en tiempo real, como multifrecuencia. La realización de este sistema se verá completada con un estudio comparativo de las técnicas de demodulación empleadas en la adquisición de las señales de tomografía

Por último, en la tercera parte se presentarán los resultados obtenidos tanto en espectroscopia como en tomografía, estudiándose:

- Qué parámetros permiten de forma óptima la distinción y caracterización de los diferentes tejidos mediante medidas *in vivo* de espectroscopia.
- La evolución de la isquemia de los diferentes tejidos mediante medidas *in-situ*.
- La aplicabilidad de estas medidas en un entorno clínico.
- La obtención de imágenes paramétricas en tomografía de impedancia eléctrica multifrecuencia.

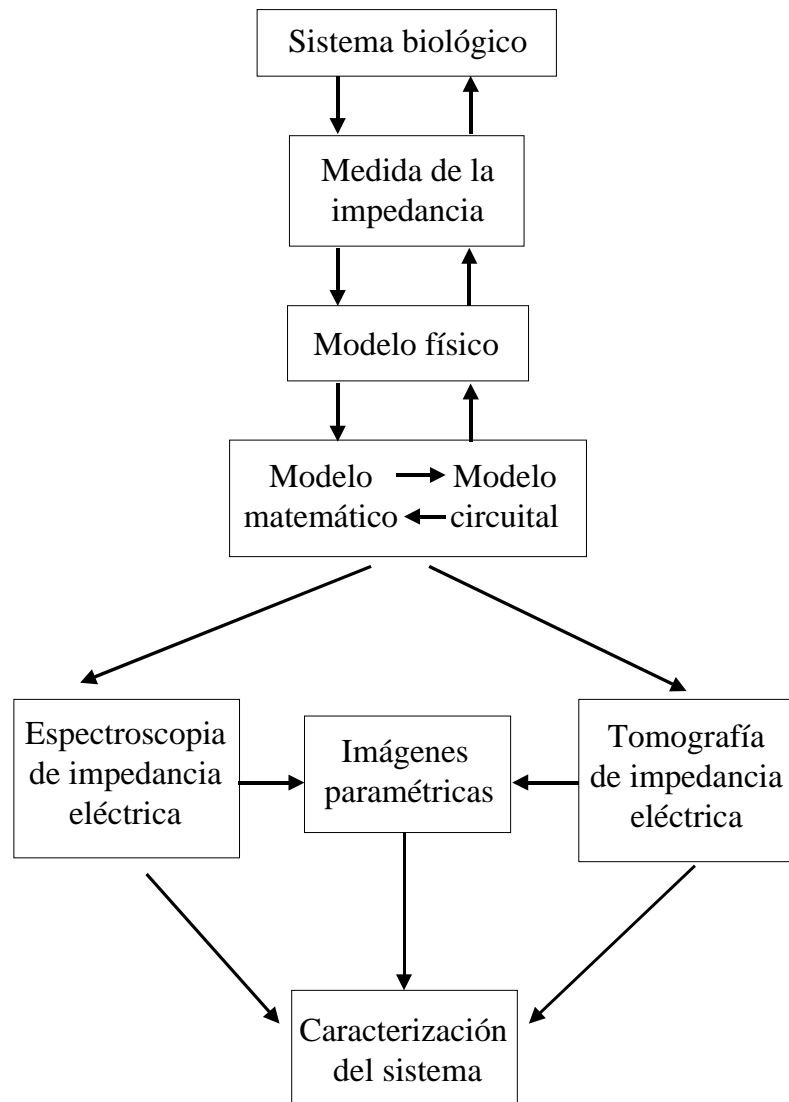


Figura 1.1 Diagrama de flujo de los procesos de medida y caracterización de los sistemas biológicos mediante espectroscopia y tomografía de impedancia eléctrica

1.3 Organización de la memoria

En la presente memoria se ha intentado que el orden de los temas tratados responda a una secuencia lógica de aproximación a la obtención de imágenes paramétricas en tomografía de impedancia eléctrica. El hecho de trabajar en los dos campos de medida de impedancia, como son los de espectroscopia y tomografía, ha llevado a dividir el tema de materiales y métodos en dos partes según se tratara una u otra técnica. Teniendo esto en cuenta, el contenido de los capítulos ha quedado como sigue:

- En el capítulo segundo se realiza en primer lugar una introducción a la espectroscopia, describiendo las bases generales de la medida de impedancia eléctrica en medios continuos. Posteriormente se pasa a estudiar cuáles son las limitaciones que se encontrarán en la realización de dichas medidas, cuantificando los errores que se obtendrán, tanto debido al sistema de medida, como al método. Este estudio se verá complementado con el de los *phantoms* que, perfectamente caracterizados desde el punto de vista de sus propiedades eléctricas, nos ayudarán a validar los procesos desarrollados teóricamente, permitiéndonos además realizar las calibraciones de los diferentes sistemas. Un último punto será el de desarrollo de modelos, tanto matemáticos como circuitales, que se aplicarán sobre las medidas de espectroscopia para la extracción de parámetros que permitan mejor su caracterización.
- La técnica tratada en el capítulo tercero es la tomografía de impedancia eléctrica. Se estudia primeramente los denominados problemas directo e inverso, que nos permitirán hallar la estrategia de inyección óptima para la distinguibilidad de cambios en la conductividad, así como los límites y errores en su cuantificación que nos imponen los distintos algoritmos utilizados en la reconstrucción de las imágenes. El último punto es el desarrollo de la teoría de imágenes paramétricas, y en concreto el de los algoritmos que se aplicarán sobre los pixels de las imágenes multifrecuencia.
- El capítulo cuarto contiene la descripción de las aportaciones realizadas en el diseño de sistemas de tomografía de impedancia en tiempo real y multifrecuencia. En él se describe el prototipo de investigación, y las pruebas realizadas para su validación.
- El capítulo quinto muestra los resultados encontrados en las medidas de espectroscopia y tomografía. En primer lugar se muestran los estudios realizados sobre los tejidos para su distinción *in-vivo* y para la caracterización de la evolución de su isquemia con medidas *in-situ*. Estas medidas son modelizadas, estudiándose qué parámetros permiten mejor su caracterización. Además esta información obtenida sobre los tejidos puede ser utilizada como información *a priori* en las medidas *in-vivo* de imágenes paramétricas presentadas en el último apartado de este capítulo.