

DISS. ETH No. 19863

Modeling of Cell Suspensions and Biological Tissue for Computational Electromagnetics

A dissertation submitted to the

ETH ZURICH

for the degree of

Doctor of Sciences

presented by

SONJA HUCLOVA

Master of Science in Chemistry
University of Bern, Switzerland

born January 5, 1980

citizen of Worb (BE)

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Ch. Hafner, examiner

Prof. Dr. D. Erni, co-examiner

Dr. J. Fröhlich, co-examiner

2011

Abstract

Dielectric spectroscopy is a technique for non-invasive probing of materials, e.g. biological tissue. Especially in case of biological tissue many physical and physiological parameters influence the dielectric properties so the unique relation between variations in properties of the bulk material and the origin of a specific change becomes difficult to assess. In order to better understand and investigate the effective dielectric properties and certain mechanisms influencing them computational models of the material exposed to the electric field might provide a deeper insight. However, biological material is inhomogeneous, anisotropic and dispersive. In addition, large aspect ratios occurring on the cellular as well as on the macroscopic level often lead to a high computational demand in numerical simulations. Consequently, modeling of the effective dielectric properties is rather challenging. The aim of this work is to overcome the mentioned challenges and to enable the computational reproduction of the dielectric behaviour of cell suspensions and tissues.

First, the most important spectral features are identified using semi-analytical mixing formulas. Cell suspensions and tissues are assumed having a quasi-periodic microstructure with a three-phase unit cell consisting of a shelled particle (cytoplasm and cell membrane) embedded in extracellular medium. Then, more advanced models including a versatile parametrization method of the cell shape are implemented using the Finite Element Method. Additionally, thin geometrical domains are successfully replaced by boundary conditions leading to a significant computational speedup. Focusing on the microstructure it is shown that for frequencies up to at least 10 – 100 MHz shape and volume fraction of cells strongly influence the dielectric spectra of biological bulk material. Above the center frequency of the β -dispersion caused by the shorting of the cell membrane, shape and volume fraction lose their importance and the principal characteristic in effective properties of the cell model is determined by the volume fractions of the different constituents only. Consequently, for dielectric modeling of biological tissue below 100 MHz cell shape and cellular volume fraction have to be accurately taken into account in the model. Mixing formulas can serve as a first approximation, but for more realistic scenarios only numerical simulations offer the required flexibility and accuracy. Furthermore, as some tissues exhibit a layered substructure on the macro- or submacroscopic scale semi-analytical and numerical models of multilayer structures are developed. Since non-invasiveness often involves the use of coplanar electrodes the multilayer structures are exposed to an inhomogeneous electric field, an additional challenge for a potential reconstruction. The uniqueness as well as the sensitivity and selectivity of the effective properties to parameter changes are investigated using the mentioned models. Generally, the reconstruction is an ill-posed problem. However, it is shown that if the number of unknowns is sufficiently small one can potentially assign the origin of a change

in the effective parameters to a specific varying parameter. The needed information is obtained from the difference spectra of permittivity and conductivity and their first and second derivative assuming a certain parameter oscillating around a reference value.

Combining the findings a versatile and flexible computational framework is implemented. For the first time a dielectric multiscale model of biological tissue in the MHz range is established, fully based on material composition and morphological parameters of the micro- and macrostructure. Finally, the approach is successfully validated with measurements on human skin.

The presented framework is extendable and can be used for identification of mechanisms causing dielectric changes as well as for optimization of sensing devices. The use of the basic approach is not limited to biological tissue but suitable for the modeling of dielectric properties of composite materials with a similar substructure in general.

Zusammenfassung

Dielektrische Spektroskopie ist eine Methode für nicht-invasive Untersuchungen an Materialien, wie zum Beispiel an biologischem Gewebe. Vor allem im Falle von biologischem Gewebe existieren viele physikalische und physiologische Parameter, welche die dielektrischen Eigenschaften beeinflussen. Somit gestaltet sich eine eindeutige Zuordnung zwischen Variationen der Eigenschaften des Bulkmaterials und einer spezifischen Änderung eher schwierig. Eine Möglichkeit um die effektiven dielektrischen Eigenschaften eines Materials zu untersuchen und etwaige Änderungen besser zu verstehen stellen rechnergestützte Modelle dar. Allerdings ist biologisches Material inhomogen, anisotrop und dispersiv. Zusätzlich führen grosse Längenverhältnisse sowohl auf der mikro- als auch auf der makroskopischen Skala häufig zu einem grossen rechnerischen Aufwand in numerischen Simulationen. Das Ziel der vorliegenden Arbeit besteht darin, die erwähnten Herausforderungen zu überwinden und die computergestützte Berechnung vom dielektrischen Verhalten von Zellsuspensionen und biologischem Gewebe zu ermöglichen.

Zuerst werden die wichtigsten spektralen Besonderheiten mittels semi-analytischen Mischformeln identifiziert. Dabei wird angenommen, dass Zellsuspensionen und Gewebe eine quasi-periodische Struktur aufweisen. Die Einheitszelle besteht aus einem Einschluss, dem Zytoplasma umhüllt von einer Zellmembran, eingebettet im extracellulären Medium. Anschliessend werden erweiterte Modelle mit Hilfe der Methode der Finiten Elemente unter Verwendung einer vielseitigen Oberflächenparametrisierungsmethode implementiert. Dabei können dünne geometrische Domänen durch Grenzbedingungen ersetzt werden, was zu einer signifikanten Verkürzung der Rechenzeit führt. Es wird gezeigt, dass sowohl Zellform als auch der Volumenbruch, welchen die (biologische) Zelle in der Einheitszelle annimmt, das Frequenzspektrum der effektiven Materialparameter bis 10 – 100 MHz stark beeinflussen. Über der Relaxationsfrequenz der β -Dispersion, verursacht durch den Kurzschluss der Zellmembran verlieren Zellform und Volumenbruch weitgehend ihre Bedeutung und die effektiven Eigenschaften werden hauptsächlich durch die Volumenbrüche der einzelnen Konstituenten bestimmt. Daraus folgt, dass in dielektrischen Modellen von Zellen und Geweben für Frequenzen unter 100 MHz Zellform und Volumenbruch angemessenen Rechnung getragen werden muss. Mischformeln können hierfür als Approximation dienen, allerdings bieten nur numerische Simulationen die nötige Flexibilität und Genauigkeit.

Im Weiteren werden semi-analytische und numerische Modelle von Mehrschichtensystemen erstellt, da einige Gewebearten auf der makroskopischen oder submakroskopischen Skala geschichtete Unterstrukturen aufweisen. Da bei nicht-invasiven Messanordnungen häufig koplanare Elektroden zum Einsatz kommen, ist das Mehrschichtensystem einem inhomogenen elektrischen Feld ausgesetzt, also einer zusätzlichen Herausforderung für eine potentielle Rekonstruktion. Mit den erwähnten Modellen wird sowohl Eindeutigkeit

der effektiven Eigenschaften als auch Sensitivität und Selektivität bezüglich Parameteränderungen untersucht. Im Allgemeinen ist die Rekonstruktion ein schlecht konditioniertes Problem. Es wird allerdings gezeigt, dass der Ursprung einer Änderung in den effektiven Parametern einem spezifischen, variierten Parameter zugeordnet werden kann, wenn die Anzahl Unbekannter klein genug ist. Die nötige Information wird aus den Differenzspektren von Permittivität und Leitfähigkeit sowie deren erster und zweiter Ableitung erhalten.

Anschliessend werden die Erkenntnisse kombiniert und es wird eine vielseitige und flexible Berechnungsprozedur implementiert. Das erste Mal überhaupt wird ein dielektrisches Multiskalen-Modell für biologisches Gewebe in der MHz-Region erstellt, welches auf Materialzusammensetzung und Morphologie der Mikro- und Makrostruktur basiert. Schliesslich wird der Ansatz erfolgreich mit Messungen auf der menschlichen Haut validiert.

Die vorgestellte Berechnungsprozedur ist erweiterbar und kann sowohl für die Identifikation von Mechanismen, welche Änderungen in effektiven dielektrischen Eigenschaften zur Folge haben, als auch für die Optimierung von Messanordnungen und Sensoren verwendet werden. Der grundlegende Ansatz beschränkt sich nicht nur auf biologisches Gewebe, sondern eignet sich auch für Modellierung von Materialgemischen mit ähnlicher Substruktur im Allgemeinen.