

# PROPIEDADES DIELECTRICAS DE SISTEMAS BIOLÓGICOS (CONFERENCIA INVITADA)

C. Grosse\*

*Instituto de Física, Facultad de Ciencias Exactas y Tecnología, Universidad Nacional de Tucumán,  
Avenida Independencia 1800, 4000 Tucumán*

## 1. INTRODUCCION

El interés en el estudio del comportamiento de sistemas biológicos sometidos a la acción de campos electromagnéticos obedece a diferentes motivaciones.

La más importante es la que deriva de la preocupación por nuestra propia salud. Estamos permanentemente inmersos en campos electromagnéticos como los asociados a ondas de radio y televisión, y campos de líneas de alta tensión. Sabemos que los campos producen calentamiento de los tejidos, pero no sabemos con certeza si existen otros efectos no térmicos, y potencialmente peligrosos. Esta preocupación atañe a todos nosotros, y muy especialmente a empresas cuyo personal está sometido a campos intensos, como las relacionadas con redes de alta tensión, transportes, y al ejército, en el que se manejan equipos de microonda de alta potencia.

Otra razón para estudiar estas propiedades deriva de que las mediciones dieléctricas constituyen una técnica poderosa y no destructiva de investigación, por lo que contribuyen a la comprensión de los mecanismos de funcionamiento de los sistemas biológicos.

Finalmente, existe una gran variedad de aplicaciones médicas y tecnológicas basadas en el hecho que la radiación electromagnética puede alterar los sistemas biológicos produciendo cambios en ellos.

La determinación de las propiedades dieléctricas de un sistema consiste en la medición de su permitividad  $\epsilon$ , y de su conductividad  $\sigma$ , como funciones de la frecuencia. Se suelen usar estos dos parámetros reales en lugar de una permitividad compleja, debido a que los materiales biológicos son siempre conductores. Esto hace que la parte imaginaria de la permitividad compleja diverja en el límite de bajas frecuencias.

Los materiales biológicos más estudiados son los tejidos: óseo, muscular, hepático, adiposo, tanto en

estado sano como enfermo. Esto último es de interés en la detección y en el tratamiento térmico de tumores, ya que las propiedades de los tejidos cancerosos difieren marcadamente de los sanos. Otro grupo importante de sistemas de interés son las suspensiones: sangre, bacterias, células, proteínas, ADN.

A excepción de los tejidos óseo y adiposo, todas estas sustancias están formadas preferentemente por agua. Podríamos anticipar así que sus propiedades no deberían diferir mucho de las propiedades del agua.

Desde el punto de vista dieléctrico el agua es un material excepcional, ya que su permitividad  $\epsilon = 80$  es sensiblemente más elevada que la de casi todas las demás sustancias, que tienen valores de  $\epsilon$  comprendidos usualmente entre 1 y 20. Sólo contadas sustancias como el titanato de bario superan la permitividad del agua llegando a valores de  $\epsilon$  del orden de 1000.

Sorprendentemente, las propiedades dieléctricas de los sistemas biológicos difieren mucho de las del agua. La permitividad del tejido muscular, por ejemplo, alcanza valores increíblemente altos:  $\epsilon \approx 10.000.000$  para frecuencias de unos 10 Hz. Además, la permitividad varía fuertemente con la frecuencia, disminuyendo rápidamente para frecuencias más altas: para 1 MHz  $\epsilon \approx 1000$ , mientras que para 1 GHz  $\epsilon \approx 100$ . Esta variación no es uniforme, sino que ocurre en zonas diferenciadas de relajación que se denominan tradicionalmente: alfa (audiofrecuencia), beta (100 KHz - 1 MHz), delta (10 a 100 MHz), gamma (10 GHz). Estas cuatro relajaciones se observan en mayor o menor grado en casi todos los sistemas biológicos, por lo que cualquier interpretación de mediciones dieléctricas realizadas sobre ellos requiere la comprensión de los mecanismos involucrados.

## 2. MECANISMOS DE RELAJACION

A continuación se van a describir los cuatro mecanismos principales de relajación, analizando el espectro dieléctrico de un sistema biológico particularmente sencillo: una suspensión de células.

\* Miembro de la Carrera del Investigador del CONICET

Desde el punto de vista dieléctrico una célula en suspensión es, en primera aproximación, una esfera homogénea conductora rodeada por una fina membrana aislante. El todo está sumergido dentro de un electrolito acuoso.

Los tres medios están caracterizados por sus permitividades y conductividades, que son esencialmente independientes de la frecuencia. Únicamente para frecuencias superiores al GHz las permitividades de los medios interior y exterior comienzan a disminuir debido a la relajación dipolar del agua. Esta variación está acompañada por el correspondiente crecimiento de las conductividades. La permitividad de la membrana se mantiene constante en todo el rango de frecuencias considerado, al no contener ni agua ni grupos polares.

La descripción del espectro dieléctrico de la suspensión se hará partiendo de las altas frecuencias, lo que tiene la ventaja conceptual de corresponder a la evolución temporal del sistema ante la aplicación de un campo en forma de escalón.

### Relajación $\gamma$

Para frecuencias superiores a los 100 GHz, las permitividades de los tres medios: interior, membrana y exterior, son prácticamente iguales:  $\epsilon \approx 4$ . El campo eléctrico atraviesa las células sin desviarse por lo que la medición no aporta información sobre sus propiedades. La permitividad del sistema es baja porque la permitividad de sus constituyentes es baja.

Al disminuir la frecuencia comienza a aumentar la permitividad de los medios interior y exterior. Las líneas de campo eléctrico se modifican reflejando la diferencia de las permitividades de estos dos medios. La presencia de la membrana no contribuye apreciablemente al valor de la polarización debido a que su volumen es muy pequeño.

Las conductividades no afectan la distribución del campo, porque a frecuencias tan elevadas no pueden formarse distribuciones de carga sobre las interfases que estén en fase con el mismo.

La permitividad del sistema aumenta debido a que la permitividad de sus constituyentes aumenta.

### Relajación $\delta$

Al disminuir la frecuencia comienzan a formarse densidades de carga superficial en las interfases, que son debidas a la diferencia entre las densidades de corriente en fases adyacentes. Estas distribuciones de carga van modificando el campo hasta lograr que las densidades de corriente sean continuas en las interfases. En este proceso intervienen únicamente las fases interior y exterior, ya

que la membrana, al ser muy fina, está cortocircuitada a estas frecuencias.

El campo dipolar en el electrolito puede aumentar o disminuir durante este proceso. Sin embargo la permitividad del sistema siempre aumenta. Este aumento no se debe a un aumento de la polarización, sino al hecho que el campo es parcialmente excluido de las regiones de alta conductividad. Y un condensador con el campo concentrado en una fracción de su volumen tiene una permitividad mayor que si el campo está uniformemente distribuido en él. Este es el mecanismo de Maxwell-Wagner de fundamental importancia en sistemas heterogéneos conductores.

Los parámetros de la relajación  $\delta$  no dependen del tamaño de la célula, pero sí de las propiedades eléctricas de su medio interior. Por lo tanto, esta relajación da información sobre la región interior a la membrana.

### Relajación $\beta$

Al disminuir aún más la frecuencia, la membrana comienza a interrumpir el flujo de corriente. Grandes distribuciones de carga se crean a ambos lados de la misma, excluyendo totalmente el campo eléctrico del interior de la célula.

La configuración del campo exterior en bajas frecuencias corresponde al de una partícula aislante dentro de un medio conductor. Esta distribución no depende ni de las permitividades de los constituyentes ni de sus conductividades. Basta con que los medios interior y exterior sean conductores, y que la membrana sea aislante.

Como el campo en el interior es nulo, toda la caída de potencial que corresponde a la célula se concentra sobre la membrana, que debe soportar así un campo intenso. La permitividad del sistema aumenta fuertemente debido a que dentro del mismo se cargan los condensadores elementales constituidos por las membranas celulares.

El incremento dieléctrico y el tiempo de relajación son proporcionales al cociente entre el radio de la célula y el espesor de la membrana. Por lo tanto, los parámetros de la relajación  $\beta$  dan información sobre las características geométricas y eléctricas de la membrana celular.

### Relajación $\alpha$

Disminuyendo aún más la frecuencia, no se produce más cambio en la distribución del campo eléctrico, por lo que no existe ningún mecanismo adicional de relajación en el modelo de célula empleado. Para explicar la relajación  $\alpha$  observada experimentalmente debemos revisar este modelo.

Una característica fundamental de una célula viva es que ella mantiene una diferencia de potencial a través de su membrana. Para generar este potencial continuo, que es del orden de 100 mV, el medio interior debe tener una carga neta que típicamente es negativa. Esta carga produce un campo radial en la membrana y en el medio exterior, que atrae iones positivos del electrolito. En consecuencia, una representación más realista de una célula viva consiste en adicionar al modelo anterior una capa de contraiones en la proximidad de la membrana.

Esto significa, ante todo, que la célula está rodeada por una región donde la conductividad es mayor que en el resto del electrolito, la que tenderá a apantallar la membrana a bajas frecuencias. Hay que tener en cuenta, además, que el sistema es asimétrico en lo que respecta a los iones del medio exterior.

Desde el punto de vista de los iones positivos la célula se comporta como si estuviera rodeada por una capa conductora, ya que ellos pueden utilizar este camino para ser transferidos de un lado al otro de la misma. Por el contrario, este camino conductor no existe para los iones negativos, para los que la célula se comporta como una partícula aislante.

La situación en campo estático se puede describir de la siguiente manera. Los contraiones se redistribuyen sobre la superficie: si el campo está dirigido de izquierda a derecha, la concentración aumenta del lado derecho de la célula.

De este mismo lado, y alejándose de la superficie, aumenta la concentración de iones de ambos signos. Sin embargo, la concentración de iones negativos que son traídos por el campo hacia la célula es mayor que la de los positivos que se están alejando de ella.

En consecuencia, en la proximidad inmediata de la membrana aparece una separación efectiva entre las cargas positivas y negativas, que es mantenida por fuerzas eléctricas y difusivas.

La permitividad del sistema aumenta porque la separación entre las cargas del condensador elemental resultante es del orden del radio de Debye, usualmente menor que el espesor de la membrana, y porque la permitividad del medio que llena este condensador es mayor que la permitividad de la membrana.

El incremento dieléctrico y el tiempo de relajación son en este caso proporcionales al cuadrado del radio de la célula, lo que lleva a incrementos enormes para partículas grandes. Los parámetros de la relajación  $\alpha$  dan información sobre la carga de la célula y sobre la conductividad de la región que la rodea.

### 3. EJEMPLOS DE APLICACION

A continuación se van a dar algunos ejemplos de aplicaciones de las propiedades dieléctricas de sistemas biológicos, tratando de evitar los casos más usuales.

#### Determinación de la frescura de alimentos

Las mediciones dieléctricas se utilizan para determinar la frescura de alimentos perecederos como el pescado. Para comprender la sensibilidad del método conviene describir las transformaciones que ocurren en los tejidos después de la muerte.

El primer cambio consiste en que el mecanismo responsable de mantener la diferencia de potencial a través de las membranas deja de funcionar. Las células comienzan a descargarse en un proceso que dura algunas horas. Durante este tiempo la relajación  $\alpha$  desaparece progresivamente.

El cambio siguiente consiste en la modificación de las propiedades eléctricas de las membranas, que en el lapso de uno o dos días comienzan a perder sus propiedades aislantes. Esta transformación viene acompañada por una disminución de la relajación  $\beta$ .

En consecuencia, medidas dieléctricas en audiofrecuencia permiten determinar la frescura en el rango de horas, mientras que medidas en radiofrecuencia detectan cambios ocurridos en el rango de días.

#### Desarrollo de alimentos para hornos de microonda

La absorción de energía en un horno de microonda está gobernada por numerosos factores, entre los que se destaca la conductividad del alimento. A 2.45 GHz, que es la frecuencia de operación usual, la conductividad del agua destilada es del orden de 1 S/m. En un alimento, a esta conductividad que es debida íntegramente a rotación dipolar, se le suma la conductividad iónica. Como en condiciones fisiológicas la conductividad iónica es del orden de 1 S/m, resulta que en un alimento típico una mitad de la potencia absorbida se disipa por rotación dipolar y la otra por conducción iónica. En consecuencia, el calentamiento se puede dosificar variando los contenidos de agua y de sal.

Sin embargo hay otros factores importantes. No sólo importa la conductividad del material sino también el campo en el interior del mismo. Este campo depende de la permitividad del material y de su forma. Además depende del tamaño del producto, ya que a la frecuencia utilizada la longitud de onda en el vacío es del orden de 6 cm, lo que hace

que alimentos tales como una papa mediana se cocinen anormalmente rápido.

La industria alimenticia juega sobre todos estos factores, a los que hay que agregar la variación de las propiedades dieléctricas con la temperatura y las propiedades físicas del recipiente, para producir alimentos novedosos en un mercado extremadamente competitivo. Cabe señalar, como ejemplo, la pizza cuya masa se cocina a alta temperatura en su parte inferior hasta tornarse crocante, o el helado que permanece congelado mientras se funde el charlotte que lo rodea.

### Rotación de células

Una limitación de las técnicas dieléctricas clásicas en el análisis de células, es que requieren contar con muchas de ellas para formar la suspensión. La interpretación de los resultados se basa siempre en la suposición que todas las células son idénticas, y exige el uso de alguna forma de tratamiento aproximado de las interacciones entre ellas.

Una técnica que elimina estas dificultades es la de rotación. El método consiste en usar una pequeña celda con cuatro electrodos dispuestos sobre los lados de un cuadrado. Se aplican dos tensiones desfasadas en  $90^\circ$  sobre los pares de lados opuestos, haciendo que el vector campo eléctrico gire en el interior de la celda. Una célula sometida a este campo comienza a girar debido al torque que ejerce el campo sobre la componente imaginaria de su momento dipolar. El giro es lento, de unos pocos ciclos por minuto, y puede producirse en el mismo sentido que el del campo o en sentido contrario.

Esta técnica muy reciente permite determinar con gran precisión las propiedades de membrana de células individuales, por lo que es utilizada en el diagnóstico de patologías. Permite además obtener información sobre la distribución de densidades de carga en la proximidad de partículas cargadas, que no es accesible a medidas dieléctricas clásicas.

### Formación de cadenas

Cuando se aplica un campo intenso a una suspensión de células, éstas comienzan a interactuar mediante sus momentos inducidos. El movimiento de traslación resultante, denominado dielectroforesis, lleva a la formación de cadenas alineadas en la dirección de las líneas de campo.

Este fenómeno ha encontrado una aplicación prometedora en la tecnología. Cuando se forman las cadenas, la viscosidad macroscópica de la suspensión, medida en el sentido perpendicular al campo, aumenta enormemente. Existen actual-

mente proyectos de desarrollo de amortiguadores con características instantáneamente variables, para ser utilizados en trenes de aterrizaje de aviones. La suspensión está constituida, en este caso, por aceite y pequeñas esferas de vidrio poroso, al que se agregan trazas de humedad y de iones, para obtener las características requeridas de polarización.

### Fusión de células

Una aplicación importante de las técnicas dieléctricas a la medicina y a la microbiología es la de fusión.

Como ya se ha mencionado, una célula viva mantiene una diferencia de potencial del orden de 100 mV a través de su membrana. Aplicado sobre un espesor de 100 Å, este valor corresponde a un campo de 100.000 V/cm.

Este campo extremadamente intenso es soportado por la membrana debido a su excepcional resistencia a la ruptura dieléctrica. La ruptura se puede producir, sin embargo, si se superpone al campo propio un campo exterior.

El procedimiento consiste en someter una suspensión de células a un campo intenso de forma que ellas se agrupen iniciando la formación de cadenas. Se aplica entonces un pulso de unos 1000 V/cm a una frecuencia comprendida entre las relajaciones  $\alpha$  y  $\beta$  para la que toda la diferencia de potencial correspondiente a la célula se concentre en la membrana. Se logra así la ruptura, que consiste en la perforación de la membrana, usualmente en el punto de contacto entre dos células alineadas con el campo. Cada membrana tiene a obstruir la perforación, lo que logra de la forma más rápida posible combinándose con la membrana de la célula vecina. Se obtiene así una célula híbrida, combinación de las dos células originales, fenómeno que nunca ocurre en forma natural.

### 4. CONCLUSION

Se ha tratado de dar una visión general de la problemática que se estudia en el campo de las propiedades dieléctricas de sistemas biológicos. Es un campo amplio que presenta todas las gradaciones posibles entre la física y la biología puras.

Los mecanismos de relajación que se han discutido son los más comunes, y los mejor estudiados. Sin embargo ellos no son de ninguna manera los únicos presentes en los diferentes sistemas. Hay todavía grandes vacíos en la interpretación de numerosos fenómenos.

Por ejemplo, la relajación  $\alpha$  de una esferita homogénea cargada en un electrolito, es tema de in-

investigación actual. Sistemas más complicados como el tejido óseo, aguardan la elaboración de modelos para interpretar su comportamiento.

Para el interesado en iniciarse en el tema existe una extensa bibliografía de entre la que se destacan las contribuciones de:

H. Schwan, S. Takashima y K. Foster, de Philadelphia, Estados Unidos,

U. Zimmerman, M. Arnold, de Würzburg, Alemania Federal,

E. Grant, de Londres, Gran Bretaña,

R. Pottel, de Göttingen, Alemania Federal.

La mejor síntesis reciente sobre el tema es

"Dielectric Properties of Tissues and Biological Materials: a Critical Review", K Foster, H. Schwan, CRC Critical Reviews in Biomedical Engineering, Vol. 17 (1), 25-104 (1989).

En nuestro país, las técnicas dieléctricas son utilizadas en numerosos laboratorios de fisiología y biología. Sin embargo, los aspectos básicos del tema son muy poco estudiados. Los únicos grupos que lo encaran desde el punto de vista de la física son los dirigidos por:

R. Grigera, IFLYSIB, La Plata,

P. Brito y C. Grosse, Instituto de Física, Universidad Nacional de Tucumán.