

Michael Gaube, BSc

Untersuchung dielektrischer Eigenschaften von humanem Blut im Strömungsfall

MASTER'S THESIS

to achieve the university degree of

Master of Science

Masters's degree programme: Biomedical Engineering

submitted to

Graz University of Technology

Supervisor

Ass. Prof. Dipl.-Ing. Dr.techn. Theresa Margarethe Rienmüller Institute for Health Care Engineering

Dipl.-Ing. Dr.techn. Alice Reinbacher-Köstinger Institut für Grundlagen und Theorie der Elektrotechnik

Graz, April 2020

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

AFFIDAVIT

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst, andere als die angegebenen Quellen/Hilfsmittel nicht benutzt, und die den benutzten Quellen wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe. Das in TUGRAZonline hochgeladene Textdokument ist mit der vorliegenden Masterarbeit/Diplomarbeit/Dissertation identisch.

I declare that I have authored this thesis independently, that I have not used other than the declared sources/resources, and that I have explicitly indicated all material which has been quoted either literally or by content from the sources used.

The text document uploaded to TUGRAZonline is identical to the present master's thesis/diploma thesis/doctoral dissertation.

Datum / Date

Unterschrift / Signature

Die Technische Universität Graz übernimmt mit der Betreuung und Bewertung einer Masterarbeit keine Haftung für die erarbeiteten Ergebnisse: Eine positive Bewertung und Anerkennung (Approbation) einer Arbeit bescheinigt nicht notwendigerweise die vollständige Richtigkeit der Ergebnisse.

DANKSAGUNG

Hiermit möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während der Anfertigung meiner Masterarbeit unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglicht haben und immer ein offenes Ohr für mich hatten.

Ebenfalls möchte ich mich besonders bei Herrn Strommer Heinz und allen seinen Mitarbeitern sowie bei meinem Arbeitskollegen Dipl. – Ing. Patrick Fritzl bedanken, die mich tatkräftig bei der Dimensionierung und der praktischen Umsetzung meiner Messzelle unterstützt haben.

Weiterer Dank gilt Dipl.-Ing. Dr. techn. Christian Türk für die Hilfestellungen im Bereich der messtechnischen Datenerfassung und Univ.-Prof. Dr.-Ing. habil. Günter Brenn für die Möglichkeit, einen Raum am Institut für Strömungslehre und Wärmeübertragung zu nutzen.

Außerdem möchte ich noch Dipl.-Ing. Judith Hartmann für das Korrekturlesen meiner Masterarbeit danken.

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Mit Blut als Gesundheitsparameter der Zukunft und immer neuen Verfahren in der medizinischen Diagnostik wird das Verständnis dielektrischer Eigenschaften von Blut weiter an Bedeutung gewinnen. Speziell im Fall von Herz – Kreislauf Erkrankungen mit hohen Mortalitätsraten ist die Erkennung von pathologischen Mustern mit nicht invasiven Methoden ein wichtiger Bestandteil der Früherkennung und von großem Interesse in der Zukunft.

Methoden: Im Zuge dieser Diplomarbeit wurden dielektrische Eigenschaften von Blut mit unterschiedlichen Hämatokrit-Werten, turbulenter und stationärer Strömungsform und mit unterschiedlichen Strömungsgeschwindigkeiten in einem Frequenzbereich von 10 kHz bis 40 MHz mittels Impedanzspektroskopie untersucht.

Ergebnisse und Schlussfolgerungen: Es konnte gezeigt werden, dass die Strömungsgeschwindigkeit im Plateau der β -Dispersion bei beiden Strömungsformen keinen Einfluss mehr auf die Leitfähigkeit von Blut besitzt. Im direkten Vergleich turbulenter und stationärer Strömungsform konnte entgegen der Hypothese der besseren Leitfähigkeit für stationäre Strömungen bei Blut lediglich ein Trend zu höheren Strömungsgeschwindigkeiten in Bezug auf Leitfähigkeitsänderungen festgestellt werden. Für den experimentellen Aufbau der Aortendissektion können keine konkreten Aussagen getroffen werden und es bedarf weiterer Untersuchungen in diesem Bereich.

Allgemeine Bedeutung: Die Messergebnisse dieser Arbeit dienen als Materialparameter für numerische Simulationen zur Beobachtung chronischer Aortendissektionen mittels Impedanz-kardiographie.

ABSTRACT

Background: With blood being a future health parameter and the evolution of medical diagnostic tools, the importance of understanding dielectric properties of blood increases. In early diagnosis of cardiovascular diseases, especially of high mortality rates, the recognition of pathological patterns with noninvasive methods are of great interest in the future.

Methods: In this diploma thesis, dielectric properties of blood were investigated with impedance spectroscopy in a frequency range of 10 kHz to 40 MHz with respect to different hematocrit levels, stationary and pulsatile flow patterns and with various flow rates.

Results and conclusions: Findings of this thesis indicate that for frequencies above the β -dispersion region the conductivity changes are independent of flow patterns and flow rates of human blood. For the comparison of stationary and turbulent flow patterns it could be shown, that, contrary to the hypothesis of higher conductance of stationary blood, the conductivity changes are related to higher flow rates independent of the flow profile. At this point in time no conclusions can be made for the experimental setup of an aortic dissection and further investigation would be needed.

General significance: Outcomes of this thesis are used as material parameters for numerical simulations to monitor chronic aortic dissections by impedance cardiography.

Inhaltsverzeichnis

1	Einle	eitung	. 1
	1.1	Ziel der Arbeit	. 2
	1.2	Impedanzkardiographie	. 3
	1.3	Aortendissektion	. 6
2	Lite	ratur Review	. 7
	2.1	Eigenschaften von Blut	. 7
	2.1.	1 Dielektrische Eigenschaften des Blutes	. 9
	2.1.	2 Erythrozyten-Effekte	11
	2.1.	3 Strömungseffekte und deren Auswirkung auf die elektrische Leitfähigkeit	12
	2.1.	4 Strömungsformen	13
	2.1.	5 Modelle biologischer Gewebe	15
	2.	.1.5.1 Debye-Modell	16
	2	.1.5.2 Cole-Modell	19
	2.2	Impedanzspektroskopie	22
	2.2.	1 Grundlagen der elektrochemischen Impedanzspektroskopie	22
	2.2.	2 Auswertungsmethoden der Impedanzspektroskopie	23
3	Expe	erimenteller Versuchsaufbau	25
	3.1	Messzellen Design	25
	3.1.	1 Auswahl der Werkstoffe	26
	3.1.	2 Messzellengeometrie	27
	3.2	Erzeugung verschiedener Strömungsprofile	28
	3.3	Impedanzmessung	30
4	Met	hoden	31
	4.1	Implementierung	31
	4.2	Parametervariation	33

5		Erge	bn	nisse	34
	5.	1	Μ	lesstechnische Bestimmung der Zellkonstante3	34
	5.	2	Ρι	ulsatile Strömung mit Pumpe3	35
		5.2.2	1	Elektrische Leitfähigkeit als Funktion der Zeit	35
		5.2.2	2	Elektrische Leitfähigkeit als Funktion der Frequenz	39
		5.2.3	3	Relative Leitfähigkeitsdifferenz zu ruhendem Blut4	11
		5.2.4	4	Cole – Cole Auswertungen4	13
		5.2.5	5	Permittivität Diagramme4	15
	5.	3	St	ationäre Strömung mit Druckbehälter4	16
		5.3.2	1	Elektrische Leitfähigkeit als Funktion der Frequenz4	16
		5.3.2	2	Relative Leitfähigkeitsdifferenz zu ruhendem Blut4	18
		5.3.3	3	Cole – Cole Auswertungen	51
		5.3.4	4	Permittivität Diagramme5	54
	5.	4	Ρι	umpe – Druckbehälter5	56
6		Disk	us	sion5	58
	6.	1	Ρι	ulsatile Strömung mit Pumpe5	58
	6.	2	St	ationäre Strömung mit Druckbehälter6	51
	6.	3	St	ationäre Strömung mit simulierter Aortendissektion6	52
	6.	4	Ve	ergleich6	53
7		Schl	uss	sfolgerung6	54
8		Aust	olic	ck6	55
9		Anh	an	g7	73

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1 a) Elektrodenanordnung bei Impedanzkardiographie b) Signalanalyse der Impedanzkardiographie [2] 4
Abbildung 2 Einriss der Tunica intima gefolgt von einer Einblutung in den Zwischenraum der Gefäßwand [6] 6
ABBILDUNG 3 TURBULENZEN NAHE DER EINTRITTSSTELLE EINER CHRONISCHEN AORTENDISSEKTION
Abbildung 4 ausgebildete Strömungsprofile (laminar, turbulent) [40]14
ABBILDUNG 5 ELEKTRISCHES SCHALTBILD DES DEBYE-MODELLS VGL. [45]
ABBILDUNG 6 A) STROMPFADE IN ABHÄNGIGKEIT DER FREQUENZ B)ELEKTRISCHES SCHALTBILD DES COLE-MODELLS VGL.[47] 19
Abbildung 7 Beschreibung der experimentell ermittelten Cole Parameter [48]
Abbildung 8 Amplituden und Frequenzgang eines Tiefpass Systems [53]
Abbildung 9 Schematischer Messaufbau mit Pumpe
Abbildung 10 Schematischer Messaufbau mit Druckbehälter
ABBILDUNG 11 PUMPE MIT STRÖMUNGSGESCHWINDIGKEIT VON 0,11 M/S BEI 35 % HÄMATOKRIT
ABBILDUNG 12 PUMPE MIT STRÖMUNGSGESCHWINDIGKEIT VON 0,63 M/S BEI 35 % HÄMATOKRIT
ABBILDUNG 13 PUMPE MIT STRÖMUNGSGESCHWINDIGKEIT VON 0,69 M/S BEI 35 % HÄMATOKRIT
ABBILDUNG 14 PUMPE MIT STRÖMUNGSGESCHWINDIGKEIT VON 0,11 M/S BEI 41 % HÄMATOKRIT
ABBILDUNG 15 PUMPE MIT STRÖMUNGSGESCHWINDIGKEIT VON 0,10 M/S BEI 48 % HÄMATOKRIT
Abbildung 16 Pumpe mit diversen Strömungsgeschwindigkeiten im Vergleich bei 48 % Hämatokrit
Abbildung 17 Vergleich Pumpe mit verschiedenen Strömungsgeschwindigkeiten bei HKT 35 %
Abbildung 18 Vergleich Pumpe mit verschiedenen Strömungsgeschwindigkeiten bei HKT 41 %

ABBILDUNG 19 VERGLEICH PUMPE MIT VERSCHIEDENEN STRÖMUNGSGESCHWINDIGKEITEN BEI HKT 48 %
ABBILDUNG 20 RELATIVE LEITFÄHIGKEIT BEI VERSCHIEDENEN STRÖMUNGSGESCHWINDIGKEITEN BEI 35 % HÄMATOKRIT 41
ABBILDUNG 21 RELATIVE LEITFÄHIGKEIT BEI VERSCHIEDENEN STRÖMUNGSGESCHWINDIGKEITEN BEI 41 % HÄMATOKRIT 41
ABBILDUNG 22 RELATIVE LEITFÄHIGKEIT BEI VERSCHIEDENEN STRÖMUNGSGESCHWINDIGKEITEN BEI 48 % HÄMATOKRIT
Abbildung 23 Cole-Cole-Diagramm mit Pumpe, v= 0,10 m/s, 48 % Hämatokrit
Abbildung 24 Cole-Cole-Diagramm mit Pumpe, v= 0,56 m/s, 48 % Hämatokrit
Abbildung 25 Cole-Cole-Diagramm mit Pumpe, v= 0,64 m/s, 48 % Hämatokrit
Abbildung 26 Relative Permittivität bei verschiedenen Strömungsgeschwindigkeiten und 48 % Hämatokrit
Abbildung 27 Vergleich Leitfähigkeit von ruhend und strömend bei 35 % Hämatokrit
Abbildung 28 Vergleich Leitfähigkeit von ruhend und strömend bei 41 % Hämatokrit
Abbildung 29 Vergleich Leitfähigkeit von ruhend und strömend bei 48 % Hämatokrit
Abbildung 30 Vergleich ruhend und Aortendissektion bei 41 % Hämatokrit
ABBILDUNG 31 RELATIVE LEITFÄHIGKEIT BEI STRÖMUNGSGESCHWINDIGKEIT 1,18 M/S UND 48 % HÄMATOKRIT
ABBILDUNG 32 RELATIVE LEITFÄHIGKEIT BEI STRÖMUNGSGESCHWINDIGKEIT 0,63 M/S UND 48 % HÄMATOKRIT
ABBILDUNG 33 RELATIVE LEITFÄHIGKEIT BEI STRÖMUNGSGESCHWINDIGKEIT 0,51 M/S UND 48 % HÄMATOKRIT
ABBILDUNG 34 RELATIVE LEITFÄHIGKEIT BEI STRÖMUNGSGESCHWINDIGKEIT 0,61 M/S UND 41 % HÄMATOKRIT
ABBILDUNG 35 RELATIVE LEITFÄHIGKEIT BEI STRÖMUNGSGESCHWINDIGKEIT 0,53 M/S UND 35 % HÄMATOKRIT
ABBILDUNG 36 RELATIVE LEITFÄHIGKEIT BEI STRÖMUNGSGESCHWINDIGKEIT 0,48 M/S MIT SIMULIERTER AD UND 41 % HÄMATOKRIT

Abbildung 37 Relative Leitfähigkeit bei Strömungsgeschwindigkeit 0,51 m/s mit simulierter AD und 41 % Hämatokrit
ABBILDUNG 38 COLE–COLE-DIAGRAMM VERGLEICH RUHEND UND STRÖMEND 0,53 M/S BEI 35 % HÄMATOKRIT
ABBILDUNG 39 COLE-COLE-DIAGRAMM VERGLEICH RUHEND UND STRÖMEND 0,61 M/S BEI 41 % HÄMATOKRIT
Abbildung 40 Cole-Cole-Diagramm Vergleich diverse Strömungsgeschwindigkeiten bei 48 % Hämatokrit
Abbildung 41 Cole-Cole-Diagramm Vergleich diverse Strömungsgeschwindigkeiten mit simulierter AD bei 41 % Hämatokrit
ABBILDUNG 42 RELATIVE PERMITTIVITÄT MIT DRUCKBEHÄLTER BEI 41 % HÄMATOKRIT
ABBILDUNG 43 RELATIVE PERMITTIVITÄT MIT DRUCKBEHÄLTER BEI 48 % HÄMATOKRIT
ABBILDUNG 44 RELATIVE PERMITTIVITÄT MIT V=0,48 M/S, SIMULIERTER AD UND 41 % HÄMATOKRIT
ABBILDUNG 45 RELATIVE PERMITTIVITÄT MIT V= 0,51 M/S, SIMULIERTER AD UND 41 % HÄMATOKRIT
ABBILDUNG 46 VERGLEICH PUMPE – DRUCKBEHÄLTER MIT VERSCHIEDENEN GESCHWINDIGKEITEN BEI HKT 35 %
ABBILDUNG 47 VERGLEICH PUMPE – DRUCKBEHÄLTER MIT VERSCHIEDENEN GESCHWINDIGKEITEN BEI HKT 41 %
ABBILDUNG 48 VERGLEICH PUMPE – DRUCKBEHÄLTER MIT VERSCHIEDENEN GESCHWINDIGKEITEN BEI HKT 48 %
Abbildung 49 Pumpe mit Strömungsgeschwindigkeit von 0,60 m/s bei 41 % Hämatokrit
Abbildung 50 Pumpe mit Strömungsgeschwindigkeit von 0,67 m/s bei 41 % Hämatokrit II
ABBILDUNG 51 PUMPE MIT STRÖMUNGSGESCHWINDIGKEIT VON 0,56 M/S BEI 48 % HÄMATOKRIT
Abbildung 52 Pumpe mit Strömungsgeschwindigkeit von 0,64 m/s bei 48 % Hämatokrit IV
ABBILDUNG 53 MESSZELLE – EDELSTAHLELEKTRODE
Abbildung 54 Messzelle - Verbindungsstück Ende lang VI

Abbildung 55 Messzelle - Verbindungsstück Ende kurz	VII
Abbildung 56 Messzelle - Verbindungsstück lang	/111
Abbildung 57 Messzelle - Verbindungsstück kurz	. IX

TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1 EXPERIMENTELL ERMITTELTE ZELLKONSTANTE MIT 2 UNTERSCHIEDLICHEN LEITFÄHIGKEITSSTANDARDS BEI 25 °C	34
Tabelle 2 Auswertung der Cole Parameter für v= 0,64 m/s, 48 % Hämatokrit	44
TABELLE 3 AUSWERTUNG DER COLE PARAMETER FÜR VERSCHIEDENE STRÖMUNGSGESCHWINDIGKEITEN UND HÄMATOKRITEN	53

ABKÜRZUNGEN

- **EIS** Elektrochemische Impedanzspektroskopie
- **TEB** Thorakale elektrische Bio-Impedanz
- **PEEK** Polyetheretherketon
- AD Aortendissektion
- **HKT** Hämatokrit

1 Einleitung

Im Rahmen des LEAD- Projekts der TU Graz "Mechanics, Modeling and Simulation of Aortic Dissections" beschäftigt sich das Institut für Grundlagen und Theorie der Elektrotechnik mit der Frage, ob mit Hilfe von Impedanzmessung am menschlichen Thorax eine nichtinvasive Methode zur Überwachung chronischer Aortendissektionen entwickelt werden kann. Bei einer Aortendissektion kommt es zu einem Riss in der Aorta und in weiterer Folge zur Einblutung in die Aortenzwischenwand, die im schlimmsten Fall zum Riss der Aorta führen kann. Wie aus der Impedanzkardiographie bekannt ist, hat die Änderung der elektrischen Leitfähigkeit von Blut infolge der Blutflussgeschwindigkeitsänderung einen Anteil an der zeitlichen Impedanzänderung über eine Pulswelle hinweg. Im pathologischen Fall einer Aortendissektion ändert sich das Blutfluss-Profil in der Aorta, wodurch mit einer Veränderung der elektrischen Leitfähigkeit ker blutes zu rechnen ist.

Anhand eines 3D Finite Elemente Modells sollen die Impedanzänderungen an der Thoraxoberfläche infolge einer Aortendissektion simuliert werden. Es hat sich herausgestellt, dass die dafür nötigen Materialdaten, also die dielektrischen Eigenschaften von Blut, nicht bekannt sind. Es wird parallel zu dieser Arbeit an Modell-Ansätzen gearbeitet, mit denen die Veränderung der elektrischen Leitfähigkeit im Fall einer gestörten Strömung abgeschätzt werden kann, eine experimentelle Analyse ist für die beschriebene Problemstellung allerdings unerlässlich.

Es existieren bereits einige Modelle und experimentelle Ergebnisse, die häufig allerdings nur Leitfähigkeitsänderungen infolge von stationären laminaren Strömungen (also bei konstanter Geschwindigkeit und geschichteten Strömungsprofil) in einem Rohr beschreiben. Da der Blutfluss in der Aorta pulsatil aber dennoch laminar ist, sollen die Leitfähigkeitsänderungen zuerst für diesen Fall analysiert werden. Diese Ergebnisse können für den gesunden Fall in der Thorax-Simulation verwendet werden. Für die Simulation einer Aortendissektion ist es nötig, zusätzlich zur Erzeugung einer pulsatilen Strömung, eine Störung der laminaren Strömung zu verursachen. Dies kann durch Bohren eines Loches in den Mess-Zylinder gelingen, wodurch mit einer Verwirbelung der Strömung zu rechnen ist. Natürlich entspricht eine Öffnung im Zylinder noch nicht einer Aortendissektion, bei der Blut nicht widerstandslos aus der Aorta austritt, sondern lediglich in die Zwischenwand einfließt. Dennoch ist es ein erster Ansatz, um den Zusammenhang von Verwirbelungen mit Impedanzänderungen zu analysieren.

1.1 Ziel der Arbeit

Diese Diplomarbeit beschäftigt sich mit der Entwicklung und Umsetzung eines Messaufbaus für die Untersuchung dielektrischer Eigenschaften von humanem Blut im Strömungsfall sowie der messtechnischen Erfassung folgender Punkte:

- Leitfähigkeitsänderung in einem starren Rohr bei stationärer Strömung (zur Validierung des Mess-Aufbaus)
- Leitfähigkeitsänderung in einem starren Rohr bei pulsatiler Strömung
- Leitfähigkeitsänderung in einem starren Rohr mit einem Leck (als Ansatz zur Simulation einer Aortendissektion) bei stationärer Strömung

Die jeweiligen Daten sollen für Frequenzen zwischen 10 kHz und 40 MHz erfasst werden. Der Aufbau soll in jedem Fall so gestaltet werden, dass die Strömungseigenschaften jenen in einer humanen Aorta entsprechen. D.h., die Dimensionen des Rohres können an die technische Realisierbarkeit angepasst werden, jedoch muss der Fluss derselbe sein. Die 3 Messungen sollen bei gleichen Hämatokrit-Werten durchgeführt werden. Idealerweise sollen Proben mit 3 unterschiedlichen Hämatokrit-Werten (35 %, 45 % und 55 %) herangezogen werden, abhängig von der Verfügbarkeit der Blutproben.

1.2 Impedanzkardiographie

Die Impedanzkardiographie, oft auch thorakale elektrische Bio-Impedanz (TEB) genannt, ist eine nichtinvasive Methode zur Bestimmung hämodynamischer Herzparameter [1]. Um die Impedanzkardiographie und weiterführend auch die elektrochemische Impedanzspektroskopie zu verstehen, müssen wir die Begriffe der ohmschen, Blind- u. Scheinwiderstände einführen.

Der komplexe Widerstand \underline{Z} (auch Impedanz genannt) ist definiert durch die komplexwertige Spannung \underline{U} und den komplexwertige Strom \underline{I} und berechnet sich als

$$\underline{Z} = \frac{\underline{U}}{\underline{I}} \tag{1.1}$$

Die Impedanz kann sowohl durch ihren Real- und Imaginärteil (1.2) als auch durch die Verwendung der Euler'schen Zahl mit Betrag und Phasenwinkel (1.3) dargestellt werden.

$$\underline{Z} = Re(\underline{Z}) + j Im(\underline{Z}) \tag{1.2}$$

$$\underline{Z} = Z e^{j\varphi z} \tag{1.3}$$

Der Phasenwinkel φ_z ergibt sich aus den Phasenwinkeln φ_u und φ_i :

$$\varphi_z = \varphi_u - \varphi_i \tag{1.4}$$

Bei der Impedanzkardiographie werden am Thorax jeweils zwei Elektrodenpaare pro Seite, wie in Abbildung 1 gezeigt, auf die Haut geklebt. Es wird ein schwacher, konstanter Wechselstrom über die äußeren Elektrodenpaaren eingespeist. In der Folge kann eine phasenverschobene Wechselspannung an den inneren Elektroden abgegriffen werden und daraus die Impedanz ermittelt werden.



Abbildung 1 a) Elektrodenanordnung bei Impedanzkardiographie b) Signalanalyse der Impedanzkardiographie [2]

Blut besitzt im direkten Vergleich mit anderen biologischen Gewebetypen eine signifikant geringere Impedanz. Dadurch nimmt der elektrische Strom durch den Thorax den Weg des geringsten Widerstandes durch die blutführende Aorta. Aufgrund dessen können die an der Thoraxoberfläche gemessenen Impedanzänderungen hauptsächlich Veränderungen in der Aorta zugeordnet werden. Durch diese Vier-Leiter-Messung ist die thorakale Impedanz weitgehend unabhängig vom zusätzlichen Widerstand durch die Elektrodenhaftung an der Hautoberfläche, da der Spannungspfad vom Strompfad entkoppelt ist [3].

Die mit dieser Messmethode erfasste Impedanz Z(t) besteht aus der Basisimpedanz Z_0 und der Impedanzänderung $\Delta Z(t)$, die über eine Pulswelle hinweg ein charakteristisches Profil aufweist. Dadurch ist eine kontinuierliche, nichtinvasive Messung verschiedener hämodynamischer Parameter wie Schlagvolumen, Herzzeitvolumen oder Gefäßwiderstand möglich [1]. Das $\frac{dZ}{dt}$ Signal weist vielfältige Veränderungen während einer Herzperiode auf, welche auf die Impedanzänderung des Blutes zurückzuführen sind. Die Impedanzänderung entsteht durch das Öffnen und Schließen der Aortenklappe und der damit verbundenen Orientierungsveränderung der Erythrozyten [4].

In der praktischen Anwendung wird bei der Impedanzkardiographie typischerweise ein Strom von 4 mA (RMS) mit einer Frequenz von 100 kHz verwendet [5].

Zu diesem Zeitpunkt wird nicht tiefer auf die Impedanzkardiographie eingegangen, da ein grundlegendes Verständnis der Methode für die restliche Arbeit ausreichend ist.

1.3 Aortendissektion

Als Aortendissektion (AD), auch bekannt als Aneurysma dissecans aortae, bezeichnet man eine Aufspaltung der unterschiedlichen Schichten der Gefäßwand der Aorta, verursacht in den meisten Fällen durch einen Einriss in der innersten Schicht der Gefäßwand wie in Abbildung 2 dargestellt.





Im akuten Fall kann der Einriss der Tunica intima zu einer sogenannten Aortenruptur führen, bei der die Aorta aufplatzt, was eine akut lebensbedrohliche Situation nach sich zieht. Im chronischen Verlauf führt dieser Einriss zu einer weiterführenden Abspaltung der Tunica intima von der Tunica media und es entsteht ein sogenanntes falsches Lumen zwischen den Gefäßschichten [6, 7]. Im Fall einer chronischen Aortendissektion entstehen an der Öffnung des falschen Lumens ausgeprägte Turbulenzen, welche die Ausrichtung der Erythrozyten in der Aorta beeinflussen, gezeigt in Abbildung 3.



Abbildung 3 Turbulenzen nahe der Eintrittsstelle einer chronischen Aortendissektion

2 Literatur Review

2.1 Eigenschaften von Blut

Blut bietet sich an, als Gesundheitsparameter in der Medizin ausgewertet zu werden, da es in seiner Beschaffenheit ein einzigartiges Medium ist, das zahlreiche gelöste Stoffe in sich transportiert und an vielen physiologischen Vorgängen beteiligt ist. Wenn Blut zentrifugiert wird, erkennt man, dass es aus ca. 44 % Erythrozyten, 55 % Plasma und 1 % Leuko- und Thrombozyten besteht [8, 9].

Pathologische Vorgänge, die das Blut betreffen, beinhalten meistens Veränderungen an Membranoberflächen von roten Blutkörperchen (Erythrozyten) und können daher mit geeigneten Methoden bereits sehr früh erkannt werden. Zur Diagnostik werden sowohl elektrische Parameter herangezogen (Permittivität, Oberflächenladungen, elektrische Leitfähigkeit), als auch mechanische Parameter (Dichte, Viskosität, Membranform) [10].

Blut besitzt einen nichtlinearen Zusammenhang zwischen der Scherrate und der Viskosität. Damit gehört Blut grundsätzlich zu den nicht newtonschen Flüssigkeiten, kann aber in großen Gefäßen wie der Aorta, als newtonsches Fluid betrachtet werden [11, 12].

Beim Durchströmen des Kapillarsystems im menschlichen Körper können sich die Erythrozyten durch hydrodynamische und viskose Effekte verformen und neu orientieren. Dies hat zur Folge, dass sich ihr Strömungswiderstand und damit auch ihre dielektrischen Eigenschaften ändern [13].

Eine Studie von Pop *et al* [14] zeigt eine starke Korrelation zwischen der Viskosität und der elektrischen Leitfähigkeit von Blut.

Die Viskosität eines Fluids unterliegt einer besonders stark ausgeprägten Abhängigkeit von der Temperatur, folglich konnte auch eine Temperaturabhängigkeit der elektrischen Eigenschaften festgestellt werden. Dieser Effekt ist auf die Ionenbeweglichkeit im Blut zurückzuführen, welche mit höherer Temperatur steigt, womit die elektrische Leitfähigkeit zunimmt. Für humanes Blut wurde ein Temperaturkoeffizient im Bereich von 2 %/°C festgestellt, ähnlich zu anderen "high water content" Geweben oder Kochsalzlösung [15, 16].

Man konnte ebenfalls nachweisen, dass die Änderung des Hämatokritgehaltes im Blut eine Auswirkung auf die Viskosität und damit auch auf die elektrischen Eigenschaften hat [15, 17].

Diese Zusammenhänge könnten in Zukunft einen weiteren Ansatz bieten, um zusätzliche Informationen für die Impedanzkardiographie zu gewinnen und diese Methode zu einem noch besseren Diagnosewerkzeug zu entwickeln.

Die Viskosität des Blutes ist ein entscheidender Faktor bei der Versorgung peripherer Strukturen im menschlichen Körper, da der Durchmesser der kleinsten Kapillaren bis auf annähernd die Größe von Erythrozyten schrumpft.

Durch den Fahraeus-Lindqvist-Effekt reduziert sich scheinbar die Viskosität des Blutes in solchen kleinen Gefäßen auf annähernd die Viskosität von reinem Blutplasma. Dies geschieht durch Zellmigration zur Gefäßmitte hin, sowie durch Zelldeformation der Erythrozyten. Dadurch kann Blut bis in Kapillaren der Größen von 4 µm vordringen, obwohl der Durchmesser der Erythrozyten durchschnittlich 8 µm beträgt [18, 19].

2.1.1 Dielektrische Eigenschaften des Blutes

Die elektrischen Eigenschaften von biologischem Gewebe hängen maßgeblich vom Vorhandensein von Körperflüssigkeiten ab, und können bei In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen deutlich voneinander abweichen [20]. Die festen Bestandteile der Zellen, hauptsächlich Zellmembrane, besitzen eher elektrisch isolierende Eigenschaften im Vergleich zu den leitfähigen, flüssigen Bestandteilen. Blut kann daher als Suspension aus festen Zellbestandteilen und flüssigem Blutplasma betrachtet werden.

Die Materialparameter Permittivität und Konduktivität sind bei biologischen Geweben frequenzabhängig, sie weisen also Dispersion auf. Im Gegensatz zu anderen biologischen Gewebetypen ist die α -Dispersion im Vollblut kaum ausgeprägt [21] und kann nur bei hämolysiertem¹ Blut nachgewiesen werden. Die β -Dispersion tritt bei Blut im Bereich von 3 MHz auf, und für Frequenzen unter einigen hundert Kilohertz kann man für Blut eine rein resistive Impedanz annehmen [22].

Mittels Breitbandspektroskopie konnte außerdem die γ -Dispersion, ein dritter ausgeprägter Dispersionsbereich von Blut nahe 18 GHz nachgewiesen werden. Zwischen der β und γ Dispersion wurde durch *Schwan* ein weiterer, schwach ausgeprägter Dispersionsbereich, entdeckt. Die Entstehung dieser δ -Dispersion wird derzeit in der Literatur kontrovers diskutiert und der Effekt wird auf hämoglobingebundenes Wasser zurückgeführt [23, 24].

Ruhendes Blut besitzt durch die zufällige Orientierung der roten Blutkörperchen isotrope dielektrische Eigenschaften, was bedeutet, dass die elektrische Leitfähigkeit richtungsunabhängig ist.

Durch die brownsche Bewegung im ruhenden Blut orientieren sich die Erythrozyten zufällig im Raum, im Gegensatz zum laminaren Strömungsfall, in welchem Scherkräfte dafür sorgen, dass sich die Erythrozyten in Richtung des Blutflusses ausrichten, und sich somit ein relativer Anstieg der Leitfähigkeit ergibt [22, 25 bis 31].

¹ Hämolyse: Auflösung von Erythrozyten.

Besonders erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang eine Studie von P. M. J. M. de Vries *et al* [28], in der nachgewiesen werden konnte, dass die Scherratenabhängigkeit der elektrischen Leitfähigkeit sich eindeutig auf Erythrozyten im Blut zurückführen lässt. Es wurden eine Probe mit einem Hämatokritwert von 20 % und reines Blutplasma bei 100 kHz bei verschiedenen Fließgeschwindigkeiten miteinander verglichen, wobei sich ein signifikanter Anstieg der Leitfähigkeit in der Hämatokrit-Probe mit der Fließgeschwindigkeit feststellen ließ, jedoch kein nennenswerter Anstieg der Leitfähigkeit des reinen Blutplasmas. Die Gültigkeit für entsprechende Modelle wurde bereits von vielen Autoren sowohl für stationäre als auch für pulsatile Strömungsverhältnisse beschrieben. [31].

Ein weiter Einfluss auf die elektrische Leitfähigkeit wird durch das Maxwell-Fricke-Modell für stationäre Zellsuspensionen vorhergesagt, bei dem eine Zunahme an Zellen in einer Reduktion der elektrischen Leitfähigkeit resultiert [32].

2.1.2 Erythrozyten-Effekte

Scherraten-abhängige Leitfähigkeitsänderungen können durch vielfältige Effekte auftreten, jedoch wurde bereits gezeigt, dass hämolysiertes Blut oder Blutplasma keinerlei messbare Veränderung aufweisen [26, 28, 30], weshalb davon auszugehen ist, dass Leitfähigkeitsveränderungen auf Erythrozyten zurückzuführen sind.

Effekte, die zu einer Änderung der Impedanz führen, sind:

- Zerfall der Rouleau²-Bildung
- Veränderungen in der fluiddynamischen³ Grenzschicht
- Axiale Migration⁴
- Zelldeformation
- Änderung der Zellausrichtung

Der Zerfall der Rouleau-Bildung hat jedoch nur einen geringen Einfluss auf die Änderung der Leitfähigkeit, wie eine Analyse von Rinderblut zeigt, in welchem es keine Rouleau-Bildung gibt [33].

Weiters wurde gezeigt, dass die Veränderungen in der fluiddynamischen Schicht ein zu vernachlässigender Effekt sind, sofern der Durchmesser größer als 1 mm ist [34].

Die Annahme, dass die Zelldeformation der Erythrozyten der ausschlaggebende Effekt für die Änderung der Impedanz ist, konnte ebenfalls ausgeschlossen werden [35]. Durch Vergleiche von experimentellen mit simulierten Daten konnte auch der axiale Migrationseffekt ausgeschlossen werden. Im pulsatilen Strömungsfall ist der Effekt noch geringer ausgeprägt [36],

² Reversible Erythrozytenaggregation.

³ Grenzschicht nahe der Rohrwand, in der sich keine Zellen befinden.

⁴ Zellwanderung der Erythrozyten zur Rohrmitte.

was zur Schlussfolgerung beiträgt, dass die Zellorientierung der Erythrozyten eine zentrale Rolle bei dem Anstieg der Leitfähigkeit einnimmt.

2.1.3 Strömungseffekte und deren Auswirkung auf die elektrische Leitfähigkeit

In der Literatur wurden bereits zahlreiche Untersuchungen mit verschiedenen Strömungsprofilen und deren Auswirkungen auf die Impedanz des Blutes angestellt.

Es konnte durch Liebman *et al* [36] ein signifikanter Unterschied zwischen der Leitfähigkeit im stationären Strömungsfall im Vergleich zum pulsatilen Strömungsfall nachgewiesen werden, wobei eine Leitfähigkeitsänderung von 8 % im kontinuierlichen und 2 % im pulsatilen Strömungsfall im Vergleich zur Messung an Blut in Ruhe aufgetreten ist.

Im stationären Strömungsfall gibt es einen exponentiellen Zusammenhang zwischen der Scherrate und der Leitfähigkeit, wobei für sehr kleine Scherraten sogar ein linearer Zusammenhang besteht [28].

Durch die stärker werdenden Scherkräfte bei höheren Strömungsgeschwindigkeiten orientieren sich immer mehr Erythrozyten in Strömungsrichtung und die elektrische Leitfähigkeit nimmt zu. Dies geschieht allerdings nur bis zu einer mittleren Scherrate⁵ von 300 s⁻¹, abhängig von Geometrie und Strömungsprofil und Hämatokriten [25, 34].

Weitere Untersuchungen zeigten, dass die Ausrichtung der Blutkörperchen nicht beliebig schnell funktioniert [34] und daher die Amplituden des Leitfähigkeitsspektrums bei pulsatiler Strömung mit höheren Frequenzen flacher ausfallen.

⁵ Die "mittlere Scherrate" ist eine vereinfachte Form die Scherrate zu repräsentieren [25, 37].

2.1.4 Strömungsformen

Zur Klassifizierung von Strömungen wird die sogenannte Reynoldszahl eingeführt. Die Reynoldszahl hängt von der Strömungsgeschwindigkeit v, der Dichte ρ und der dynamischen Viskosität η des Fluids ab, sowie von der Bezugslänge / des Körpers.

$$Re = \frac{v \cdot \rho \cdot l}{\eta} = \frac{v \cdot d}{v}$$
(2.1)

Die kritische Reynoldszahl ist abhängig vom Rohrdurchmesser d, der mittleren Strömungsgeschwindigkeit v_m und der kinematischen Viskosität v des Fluids.

$$Re_{krit} = \frac{v_m \cdot d}{v} \tag{2.2}$$

Bei Überschreitung der kritischen Reynoldszahl wird die laminare Strömung instabil und droht abzureißen. Als kritische Reynoldszahl wird bei Rohrströmungen in der Literatur ein Wert von 2000 bis 2300 angegeben [38, 39]. Für die absteigende Aorta im menschlichen Blutkreislauf wurden Reynoldszahlen im Bereich von 1200 bis 1500 festgestellt [18]. Ein vollständig ausgebildetes Strömungsprofil einer laminaren, sowie einer turbulenten Strömung sind nachfolgender Abbildung 4 zu entnehmen. Bei turbulenter Strömung entstehen Wirbel, d.h., dass der Geschwindigkeitsvektor lokal in die entgegengesetzte Richtung des Flusses zeigt. Dadurch verringert sich die Geschwindigkeit des Fluids in diesem Bereich. Je nach Oberflächenbeschaffenheit der Innenwand (glatt oder rauh) entstehen unterschiedliche turbulente Strömungsprofile.



Abbildung 4 Ausgebildete Strömungsprofile (Laminar, Turbulent) [40]

Um z. B. unmittelbar nach einer Pumpe, einem Rohrknicks oder einer Rohr-Querschnittsänderung ein uniformes Strömungsbild zu erhalten, benötigt man eine Einlauflänge, in der sich das Strömungsprofil vollständig ausbilden und stabilisieren kann. Diese Einlauflänge ist abhängig vom Strömungsprofil und kann für stationäre Strömungen und große Reynoldszahlen mit folgenden Formeln abgeschätzt werden [18, 41]:

Laminar
$$L = 0.03 \cdot D \cdot Re$$
 (2.3)

Turbulent	$L = k \cdot D$	(2.4)

Im laminaren Fall ist die Einlauflänge *L* proportional zum Durchmesser *D* und der Reynoldszahl *Re*, für turbulente Strömungen ist *L* ausschließlich proportional zum Durchmesser. Der Proportionalitätsfaktor *k* kann dabei einen Wert von 25 bis 40 annehmen.

2.1.5 Modelle biologischer Gewebe

Um die elektrischen Eigenschaften biologischer Gewebe darzustellen, haben sich in der Literatur zahlreiche Modelle etabliert. Es werden ideale elektrische Bauteile angenommen, um das spezifische Verhalten eines Gewebes nachzubilden [31].

In diesem Zusammenhang wird in erster Linie auf das Debye-Modell eingegangen, sowie auf das Cole-Modell, bei dem es sich um eine Weiterentwicklung des Debye-Modells handelt.

Dielektrische Spektren von biologischem Gewebe wurden bereits von Foster und Schwan (1989) kritisch untersucht und für Gewebetypen mit "high water content" haben sich folgende drei Relaxationsbereiche (in der Literatur auch als Dispersionsbereiche bezeichnet) herauskristallisiert [42, 43].

Das Spektrum wird unterteilt in α , β und γ , in Bereiche niedriger, mittlerer und hoher Frequenz, in denen im Idealfall ein Polarisationsmechanismus (Ionenpolarisation, Elektronenpolarisation, Orientierungspolarisation) mit der Relaxationszeit τ spezifiziert werden kann.

In einigen Gewebetypen sind die verschiedenen Dispersionsbereiche nicht klar voneinander abzugrenzen. Die α -Dispersion ist typischerweise im niedrigen Frequenzbereich (100 Hz) vorhanden und charakterisiert den dynamischen Ladungsaustausch über die Zellmembran hinweg.

Die β -Dispersion kann sowohl gut durch den Maxwell–Wagner-Effekt erklärt werden als auch durch Relaxationseffekte von rotierenden Makromolekülen. Sie ist außerdem ein Maß für die Existenz von Membranstrukturen, da in diesem Bereich die Membrane durch Verschiebungsströme kurzgeschlossen und damit leitfähig werden.

Die γ-Dispersion ist ein Maß für die Orientierungspolarisation in einem Gewebe.

Das Auftreten einzelner Dispersionen hängt von den biologischen Gewebetypen ab und eine exakte Vorhersage der einzelnen Bereiche ist ohne Kenntnis des Gewebes nicht möglich [44].

Die Permittivität *E* ist eine Materialeigenschaften, die zur Charakterisierung der Polarisationsfähigkeit durch elektrische Felder genutzt wird. Die relative Permittivität ist definiert als

$$\varepsilon_r = \frac{\varepsilon}{\varepsilon_0} \tag{2.5}$$

wobei $\ensuremath{\mathcal{E}}_0$ die Permittivität des Vakuums darstellt, und $\ensuremath{\mathcal{E}}$ die Permittivität des Mediums ist.

2.1.5.1 Debye-Modell

Das Debye-Modell wird häufig zur Beschreibung von dielektrischen Vorgängen benutzt und beschreibt den exponentiellen Abfall eines angelegten Feldes in einem Medium [45]. In Abbildung 5 ist das elektrische Schaltbild des Debye-Modells dargestellt.



ABBILDUNG 5 ELEKTRISCHES SCHALTBILD DES DEBYE-MODELLS VGL.[45]

Um die Permittivität aus dem elektrischen Schaltbild zu erhalten, ist die Erweiterung um eine von der Geometrie abhängigen Konstante *k* erforderlich. Folgender Zusammenhang mit dem elektrischen Schaltbild ist gegeben:

$$C_{\infty} = \frac{\varepsilon_0 \varepsilon_{\infty}}{k} \tag{2.6}$$

$$R_d = \frac{k\tau}{\mathcal{E}_0(\mathcal{E}_s - \mathcal{E}_\infty)} \tag{2.7}$$

$$C_d = C_s - C_\infty = \frac{\varepsilon_0(\varepsilon_s - \varepsilon_\infty)}{k}$$
(2.8)

Im Allgemeinen ist die Permittivität jedoch komplexwertig und kann in einer ersten Näherung mit dem Debye-Modell wie folgt beschrieben werden [44 bis 46]

$$\underline{\varepsilon} = \varepsilon_{\infty} + \frac{\varepsilon_s - \varepsilon_{\infty}}{1 + j\omega\tau}$$
(2.9)

wobei \mathcal{E}_{∞} die Permittivität gemessen bei einer so hohen Frequenz ist, dass ein Umpolarisieren nicht mehr erfolgen kann, \mathcal{E}_s die Permittivität bei der geringstmöglichen Frequenz, bei der die Polarisation vollständig ausgeprägt ist, und τ die spezifische Relaxationszeit. Die Kreisfrequenz wird durch ω symbolisiert. Die komplexe Permittivität kann auch in der Form

$$\underline{\varepsilon} = \varepsilon' - j\varepsilon'' \tag{2.10}$$

dargestellt werden, wobei ϵ^\prime den Realteil repräsentiert als

$$\mathcal{E}' = \mathcal{E}_{\infty} + \frac{\mathcal{E}_s - \mathcal{E}_{\infty}}{1 + \omega^2 \tau^2}$$
(2.11)

und \mathcal{E}'' die dielektrischen Verluste durch Polarisationsvorgänge im elektrischen Feld charakterisiert:

$$\mathcal{E}'' = \frac{(\mathcal{E}_s - \mathcal{E}_{\infty})(\omega\tau)}{1 + \omega^2 \tau^2}$$
(2.12)

2.1.5.2 Cole-Modell

Da experimentelle Versuche gezeigt haben, dass die Vorhersagen mit dem Debye-Modell unzureichend sind, wurde von Cole und Cole (1941)⁶ eine alternative Form etabliert [45], wie in Abbildung 6 dargestellt. Die elektrische Leitfähigkeit hängt für niederfrequente Ströme primär vom Extrazellularraum ab, da die Zellmembrane der Erythrozyten eine große Kapazität besitzen und erst für hochfrequente Ströme leitfähig werden [47].



Abbildung 6 a) Strompfade in Abhängigkeit der Frequenz b)Elektrisches Schaltbild des Cole-Modells Vgl.[47]

⁶ Gebrüder Cole, wegweisend in der Erforschung der Frequenzabhängigkeit der Permittivität

Der Widerstand R_{ext} stellt in diesem Modell den Widerstand des Extrazellularraumes, dem Plasmaanteils des Blutes dar, R_{int} den intrazellulären Widerstand und C_m repräsentiert die Membrankapazität der Erythrozyten. Es hat sich gezeigt, dass die Parameter R_{ext} und die Membrankapazität C_m abhängig von der Viskosität des Blutes sind. Das bedeutet, es ist eine Abhängigkeit von der Temperatur gegeben, was für absolute Messungen der elektrischen Leitfähigkeit berücksichtigt werden muss [14].

Um die Cole-Gleichung zu erhalten, wird die Debye Gleichung um den Parameter α ergänzt und lautet nun wie folgt:

$$\underline{\varepsilon} = \varepsilon_{\infty} + \frac{\varepsilon_s - \varepsilon_{\infty}}{1 + (j\omega\tau)^{\alpha}}$$
(2.13)

In der Impedanz Form lautet die Cole Gleichung:

$$\underline{Z} = R_{\infty} + \frac{R_0 - R_{\infty}}{1 + (j\omega\tau)^{\alpha}}$$
(2.14)

mit R_0 als Widerstand bei Gleichstrom und R_{∞} als Widerstand bei "unendlicher" Frequenz.

Die physikalische Interpretation des eingeführten Parameters α ist noch nicht vollständig geklärt. Derzeit wird angenommen, dass er ein Maß für die Verteilung der Relaxationszeiten ist, die durch verschiedene Zellinteraktionen und Anisotropie der Medien entsteht [31]. Für den Spezialfall $\alpha = 1$ reduziert sich die Gleichung wieder auf jene nach Debye. Zur Berechnung der intra- und extrazellulären Widerstände, sowie der Membrankapazität ergeben sich folgende Zusammenhänge:

$$R_{ext} = R_0 \tag{2.15}$$

$$R_{int} = \frac{R_0 R_\infty}{R_0 - R_\infty} \tag{2.16}$$

$$C_m = \frac{1}{\omega(R_{int} + R_{ext})} \tag{2.17}$$

Aus dem experimentellen Cole Modell lassen sich die vier Parameter für die Simulation entnehmen. Diese sind die Widerstände R_0 und R_∞ als auch der sogenannte Cole Exponent α und die Relaxationszeit τ , beschrieben in nachfolgender Abbildung 7.



Abbildung 7 Beschreibung der experimentell ermittelten Cole Parameter [48]

2.2 Impedanzspektroskopie

Die Impedanzspektroskopie ist im Allgemeinen die Bestimmung der Impedanz in Abhängigkeit der Frequenz. Zur Untersuchung von biologischen Systemen und deren Leitfähigkeit wird sie oft auch als dielektrische Spektroskopie oder als elektrochemische Impedanzspektroskopie bezeichnet.

Die elektrochemische Impedanzspektroskopie (EIS) hat sich in den letzten Jahrzehnten zu einer vielversprechenden Analysemethode im klinischen Forschungsbereich entwickelt. Ihr Anwendungsbereich ist äußerst vielfältig, von der Bestimmung des Glukosegehaltes im Blut, Hämoglobingehalt von Erythrozyten bis zu morphologischen Veränderungen wie z. B. Erythrozytenaggregation oder Thrombenbildung in Zellsuspensionen [49, 50].

2.2.1 Grundlagen der elektrochemischen Impedanzspektroskopie

Die EIS dient dazu, die Impedanz eines elektrochemischen Systems über ein Spektrum von Frequenzen zu messen. Ermittelt wird die Impedanz eines Systems durch das Anlegen einer Wechselspannung <u>U</u> und die Bestimmung des sich einstellenden Stromes <u>J</u>, wie in Gleichung (1.1) beschrieben.

An dieser Stelle wird die Admittanz <u>Y</u>, also der komplexe Leitwert, eingeführt, um im weiteren Verlauf auf die Leitfähigkeit eingehen zu können. Die Admittanz kann mit folgenden Gleichungen beschrieben werden.

$$\underline{Y} = \frac{1}{\underline{Z}} \tag{2.18}$$

$$\underline{Y} = Re(\underline{Y}) + jIm(\underline{Y}) = G + jB \tag{2.19}$$

Mit *G* als Realteil der Admittanz, welche auch als Konduktanz bezeichnet wird, und *B*, der Imaginärteil der Admittanz, als Suszeptanz. Um aus den gemessenen Werten die komplexe Leitfähigkeit $\underline{\sigma}$ (bestehend aus realer Leitfähigkeit und Permittivität) berechnen zu können, muss die Zellkonstante *k* bekannt sein. Diese ist der Quotient aus dem Elektrodenabstand *I* und der Querschnittsfläche *A*, die vom elektrischen Feld durchsetzt wird.⁷

$$\underline{\sigma} = k \cdot \underline{Y} \tag{2.20}$$

$$k = \frac{l}{A} \tag{2.21}$$

Die Zellkonstante weicht bedingt durch Fertigungstoleranzen vom theoretisch berechneten Wert ab und wird deshalb experimentell mit Hilfe von Standardlösungen bestimmt [51, 52].

2.2.2 Auswertungsmethoden der Impedanzspektroskopie

Zur Auswertung der EIS in der Biomedizin wird neben dem Cole-Cole-Diagramm auch noch das Bode-Diagramm verwendet. Das Cole-Cole-Diagramm (auch Nyquist-Diagramm genannt) ist typischerweise ein Halbkreis, dessen Mittelpunkt auf der reellen Achse liegt. Der Realteil wird auf die Abszisse, der Imaginärteil auf die Ordinate aufgetragen.

Da biologische Systeme kaum induktive Eigenschaften besitzen, wird der Imaginärteil in die oberen Halbebene des Diagramms gespiegelt, dargestellt im Kapitel "Modelle biologischer Gewebe" in Abbildung 7. Das Bode-Diagramm besteht aus 2 Funktionsgraphen, in denen eine komplexe Größe in ihren Betrag und ihre Phase aufgesplittet wird.

⁷ Diese vereinfachte Form gilt nur für konstanten Elektrodenabstand und Querschnitt im Messaufbau
Der Betrag und die Phase einer komplexen Größe sind definiert als

$$Z = \sqrt{Re(\underline{Z})^{2} + Im(\underline{Z})^{2}}$$
(2.22)

$$arg(\underline{Z}) = arctan(\frac{Im(\underline{Z})}{Re(\underline{Z})})$$
 (2.23)

In beiden Graphen ist auf der Abszisse der Logarithmus der Frequenz aufgetragen, wobei im ersten Graphen der Betrag auf der Ordinate abgebildet wird, und im zweiten Graphen das Argument, zu sehen in Abbildung 8.



ABBILDUNG 8 AMPLITUDEN UND FREQUENZGANG EINES TIEFPASS SYSTEMS [53]

3 Experimenteller Versuchsaufbau

Eine Darstellung der Messaubauten kann in nachfolgenden Kapiteln in Abbildung 9 und Abbildung 10 betrachtet werden. Eine Übersicht aller Einzelkomponenten ist im Anhang in-Abbildung 53 bis Abbildung 57 dargestellt.

3.1 Messzellen Design

Zur Erfassung der Leitfähigkeitsänderung des Blutes wird ein Aufbau mit einer starren Röhre gewählt. Dadurch kann gewährleistet werden, dass die Zellkonstante keinen zeitlichen Änderungen unterworfen ist und somit jegliche Leitfähigkeitsänderungen auf Änderungen im Blut zurückzuführen sind. Das Design der Messzelle ist nicht dazu ausgelegt, den Blutfluss im menschlichen Körper exakt zu imitieren, jedoch sollen Parameter wie das Strömungsprofil und die Flussrate so nah wie möglich der menschlichen Physiologie nachempfunden sein.

Zur Messung der dielektrischen Eigenschaften von Blut bei verschiedenen Strömungsprofilen muss die Messzelle so konzipiert sein, dass die Impedanzmessung keinerlei Einfluss auf die Strömungsform hat. Aus diesem Grund wurde ein Aufbau mit Ringelektroden gewählt, die den gleichen Innendurchmesser wie die restlichen Rohrsegmente der Messzelle aufweisen. Um Impedanz messen zu können, müssen leitfähigen Elektroden zwischen nichtleitende Segmente integriert werden, was eine Verbindung von Metallen mit Kunststoffen impliziert.

Bei der elektrochemischen Impedanzspektroskopie kommt es zu Polarisationseffekten an den Elektroden abhängig vom Elektrodenmaterial und dem zu messenden Elektrolyten. Diese Effekte können bei niedrigen Frequenzen und hohen Leitfähigkeiten für erhebliche Abweichungen vom tatsächlichen Messwert führen [54].

Um diese Effekte zu minimieren, wird eine 4-Elektroden-Messung verwendet [8]. Es werden je zwei Strom- u. Spannungselektroden verwendet, wobei die stromführenden als "Source"- und die stromlosen Potentialsonden als "Sense"-Elektroden bezeichnet werden. Durch die Trennung der "Source"- von den "Sense"-Elektroden treten an den stromlosen Elektroden keinerlei Polarisationseffekte auf [55].

3.1.1 Auswahl der Werkstoffe

Das form- oder kraftschlüssige Verbinden von verschiedenen Materialien, speziell Kunststoff und Metall, bringt in der Praxis enormen fertigungstechnischen Aufwand mit sich und unterliegt demnach einigen Einschränkungen. Zum einen bringen die verschiedenen mechanischen Festigkeiten der Materialien bei Schraubverbindungen Einschränkungen auf Grund der Fließeigenschaften einiger Kunststoffe mit sich. Zudem erfordert das Verkleben von Metall und Kunststoff einigen Aufwand bei der Vorbereitung der Klebestellen, wobei trotzdem nur eingeschränkte mechanische Festigkeit erzielt wird [56].

Durch die Verwendung der 4-Elektroden-Messung entstehen kaum Polarisationseffekte an den Elektroden, wodurch mehrere Materialien als Elektrodenmaterial zur Verfügung stehen. *Hopirtean, Mihalcioiu et al* [57] konnten zeigen, dass auch Elektroden aus Edelstahl über einen weiten Frequenzbereich gleichwertige Ergebnisse wie platiniertes Platin liefern können, wenn die Zellkonstante dementsprechend gewählt wird. Daher wurde aus fertigungstechnischen Gründen Edelstahl als Elektrodenmaterial gewählt.

Bei der Wahl der elektrisch isolierenden Rohrstücke wurden dielektrische Eigenschaften und mechanische Festigkeit verschiedener Kunststoffe analysiert.

Für die nicht leitfähigen Teile des Messaufbaus wurde deshalb Polyetheretherketon (PEEK) verwendet, da dieser Kunststoff sowohl herausragende mechanische als auch dielektrische Eigenschaften besitzt. Aus fertigungstechnischer Sicht wurde ein Aufbau mit Schraubverbindungen gewählt. Um die Dichtheit der Messzelle zu gewährleisten wurde ein O-Ring verwendet und eine O--Ring-Nut in die Stirnseite der Schraubverbindung integriert, dargestellt im Anhang in Abbildung 57.

3.1.2 Messzellengeometrie

In älteren Publikationen haben zahlreiche Autoren rechteckförmige Messzellengeometrien [27, 34] verwendet, wobei eine zylinderförmige Geometrie den physiologischen Strömungsprofilen einer Aorta besser entsprechen würde.

Der Messzellenradius wurde auf 0,4 mm begrenzt, da bei dieser Dimension der Einfluss vernachlässigt werden kann, sofern der Messzellenradius $R \ge 1$ mm ist [34, 58].

Eine weitere Vergrößerung des Radius hätte einen Einfluss auf die benötigte Einlauflänge der Messzelle und würde das benötigte Blutvolumen massiv erhöhen sowie eine Pumpe mit der dementsprechenden Pumpleistung erfordern, um die benötigten Strömungsgeschwindigkeiten zu erreichen. Wie in Kapitel 2.2 Impedanzspektroskopie erläutert wurde, wird zur Berechnung der Leitfähigkeit aus dem gemessenen Leitwert die Zellkonstante *k* benötigt, welche als Proportionalitätsfaktor den angezeigten Leitwert mit der Leitfähigkeit verbindet.

Für eine zylinderförmige Zellgeometrie berechnet sich die Zellenkonstante als:

$$k = \frac{4 \cdot l}{d^2 \cdot \pi} \tag{3.1}$$

Für den Messaufbau mit einer Messdistanz der Sense Elektroden / von 5 cm und einem Durchmesser *d* von 0,8 cm ergibt sich eine theoretische Zellkonstante von 9,95 cm⁻¹.

3.2 Erzeugung verschiedener Strömungsprofile

Zur Strömungserzeugung wurde einerseits eine Peristaltikpumpe verwendet, um ein pulsatiles Strömungsprofil zu erzeugen, und andererseits ein Druckbehälter, um eine stationäre, laminare Strömung zu erzeugen, was auf Grund der Beschaffenheit der Peristaltikpumpe mit dieser nicht möglich ist. Das grundlegende Prinzip einer Peristaltik oder Rollerpumpe ist die periodische Verdrängung eines Fördermediums in einem halbkreisförmig angeordneten, flexiblen Schlauch. Dies geschieht durch das wiederholte Abklemmen und Vorantreiben eines Fördermediums durch auf einem Rotor montierte Gleitschuhe oder Rollen. Die Peristaltikpumpe verfügt über eine diskrete Geschwindigkeitssteuerung und deren Einstellungen wurden so getroffen, dass die vorherrschenden Strömungsgeschwindigkeiten in der Aorta von 0,6 m/s bis 1,2 m/s mit dem Messaufbau realisiert werden können. Im Versuchsaufbau ergibt sich für eine *kritische* Reynoldszahl von 2000 eine maximale Einlauflänge von 48 cm und für eine Reynoldszahl von 1500, wie sie typischerweise in der absteigenden Aorta zu finden ist, eine Einlauflänge von 36 cm. Um die Strömungsgeschwindigkeit im Versuchsaufbau bestimmen zu können, werden das gepumpte Volumen und die dafür benötigte Zeit gemessen und dadurch der Volumenstrom \dot{V} ermittelt.

$$\dot{V} = \frac{V}{t} \tag{3.2}$$

$$v = \frac{\dot{V}}{A} \tag{3.3}$$

Durch den Zusammenhang des Volumenstromes V und der Querschnittsfläche A des durchströmten Rohres kann die Strömungsgeschwindigkeit v berechnet werden.

Durch die vereinfachte Betrachtung des Blutes in der Aorta als newtonsches Fluid [11], kann das Hagen Poiseuille Gesetz für homogene, laminare Strömungen in einem Rohr zur Bestimmung der Scherrate angewendet werden. In der Hagen Poiseuille Gleichung wird der Druckunterschied zwischen dem Anfang und Ende des Rohres mit Δp dargestellt und die dynamische Viskosität des Blutes mit η . Die Geometrieeigenschaften werden mit dem Radius r und der Länge / sowie einem konstanten Faktor erfasst.

$$\dot{V} = \frac{\pi r^4}{8\eta} \cdot \frac{\Delta p}{l} \tag{3.4}$$

Die Wandschubspannung τ_w als Funktion des Radius eines horizontalen Rohres r mit der Rohrlänge / und dem Druckunterschied Δp mit voll ausgebildeter, laminarer Strömung ergibt sich zu

$$\tau_w = \frac{r}{2} \cdot \frac{\Delta p}{l} \tag{3.5}$$

Mit dem Zusammenhang des Hagen Poiseuille Gesetzes und der newtonschen Beziehung der dynamischen Viskosität η und Schubspannung τ , sowie der Gleichung (3.3), ergibt sich die Scherrate $\dot{\gamma}$ [59] zu:

$$\dot{\gamma} = \frac{4v}{r} \tag{3.6}$$

Einen anderen Ansatz beschreiben *Hoetink, Faes et al* [37], durch die Darstellung der "mittleren Scherrate" welche die vereinfachte Beziehung zwischen der mittleren Strömungsgeschwindigkeit *v* und dem Rohrradius *r* ist.

$$\frac{v}{r} = \frac{r}{8\eta} \cdot \left|\frac{\Delta p}{l}\right| \tag{3.7}$$

Im weiteren Verlauf dieser Arbeit wird nur noch der Ansatz der mittleren Scherrate in der Auswertung betrachtet.

3.3 Impedanzmessung

Zur Impedanzmessung wurde ein Impedanz-Analyzer E4990a (Keysight) verwendet. Das Gerät bietet die technischen Voraussetzungen bis zu einer maximalen Frequenz von 120 MHz messen zu können.

Um Polarisationseffekte der Elektroden bestmöglich zu vermeiden, wurde eine 4-Leiter-Messung mit 4 Ringelektroden gewählt, angelehnt an *Visser* [25] und *de Vries et al.* [28]. Diese Elektroden bieten auch den Vorteil, dass keinerlei Beeinflussung des strömenden Mediums in der Messzelle stattfindet.

Der *β*-Dispersionsbereich von Blut beginnt im Bereich von 3 MHz, das ist jener Bereich, in dem die größte Veränderung der elektrischen Impedanz stattfindet. Um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, wurde bis zu einer Frequenz von 40 MHz gemessen, wo bereits eine starke Abflachung anzunehmen ist. Um diesen Frequenzbereich abdecken zu können, bedarf es geschirmter Leitungen, sogenannter Koaxialkabel oder Oszilloskop-Tastköpfe, um mögliche Störungen von außen so gering wie möglich zu halten.

4 Methoden

4.1 Implementierung

Zur Erzeugung unterschiedlicher Strömungen wurde zwischen zwei Messaufbauten unterschieden, wie in Abbildung 9 und Abbildung 10 zu sehen ist.

Aufgrund der benötigen Einlauflänge zur Ausprägung des Strömungsprofils ergibt sich eine asymmetrische Form der Messzelle, wodurch die Pumprichtung für beide Aufbauten vorgegeben ist. Für jede Messreihe, sowohl mit Peristaltikpumpe als auch mit Druckbehälter, wurden 1,5 l humanes Blut mit einem definierten Hämatokriten verwendet. Das Blut wurde von der Universitätsklinik für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin mittels Citratantikoagulation aufbereitet und in anonymisierten in Blutbeuteln zur Verfügung gestellt.

Als Verbindungsstücke zwischen Pumpe / Druckbehälter, Messzelle und Blutreservoir wurden Silikonschläuche sowie handelsübliche Schlauchtüllen und Schlauchklemmen verwendet.



Abbildung 9 Schematischer Messaufbau mit Pumpe

Um die mittlere Strömungsgeschwindigkeit der Peristaltikpumpe und des Druckbehälters zu bestimmen, wurde bei jeder Messreihe ein bestimmtes Volumen ausgelitert und die dafür benötigte Zeit erfasst.



Abbildung 10 Schematischer Messaufbau mit Druckbehälter

Vor Beginn jeder Messreihe wurde der Impedanz-Analyzer in 4-Leiter-Messung angeschlossen und die Messzelle mit Ethanol gereinigt, im Anschluss mit drei bekannten Messpunkten (Open, Short, Load) kalibriert.

Das Kalibrationsverfahren mit einem selbstentwickelten Testaufbau bringt einige Schwierigkeiten mit sich, da der Messaufbau und die Leitungen nicht ideal aufeinander abgestimmt sind und speziell die Kalibration mit einem flüssigen Kalibrierstandard erfordert sorgfältigen Umgang um keinerlei Luftblasen in der Messstrecke zu erhalten.

Als Load-Messpunkt wurde ein Kalibrierstandard verwendet, wobei sich eine 0,5 %-ige KCL-Lösung mit einem Leitwert von 8,2 mS/cm als besonders geeignet herauskristallisiert hat.

Wie in Kapitel 2.1 "Eigenschaften von Blut" bereits erwähnt, konnten frühere Untersuchungen bereits einen Einfluss der Temperatur auf die elektrische Leitfähigkeit feststellen. Aus diesem Grund wurde die Temperatur im Raum während der gesamten Messreihen konstant gehalten und die Temperatur des Blutes im Blutreservoir regelmäßig kontrolliert.

Vorab wurde die Zellkonstante verifiziert, indem ein Leitfähigkeitsstandard vermessen und anschließend auf die Zellkonstante zurückgerechnet wurde.

Dafür wurde die Messzelle mit dem Leitfähigkeitsstandard über mehrere Stunden in einer Temperaturkammer auf konstante 25 °C temperiert und anschließend mehrfach vermessen.

4.2 Parametervariation

Zur Untersuchung der dielektrischen Eigenschaften von Blut wurde eine Vielzahl an Parametern variiert. Es wurden ruhendes Blut, stationär strömendes und pulsatil strömendes Blut untersucht. Die Untersuchungen an fließendem Blut wurden weiters verfeinert, indem die Strömungsgeschwindigkeit in den unterschiedlichen Strömungsformen variiert wurde. In weiterer Folge wurden verschiedene Hämatokrit-Konzentrationen verwendet, da unterschiedlich starke Ausprägungen der relativen Leitfähigkeitsänderung anzunehmen sind. Im letzten Schritt wurde noch die Aortendissektion simuliert. Durch eine Austrittsöffnung zwischen den Sense-Elektroden im Messaufbau und der Erschaffung eines zusätzlichen Blutreservoirs an dieser Stelle wurde das falsche Lumen einer AD simuliert.

Die Impedanz wurde über einen Frequenzbereich von 10 kHz bis 40 MHz mittels Frequenz-Sweep und Einzelmessungen an definierten Frequenzen bestimmt, da sich diese Darstellung für pulsatile Strömungen als besser geeignet herausgestellt hat.

5 Ergebnisse

Für die Berechnung der absoluten Leitfähigkeiten wurde in den nachfolgenden Kapiteln eine Zellkonstante von 10,5 cm⁻¹ angenommen.

5.1 Messtechnische Bestimmung der Zellkonstante

TABELLE 1 EXPERIMENTELL ERMITTELTE ZELLKONSTANTE MIT 2 UNTERSCHIEDLICHEN LEITFÄ-HIGKEITSSTANDARDS BEI 25 °C

Temperatur [°C]	Leitfähigkeitsstandard [-]	Leitfähigkeit [mS/cm]	Messwert [μS]	Zellkonstante [cm ⁻¹]
25	0,5 % KCL	8,2	784	10,46
25	0,5 % KCL	8,2	776	10,56
25	Calibration Standard Growth Technology	2,76	262	10,52

5.2 Pulsatile Strömung mit Pumpe

5.2.1 Elektrische Leitfähigkeit als Funktion der Zeit

Für die nachfolgenden Diagramme in diesem Kapitel wurde jeweils bei einer definierten Frequenz und Strömungsgeschwindigkeit, über mehrere Pumpzyklen hinweg gemessen. Auf Grund einer fehlenden Trigger–Möglichkeit zur Synchronisation des Startzeitpunktes der Pumpe mit dem Messbeginn des Impedanz Analyzers starten die Zeitverläufe asynchron.



Abbildung 11 Pumpe mit Strömungsgeschwindigkeit von 0,11 m/s bei 35 % Hämatokrit



Abbildung 12 Pumpe mit Strömungsgeschwindigkeit von 0,63 m/s bei 35 % Hämatokrit



Abbildung 13 Pumpe mit Strömungsgeschwindigkeit von 0,69 m/s bei 35 % Hämatokrit



Abbildung 14 Pumpe mit Strömungsgeschwindigkeit von 0,11 m/s bei 41 % Hämatokrit



Abbildung 15 Pumpe mit Strömungsgeschwindigkeit von 0,10 m/s bei 48 % Hämatokrit



Abbildung 16 Pumpe mit diversen Strömungsgeschwindigkeiten im Vergleich bei 48 % Hämatokrit

5.2.2 Elektrische Leitfähigkeit als Funktion der Frequenz

Für diese Darstellung wurden die Daten aus den Zeitverläufen (siehe vorhergehendes Kapitel) extrahiert. Dabei wurde der Medianwert aller Messpunkte, die bei einer Messfrequenz zeitlich erfasst wurden, berechnet und bei der entsprechenden Frequenz im Frequenz-Plot aufgetragen.



Abbildung 17 Vergleich Pumpe mit verschiedenen Strömungsgeschwindigkeiten bei HKT 35 %



Abbildung 18 Vergleich Pumpe mit verschiedenen Strömungsgeschwindigkeiten bei HKT 41 %



Abbildung 19 Vergleich Pumpe mit verschiedenen Strömungsgeschwindigkeiten bei HKT 48 %

5.2.3 Relative Leitfähigkeitsdifferenz zu ruhendem Blut

In diesem Kapitel wurde die relative Änderung der Leitfähigkeit, in Abhängigkeit des Hämatokriten und der Strömungsgeschwindigkeit, bezogen auf den Ruhewert des Blutes dargestellt.



Abbildung 20 Relative Leitfähigkeit bei verschiedenen Strömungsgeschwindigkeiten bei 35 % Hämatokrit



Abbildung 21 Relative Leitfähigkeit bei verschiedenen Strömungsgeschwindigkeiten bei 41 % Hämatokrit



Abbildung 22 Relative Leitfähigkeit bei verschiedenen Strömungsgeschwindigkeiten bei 48 % Hämatokrit

5.2.4 Cole – Cole Auswertungen

Die Auswertung der Cole – Cole Diagramme erfolgt exemplarisch für drei Strömungsgeschwindigkeiten der Pumpe bei einem definierten Hämatokriten von 48 %.



Abbildung 23 Cole-Cole-Diagramm mit Pumpe, v= 0,10 m/s, 48 % Hämatokrit



Abbildung 24 Cole-Cole-Diagramm mit Pumpe, v= 0,56 m/s, 48 % Hämatokrit



Abbildung 25 Cole-Cole-Diagramm mit Pumpe, v= 0,64 m/s, 48 % Hämatokrit

TABELLE 2 AUSWERTUNG DER	Cole Parameter für v=	0,64 m/s, 48 % Hämatokrit
--------------------------	-----------------------	---------------------------

Messwert	R ₀ [Ω]	R_{∞} $[\Omega]$	f _c [MHz]	R _{in} [Ω]	<i>R_{ex}</i> [Ω]	C _m [<i>pF</i>]
v= 0,64 m/s @48 % HKT	2413 ⁸	1550 ⁸	1 ⁸	4333 ⁸	2413 ⁸	24 ⁸

⁸Keine exakten Messwerte möglich durch diskrete Frequenzmessungen

5.2.5 Permittivität Diagramme

Die Auswertung der Permittivität erfolgt ebenfalls exemplarisch für zwei Strömungsgeschwindigkeiten bei einem Hämatokriten von 48 %.



Abbildung 26 Relative Permittivität bei verschiedenen Strömungsgeschwindigkeiten und 48 % Hämatokrit

5.3 Stationäre Strömung mit Druckbehälter

5.3.1 Elektrische Leitfähigkeit als Funktion der Frequenz

Für die Bestimmung der Leitfähigkeit mit dem Messaufbau mit Druckbehälter wurde jeweils eine Referenzmessung in Ruhe vor der eigentlichen Messung, und danach aufgenommen. Die Leitfähigkeitsmessung mit dem Versuch der simulierten Aortendissektion wurde ausschließlich bei einem Hämatokriten von 41 % aufgenommen.



Abbildung 27 Vergleich Leitfähigkeit von ruhend und strömend bei 35 % Hämatokrit



Abbildung 28 Vergleich Leitfähigkeit von ruhend und strömend bei 41 % Hämatokrit



Abbildung 29 Vergleich Leitfähigkeit von ruhend und strömend bei 48 % Hämatokrit



Abbildung 30 Vergleich Ruhend und Aortendissektion bei 41 % Hämatokrit



5.3.2 Relative Leitfähigkeitsdifferenz zu ruhendem Blut

Abbildung 31 Relative Leitfähigkeit bei Strömungsgeschwindigkeit 1,18 m/s und 48 % Hämatokrit



Abbildung 32 Relative Leitfähigkeit bei Strömungsgeschwindigkeit 0,63 m/s und 48 % Hämatokrit



Abbildung 33 Relative Leitfähigkeit bei Strömungsgeschwindigkeit 0,51 m/s und 48 % Hämatokrit



Abbildung 34 Relative Leitfähigkeit bei Strömungsgeschwindigkeit 0,61 m/s und 41 % Hämatokrit



Abbildung 35 Relative Leitfähigkeit bei Strömungsgeschwindigkeit 0,53 m/s und 35 % Hämatokrit



Abbildung 36 Relative Leitfähigkeit bei Strömungsgeschwindigkeit 0,48 m/s mit simulierter AD und 41 % Hämatokrit



Abbildung 37 Relative Leitfähigkeit bei Strömungsgeschwindigkeit 0,51 m/s mit simulierter AD und 41 % Hämatokrit





Abbildung 38 Cole-Cole-Diagramm Vergleich ruhend und strömend 0,53 m/s bei 35 % Hämatokrit



Abbildung 39 Cole-Cole-Diagramm Vergleich ruhend und strömend 0,61 m/s bei 41 % Hämatokrit



Abbildung 40 Cole-Cole-Diagramm Vergleich diverse Strömungsgeschwindigkeiten bei 48 % Hämatokrit



Abbildung 41 Cole-Cole-Diagramm Vergleich diverse Strömungsgeschwindigkeiten mit simulierter AD bei 41 % Hämatokrit

Messwert	<i>R</i> ₀ [Ω]	R_{∞} $[\Omega]$	f _c [MHz]	R _{in} [Ω]	<i>R_{ex}</i> [Ω]	C _m [<i>pF</i>]
v= 0,53 m/s @35 % HKT	2302	1705	1,48	6574	2302	13
Ruhend nach Strömung @ 35 % HKT	2437	1725	2,19	5904	2437	8,7
v= 0,61 m/s @41 % HKT	1122	756	1,33	2624	1122	32
Ruhend nach Strömung @ 41 % HKT	1167	750	1,78	2098	1167	27

TABELLE 3 AUSWERTUNG DER COLE PARAMETER FÜR VERSCHIEDENE STRÖMUNGSGESCHWIN-DIGKEITEN UND HÄMATOKRITEN

5.3.4 Permittivität Diagramme



Abbildung 42 Relative Permittivität mit Druckbehälter bei 41 % Hämatokrit



Abbildung 43 Relative Permittivität mit Druckbehälter bei 48 % Hämatokrit



Abbildung 44 Relative Permittivität mit v=0,48 m/s, simulierter AD und 41 % Hämatokrit



Abbildung 45 Relative Permittivität mit v= 0,51 m/s, simulierter AD und 41 % Hämatokrit

5.4 Pumpe – Druckbehälter

In diesem Kapitel wurden Leitfähigkeiten bei gleichem Hämatokriten von Pumpe und Druckbehälter verglichen. Die Strömungsgeschwindigkeiten sind nicht ident, da wie in Kapitel "Erzeugung verschiedener Strömungsprofile" erläutert wurde, die Einstellung der Pumpengeschwindigkeit nur in diskreten Stufen möglich ist.



Abbildung 46 Vergleich Pumpe – Druckbehälter mit verschiedenen Geschwindigkeiten bei HKT 35 %



Abbildung 47 Vergleich Pumpe – Druckbehälter mit verschiedenen Geschwindigkeiten bei HKT 41 %



Abbildung 48 Vergleich Pumpe – Druckbehälter mit verschiedenen Geschwindigkeiten bei HKT 48 %

6 Diskussion

Um einen besseren Überblick zu behalten wird das Kapitel Diskussion in Unterkapitel geteilt und somit die Ergebnisse der Pumpe und des Druckbehälters separat diskutiert und im Anschluss gegenübergestellt. Für alle angeführten Abbildungen können etwaige sprunghafte Randphänomene mit der Kalibration des Messgerätes in Verbindung gebracht werden. Der Frequenzbereich von 10 kHz bis zu 40 MHz mit einem selbstgebauten Messaufbau ist äußerst komplex. Um diesen Frequenzbereich abzudecken müssen die Eingangsimpedanz des Messgerätes, die Messleitungen und Messelektroden ideal aufeinander abgestimmt sein, um reproduzierbare Kalibrationen zu ermöglichen.

6.1 Pulsatile Strömung mit Pumpe

In Abbildung 11 bis Abbildung 15 sind die zeitlichen Verläufe der Leitfähigkeit bei konstanten Pumpengeschwindigkeiten und unterschiedlichen Messfrequenzen bei einem Hämatokrit von 35 % zu sehen. Wie erwartet ist ein signifikanter Anstieg der absoluten Leitfähigkeiten mit höheren Frequenzen zu sehen, der aufgrund der β-Dispersion erklärbar ist. Interessant ist hier vor allem, dass die Amplitudenänderung, die durch die pulsatile Strömung der Pumpe verursacht wird, mit steigender Frequenz deutlich abnimmt. Die Ausprägung des relativen Anstiegs zwischen zwei Frequenzen ist stark determiniert vom β-Dispersionsbereich von Blut. Dieser ist im Bereich von 2 MHz, indem die größte relative Veränderung stattfindet. In den Frequenzbereichen weit darunter oder darüber sind nur geringfügige Veränderungen in der Leitfähigkeit zu sehen.

Der Einfluss der Strömungsgeschwindigkeit auf die elektrische Leitfähigkeit ist in Abbildung 16 nochmals deutlich dargestellt, wobei die mittlere Scherrate in diesem Versuch mit einer ausgeliterten mittleren Geschwindigkeit v = 0,67 m/s bei 167,5 s⁻¹ liegt. Mit höheren Strömungsgeschwindigkeiten steigt die absolute Leitfähigkeit von Blut weiter an, jedoch nur bis zur vollständigen Ausrichtung der Erythrozyten nahe der Gefäßwand in Strömungsrichtung, welche bei einer mittleren Scherrate von ungefähr 300 s⁻¹ erreicht wird. Dieser Effekt konnte schon mehrfach von *P M J M de Vries, Visser* und *Dellimore, Gosling* und *Sakamoto, Kanai* [25, 27, 28, 34, 35] nachgewiesen werden. Weiters ist in Abbildung 16 eine Veränderung der Wellenform für die Pumpe in den unterschiedlichen Pumpgeschwindigkeiten zu erkennen. Wie im zeitlichen Verlauf der Leitfähigkeit bei der kleinsten gemessenen Pumpgeschwindigkeit zu erkennen ist, fällt der Wert periodisch auf ein Minimum ab. Diese Zeitpunkte decken sich mit dem kurzzeitigen Abdrücken des Schlauches in der Pumpe, der in weiterer Folge den Schub der Flüssigkeit in Fließrichtung verursacht. Mit zunehmender Pumpgeschwindigkeiten steigt die mittlere Leitfähigkeit, die Amplitudendifferenz wird dagegen immer kleiner. Diese Tatsache lässt auf eine Trägheit der Erythrozyten schließen, da allerdings der Geschwindigkeitsverlauf dieser Pumpe nicht bekannt ist, kann diese Behauptung in dieser Arbeit nicht quantifiziert werden. Allerdings wurden entsprechende Erkenntnisse in der Literatur bereits beschrieben [31].

In Abbildung 17 bis Abbildung 19 werden die Frequenzverläufe der Leitfähigkeit bei unterschiedlichen Pumpengeschwindigkeiten für je einen Hämatokriten gezeigt. Es ist auch hier erkennbar, dass die Leitfähigkeit bei höheren Geschwindigkeiten größer ist, allerdings verschwindet diese Differenz bei höheren Frequenzen. Aufgrund der steigenden Stromdurchlässigkeit der Zellmembrane wird der Effekt der Erythrozyten-Ausrichtung bei Strömung ab einem Bereich von 20 – 30 MHz vollständig wirkungslos.

Die Aussagekraft der absoluten Leitfähigkeits-Diagramme ist auf Grund der abweichenden Kalibrationen der Messreihen nur bedingt aussagekräftig. Die Absolutwerte der Messreihe mit einem Hämatokriten von 41 %, dargestellt in Abbildung 14, weichen bedeutend von den beiden anderen Messreihen mit ähnlichen Strömungsgeschwindigkeiten ab. Um Messreihen miteinander vergleichen zu können ist eine Betrachtung der relativen Änderungen, also der relativen Änderung der Leitfähigkeit von ruhendem Blut zu jenem im Strömungsfall zielführender, da die Kalibration während des gesamten Versuchs mit einer Blutprobe (also einem bestimmten Hämatokriten) nicht verändert wurde.

Die größere relative Veränderung mit zunehmenden Hämatokriten, untersucht von *Fujii, Nakaijama et al.* [26] konnte in Abbildung 20 bis Abbildung 22 nicht eindeutig nachgewiesen werden. Für Strömungsgeschwindigkeiten im Bereich von 0,60 m/s gibt es einen Trend in Richtung besserer Leitfähigkeit mit höherem Hämatokriten, jedoch lässt sich im Bereich von 0,10 m/s kein Trend erkennen.
In Tabelle 2 wurden die Cole Parameter aus den experimentell ermittelten Messwerten extrahiert und die intra- sowie extrazellulären Widerstände und die Membrankapazität der Erythrozyten berechnet. Auf Grund der diskreten Frequenzmessungen bei diversen Pumpstellungen konnten keine exakten Werte ermittelt werden und es wurde nur eine Kurve exemplarisch ausgewertet. Die extrazellulären Widerstandswerte repräsentieren dabei die Leitfähigkeiten des Blutplasmas, welche für weitere Simulationen verwendet werden können.

Die relative Permittivität wurde ebenfalls nur exemplarisch ausgewertet, da auch hier mit Abweichungen auf Grund der verschiedenen Kalibrationen zu rechnen ist. Die exemplarischen Darstellungen in Abbildung 26 entsprechen den zu erwartenden Kurvenverläufen der relativen Permittivität, welche sich für sehr hohe Frequenzen an Null annähert.

6.2 Stationäre Strömung mit Druckbehälter

Bei den Messungen mit stationären Strömungen mit Hilfe eines Druckbehälters wurde ein reproduzierbarer Offset zwischen Messungen in Ruhe vor und nach der eigentlichen Messung festgestellt, wie in Abbildung 27 bis Abbildung 30 ersichtlich ist.

Die Messungen in Ruhe nach dem Strömungsversuch weisen konsistent höhere Leitfähigkeiten auf als die Messungen in Ruhe vor dem Strömungsversuch. Dieser Effekt lässt sich allerdings nicht durch die Sedimentationsrate der Erythrozyten, welche beim gesunden Menschen bei < 20 mm/h liegt, erklären. Die Messungen in Ruhe nach dem Strömungsversuch decken sich mit der bisher anerkannten Literatur wesentlich besser, da die Strömungsgeschwindigkeiten bei höheren Frequenzen einen vernachlässigbaren Effekt der Leitfähigkeit des Blutes ausmachen. Eine Annahme ist, dass zu Beginn noch kleine Luftbläschen eingeschlossen sind, die sich erst bei länger andauernder Strömung auflösen. Aufgrund der limitierten Menge Blut pro Messvorgang im Druckbehälter konnten hierzu keine weiteren Untersuchungen angestellt werden.

Die Kalibration musste zwischen den Messreihen mit verschiedenen Hämatokriten erneut vorgenommen werden, da nicht das gesamte Blut für alle Messreihen zum gleichen Zeitpunkt zur Verfügung stand. Beim Austausch der Pumpe gegen den Druckbehälter innerhalb einer Messreihe musste die Kalibration nicht erneut durchgeführt werden, daher sind Vergleiche von absoluten Leitfähigkeiten innerhalb einer Messreihe möglich, jedoch zwischen verschiedenen Messreihen nicht sinnvoll.

Da die Kalibration selbstgebauter Messanordnungen äußerst komplex ist, handelt es sich nicht nur um einen Offset, den man korrigieren könnte, sondern es scheint auch einen frequenzabhängigen Drift der Messwerte zu geben. Aus diesem Grund ist auch hier die Evaluierung der relativen Änderungen der Leitfähigkeit besser geeignet als die Betrachtung der Absolutwerte. In Abbildung 31 bis Abbildung 33 sind die relativen Leitfähigkeiten mit der gleichen Probe, also bei gleichen Hämatokriten, für unterschiedlichen Strömungsgeschwindigkeiten dargestellt. Hier zeigt sich eindeutig, dass mit höheren Strömungsgeschwindigkeiten auch größere relative Veränderungen der Leitfähigkeit stattfinden.

Dabei ist anzumerken, dass bei der höchsten Strömungsgeschwindigkeit von 1,18 m/s eine

mittlere Scherrate von 295 s⁻¹ erreicht und somit eine weitere Steigerung der Strömungsgeschwindigkeit keine signifikanten Veränderungen mehr bewirken sollten [34].

Im direkten Vergleich unterschiedlicher Hämatokrit Werte bei gleichen Strömungsgeschwindigkeiten ist ein größerer Anstieg der Leitfähigkeiten für größere Hämatokriten in Abbildung 33 und Abbildung 35 ersichtlich.

6.3 Stationäre Strömung mit simulierter Aortendissektion

Im Experiment mit simulierter Aortendissektion in Abbildung 30 ist der Versuch mit der Strömungsgeschwindigkeit von 0,48 m/s im niedrigen Frequenzbereich deutlich über den Ruhe-Kurven angesiedelt, was die Hypothese, der Strömungsveränderung im Falle einer Aortendissektion und die damit verbundene Beeinflussung der Erythrozytenausrichtung nicht widerspiegelt und sich im hohen Frequenzbereich an die Ruhe-Kurven annähert. Im Versuch mit Strömungsgeschwindigkeit 0,51 m/s ist im niedrigen Frequenzbereich die Leitfähigkeit annähernd gleich der Leitfähigkeit in Ruhe nach Strömung und steigt mit höheren Frequenzen weniger stark an, was auf eine Ausrichtung der Erythrozyten quer zur Strömungsrichtung hindeuten würde auf Grund der Aortendissektion an dieser Stelle. Im Vergleich der relativen Leitfähigkeitsänderung bei gleichem Hämatokriten in Abbildung 44 und Abbildung 45 mit Abbildung 34 ist ein geringerer Anstieg festzustellen, wobei die Strömungsgeschwindigkeiten nicht direkt vergleichbar sind.

Für den Druckbehälter wurden Auswertungen der Cole Parameter für zwei verschiedene Hämatokrit Werte im direkten Vergleich für strömendes und ruhendes Blut gemacht. Im direkten Vergleich in Tabelle 3 lässt sich feststellen, dass in Abhängigkeit von Hämatokriten die extrazelluläre Leitfähigkeit (= Leitfähigkeit des Blutplasmas) kaum Abweichungen zeigt, wohingegen der Vergleich zwischen 35 % HKT und 41 % HKT einen deutlichen Unterschied in der extrazellulären Leitfähigkeit präsentiert. Auch die Membrankapazitäten zeigen eine gute Korrelation innerhalb eines Hämatokriten zueinander, divergieren aber ebenfalls für verschiedene Hämatokriten. Die Permittivität in Abbildung 42 bis Abbildung 45 zeigt ein einheitliches Bild, unabhängig von der simulierten Aortendissektion und den Strömungsgeschwindigkeiten. Eine Ausnahme hierbei bildet der größere Anfangswert der Permittivität in Abbildung 42. Diese Permittivität gehört zur Messreihe mit dem Hämatokriten von 41 %, wo bereits die absoluten Leitfähigkeiten einen signifikant höheren Messwert hatten als die restlichen Messreihen. Der Trend für hohe Frequenzen sich Null anzunähern ist jedoch für alle Kurven erhalten.

6.4 Vergleich

Im Vergleich stationärer mit pulsatiler Strömung und Blut in Ruhe ist eine bessere Leitfähigkeit bei Strömung zu sehen, unabhängig von der Strömungsart. Bei genauerer Betrachtung der Kurven für strömende Proben in Abbildung 46 ist im niedrigen Frequenzbereich ein Trend zu höheren Strömungsgeschwindigkeiten zu erkennen, dieser Trend kehrt sich jedoch im Bereich der β -Dispersion für die langsamere stationäre Strömung und die schnellere, pulsatile Strömung um bis zum Bereich von 20 – 30 MHz, wo die Strömungsgeschwindigkeit wieder zunehmend zu vernachlässigen ist und auch die Ruhe-Kurve die gleiche Leitfähigkeit aufweist wie jene für strömende Proben.

In Abbildung 48 zeigt sich ein ähnliches Bild zum Trend schnellerer Strömungen im niedrigen Frequenzbereich, jedoch gilt dies nur für getrennte Betrachtung von stationärer und pulsatiler Strömung. Die pulsatilen Strömungen besitzen, absolut betrachtet, eine höhere Leitfähigkeit als die stationären Strömungen. Die absolute Leitfähigkeit der pulsatilen Strömung mit 0,10 m/s ist annähernd der Leitfähigkeit der stationären Strömung mit 1,18 m/s was sich nur mit einem Messfehler erklären lässt. Im höheren Frequenzbereich fällt außerdem auf, dass der Effekt der Strömungsgeschwindigkeit auch nur getrennt betrachtet zu vernachlässigen ist, wobei die Leitfähigkeitskurve mit der Strömungsgeschwindigkeit von 1,18 m/s nicht exakt ins Bild passt und mit einem Offset behaftet zu sein scheint.

Um die Cole Parameter für Pumpe und Druckbehälter aussagekräftig vergleichen zu können würden mehrere Datenpunkte auf Seite der Pumpe benötigt werden, sowie ein Referenzwert

der Pumpe in Ruhe. Die Cole Parameter Auswertung für Hämatokriten 48 % fügt sich zumindest in die Größenordnung der Auswertungen für den Druckbehälter zwischen Hämatokriten 41 % und 35 % ein, wobei die Kalibration für den mittleren Hämatokriten anzuzweifeln ist.

Die Permittivitäten der Messreihen für Pumpe und Druckbehälter zeigen ein sehr homogenes Gesamtbild, bis auf den erhöhten Wert der Messreihe Hämatokrit 41 % im Druckbehälter. Der Abfall der Permittivität im β -Dispersionsbereich konnte auch schon mehrfach nachgewiesen werden von z. B. *Schwan* und *Gabriel, R W Lau et al.* [43, 46].

7 Schlussfolgerung

Es konnten drei Messreihen mit unterschiedlichen Hämatokrit-Werten mit stationärer Strömung zur Validierung des Messaufbaus durchgeführt werden, bei denen die Verlaufskurven der Leitfähigkeiten jenen aus der bekannten Literatur entsprechen. Für pulsatile Strömungen mit der Pumpe konnten bei physiologischen Strömungsgeschwindigkeiten die Leitfähigkeitsveränderungen in Abhängigkeit der Strömungsgeschwindigkeit bei niedrigen Frequenzen gezeigt werden. Im Frequenzbereich über der ß-Dispersion von Blut konnte ebenfalls – eingeschränkt - nachgewiesen werden, dass die Strömungsgeschwindigkeit durch die Kurzschlussbildung der Zellmembranen der Erythrozyten eine verschwindend geringe Bedeutung für die Leitfähigkeit besitzt. Für die simulierte Aortendissektion konnten aufgrund inkonsistenter Messergebnisse keine eindeutigen Erkenntnisse erzielt werden. Um aussagekräftige Schlussfolgerungen in Hinblick auf Cole-Parameter machen zu können, ist die experimentelle Datenlage auf Seite der pulsatilen Strömungen mit Pumpe in dieser Arbeit zu gering.

8 Ausblick

Für zukünftige Messungen von dielektrischen Eigenschaften von strömendem Blut sollte über ein Redesign der Messzelle und des gesamten Messaufbaus nachgedacht werden. Durch den Innendurchmesser von lediglich 8 mm traten teilweise erhebliche Schwierigkeiten in der manuellen Füllung für Kalibrationen der Messzelle auf. Dieser sollte bei einem Redesign zumindest > 12 mm gewählt werden, um dieses Problem zu beseitigen. Um eine anatomisch korrekte Lage und die Auswirkung der Schwerkraft zu erfassen sollte ein vertikales Setup der Messzelle vorgenommen werden. Dies würde auch bei der manuellen Füllung für Kalibrationen einen Vorteil bieten und etwaige Luftembolien in der Flüssigkeit entgegenwirken. Der Abgleich von Messgerät und Messaufbau könnte durch Verwendung von Hersteller verifiziertem Equipment (= Messleitungen) erleichtert werden. Optional könnte ein grundlegend neuer Aufbau mit Verstärkerschaltungen und Filtern sein, um nicht an Hersteller bezogenes Equipment gebunden zu sein. Um pulsatile Strömungen zu erzeugen, welche der menschlichen Physiologie nahe kommen, gibt es speziell entwickelte Kolbenpumpen, die das Pulswellenprofil einer Aorta imitieren können. Für die Simulation der Aortendissektion sollte ein geschlossenes falsches Lumen überlegt werden, da eine Vereinfachung, wie sie in dieser Arbeit getroffen wurde, nicht zielführend war.

Literaturangaben

- Kronberg, H.: Impedanzkardiographie: nichtinvasives hämodynamisches Monitoring. In: Kramme, R. (Hrsg.): Medizintechnik. Verfahren - Systeme - Informationsverarbeitung. Dordrecht: Springer 2007, S. 659–661
- [2] Medina-Lezama, J., Narvaez-Guerra, O., Herrera-Enriquez, K., Morey-Vargas, O. L., Bolaños-Salazar, J. F., Abugattas, J. P., Zea-Diaz, H., Chirinos-Revilla, J. L., Fernandez-Sivincha, J. G., Delgado-Lazo, V., Chirinos, D. A., Townsend, R. R. u. Chirinos, J. A.: Hemodynamic Patterns Identified by Impedance Cardiography Predict Mortality in the General Population: The PREVENCION Study. Journal of the American Heart Association 7 (2018) 18, e009259
- [3] Mühl, T.: Messung von ohmschen Widerständen und Impedanzmessung. In: Mühl, T. (Hrsg.): Elektrische Messtechnik. Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden 2017, S. 119–157
- [4] Visser, K. R., Mook, G. A., van der Wall, E. u. Zijlstra, W. G.: Theory of the determination of systolic time intervals by impedance cardiography. Biological psychology 36 (1993) 1-2, S. 43–50
- [5] Patterson, R. P.: Fundamentals of impedance cardiography. IEEE engineering in medicine and biology magazine : the quarterly magazine of the Engineering in Medicine & Biology Society 8 (1989) 1, S. 35–38
- [6] Wikipedia: Aortendissektion, 2019. https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Aortendissektion&oldid=194254668, abgerufen am: 22.03.2020
- [7] Tse, K. M., Chiu, P., Lee, H. P. u. Ho, P.: Investigation of hemodynamics in the development of dissecting aneurysm within patient-specific dissecting aneurismal aortas using computational fluid dynamics (CFD) simulations. Journal of biomechanics 44 (2011) 5, S. 827– 836

- [8] Chang, Z.-y., Meijer, G. C. M. u. Pop, G. A.M.: A novel model of blood impedance for indirect viscosity measurement. Proceedings Electronics 2004 (2004)
- Kizilova, N., Batyuk, L. u. Baranets, V.: Human Red Blood Cell Properties and Sedimentation Rate: A Biomechanical Study. In: Arkusz, K., Będziński, R., Klekiel, T. u. Piszczatowski, S. (Hrsg.): Biomechanics in medicine and biology. Proceedings of the International Conference of the Polish Society of Biomechanics, Zielona Góra, Poland, September 5-7, 2018. Advances in Intelligent Systems and Computing, volume 831. Cham: Springer 2019, S. 3–22
- [10] Baskurt, O. K., Hardeman, M. R. u. Rampling, M. W.: Handbook of hemorheology and hemodynamics. IOS press 2007
- [11] Kumar D, Vinoth R, Raviraj Adhikari, Vijay Shankar CS: Non-Newtonian and Newtonian blood flow in human aorta: A transient analysis (2017)
- [12] Berger, S. A. u. Jou, L.-D.: Flows in Stenotic Vessels. Annual Review of Fluid Mechanics 32 (2000) 1, S. 347–382
- [13] Braunmüller, S.: Untersuchung des dynamischen Verhaltens roter Blutkörperchen in mikrofluidischen Systemen, Universität Augsburg Doctoralthesis 2012
- [14] Pop, G.A.M., Hop, W. J., Moraru, L., van der Jagt, M., Quak, J., Dekkers, D., Chang, Z., Gijsen, F. J., Duncker, D. J. u. Slager, C. J.: Blood Electrical Impedance Closely Matches Whole Blood Viscosity as Parameter of Hemorheology and Inflammation. Applied Rheology 13 (2003) 6, S. 305–312
- [15] Jaspard, F. u. Nadi, M.: Dielectric properties of blood: an investigation of temperature dependence. Physiological Measurement 23 (2002) 3, S. 547–554
- [16] Schwan, H. u. Li, K.: Capacity and Conductivity of Body Tissues at Ultrahigh Frequencies.Proceedings of the IRE 41 (1953) 12, S. 1735–1740

- [17] Jaspard, F., Nadi, M. u. Rouane, A.: Dielectric properties of blood: an investigation of haematocrit dependence. Physiological Measurement 24 (2003) 1, S. 137–147
- [18] Oertel, H. (Hrsg.): Bioströmungsmechanik. Grundlagen, Methoden und Phänomene. Wiesbaden: Vieweg+Teubner Verlag / GWV Fachverlage GmbH Wiesbaden 2008
- [19] Wikipedia: Fåhræus-Lindqvist-Effekt, 2019. https://de.wikipedia.org/w/index.php?oldid=174317772, abgerufen am: 06.01.2020
- [20] Cybulski, G.: Impedance Cardiography. In: Cybulski, G. (Hrsg.): Ambulatory Impedance Cardiography. Lecture Notes in Electrical Engineering. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg 2011, S. 7–37
- [21] Bothwell, T. P. u. Schwan, H. P.: Electrical properties of the plasma membrane of erythrocytes at low frequencies. Nature 178 (1956) 4527, S. 265–266
- [22] Kanai, H., Fujii, M., Niwa, M. u. Sakamoto, K.: Physical properties of flowing blood. Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Paris, France, October 29-November 1, 1992. New York, Piscataway, NJ: IEEE 1992, S. 804–805
- [23] Schwan, H. P.: ELECTRICAL PROPERTIES OF BOUND WATER. Annals of the New York Academy of Sciences 125 (1965) 2, S. 344–354
- [24] Wolf, M., Gulich, R., Lunkenheimer, P. u. Loidl, A.: Broadband dielectric spectroscopy on human blood. Biochimica et biophysica acta 1810 (2011) 8, S. 727–740
- [25] Visser, K. R.: Electric properties of flowing blood and impedance cardiography. Annals of biomedical engineering 17 (1989) 5, S. 463–473
- [26] Fujii, M., Nakajima, K., Sakamoto, K. u. Kanai, H.: Orientation and deformation of erythrocytes in flowing blood. Annals of the New York Academy of Sciences 873 (1999), S. 245– 261

- [27] Dellimore, J. W. u. Gosling, R. G.: Change in blood conductivity with flow rate. Medical & biological engineering 13 (1975) 6, S. 904–913
- [28] P M J M de Vries, J W G Langendijk u. P M Kouw: The influence of alternating current frequency on flow related admittance changes of blood: a concept for improvement of impedance cardiography. Physiological Measurement 16 (1995) 1, S. 63–69
- [29] Hoetink, A. E., Faes, T. J. C., Visser, K. R. u. Heethaar, R. M.: On the flow dependency of the electrical conductivity of blood. IEEE transactions on bio-medical engineering 51 (2004) 7, S. 1251–1261
- [30] Sigman, E., Kolin, A., Katz, L. N. u. Jochim, K.: EFFECT OF MOTION ON THE ELECTRICAL CONDUCTIVITY OF THE BLOOD. American Journal of Physiology-Legacy Content 118 (1937) 4, S. 708–719
- [31] Gaw, R. L.: The effect of red blood cell orientation on the electrical impedance of pulsatile blood with implications for impedance cardiography, Queensland University of Technology 2010
- [32] Fricke, H.: A Mathematical Treatment of the Electric Conductivity and Capacity of Disperse Systems I. The Electric Conductivity of a Suspension of Homogeneous Spheroids. Physical Review 24 (1924) 5, S. 575–587
- [33] Visser, K. R.: Electric conductivity of stationary and flowing human blood at low frequencies. Images of the Twenty-First Century. Proceedings of the Annual International Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE 1989, S. 1540–1542
- [34] Sakamoto, K. u. Kanai, H.: Electrical characteristics of flowing blood. IEEE transactions on bio-medical engineering 26 (1979) 12, S. 686–695
- [35] Visser, K. R.: Electric conductivity of stationary and flowing human blood at low frequencies. Medical & biological engineering & computing 30 (1992) 6, S. 636–640

- [36] Liebman, F. M., Pearl, J. u. Bagno, S.: The electrical conductance properties of blood in motion. Physics in medicine and biology 7 (1962), S. 177–194
- [37] Hoetink, A. E., Faes, T. J. C., Visser, K. R. u. Heethaar, R. M.: On the flow dependency of the electrical conductivity of blood. IEEE transactions on bio-medical engineering 51 (2004) 7, S. 1251–1261
- [38] Mullin, T. u. Peixinho, J.: Transition to Turbulence in Pipe Flow. Journal of Low Temperature Physics 145 (2006) 1-4, S. 75–88
- [39] Faisst, H. u. Eckhardt, B.: Sensitive dependence on initial conditions in transition to turbulence in pipe flow. Journal of Fluid Mechanics 504 (2004), S. 343–352
- [40] Wikipedia: Strömungsprofil, 2019. https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Str%C3%B6mungsprofil&oldid=187212649, abgerufen am: 24.03.2020
- [41] Nakayama, Y. u. Boucher, R. F.: Introduction to fluid mechanics. Oxford, Boston: Butterworth Heinemann 1999
- [42] Foster, K. R. u. Schwan, H. P.: Dielectric properties of tissues and biological materials: a critical review. Critical reviews in biomedical engineering 17 (1989) 1, S. 25–104
- [43] Schwan, H. P.: Electrical properties of tissues and cell suspensions: mechanisms and models. Proceedings of the 16th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Engineering advances, new opportunities for biomedical engineers : Baltimore, Maryland, USA, November 3-6, 1994. Piscataway, NJ: IEEE Service Center distributor 1994, A70-A71
- [44] Pethig, R. u. Kell, D. B.: The passive electrical properties of biological systems: their significance in physiology, biophysics and biotechnology. Physics in medicine and biology 32 (1987) 8, S. 933

- [45] Brown, B. H., Smallwood, R. H., Barber, D. C., Lawford, P. V. u. Hose, D. R.: Medical Physics and Biomedical Engineering. CRC Press 2017
- [46] Gabriel, S., R W Lau u. Gabriel, C.: The dielectric properties of biological tissues: III. Parametric models for the dielectric spectrum of tissues. Physics in medicine and biology 41 (1996) 11, S. 2271–2293
- [47] Moqadam, S. M., Grewal, P. K., Haeri, Z., Ingledew, P. A., Kohli, K. u. Golnaraghi, F.: Cancer detection based on electrical impedance spectroscopy: A clinical study. Journal of Electrical Bioimpedance 9 (2018) 1, S. 17–23
- [48] Yang, Y., Ni, W., Sun, Q., Wen, H. u. Teng, Z.: Improved Cole parameter extraction based on the least absolute deviation method. Physiological Measurement 34 (2013) 10, S. 1239–1252
- [49] Zhbanov, A. u. Yang, S.: Electrochemical impedance spectroscopy of blood for sensitive detection of blood hematocrit, sedimentation and dielectric properties. Analytical Methods 9 (2017) 22, S. 3302–3313
- [50] Lvovich, V. F.: Impedance spectroscopy. Applications to electrochemical and dielectric phenomena. Hoboken, N.J: Wiley 2012
- [51] Kurzweil, P.: Elektrochemie. In: Kurzweil, P. (Hrsg.): Chemie. Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden 2020, S. 195–230
- [52] Hesse, S. u. Schnell, G.: Erfassung chemischer und biologischer Stoffgrößen. In: Hesse, S. u. Schnell, G. (Hrsg.): Sensoren für die Prozess- und Fabrikautomation. Funktion Ausführung Anwendung. Wiesbaden: Springer Vieweg 2014, S. 423–443
- [53] Wikipedia: Bode-Diagramm, 2019. https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Bode-Diagramm&oldid=189206068, abgerufen am: 17.04.2020

- [54] Schwan, H. P.: Electrode polarization impedance and measurements in biological materials. Annals of the New York Academy of Sciences 148 (1968) 1, S. 191–209
- [55] Hering, E. u. Schönfelder, G.: Ausgewählte chemische Messgrößen. In: Hering, E. u. Schönfelder, G. (Hrsg.): Sensoren in Wissenschaft und Technik: Funktionsweise und Einsatzgebiete. Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden 2018, S. 523–562
- [56] Schuler, V. u. Twrdek, J.: Kleben von Kunststoffen und Metallen ein kompakter Überblick. In: Praxiswissen Schweißtechnik: Werkstoffe, Prozesse, Fertigung. Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden 2019, S. 179–213
- [57] Hopirtean, E., Mihalcioiu, F., Forizs, E. u. Kormos, F.: Impedance spectroscopy on nonconventional conductivity cells. Sensors and Actuators B: Chemical 19 (1994) 1, S. 389– 391
- [58] Badeli, V., Reinbacher-Köstinger, A., Biro, O. u. Magele, C.: Numerical Simulation of Impedance Cardiogram Changes in Case of Chronic Aortic Dissection. 17th International Conference on Electrical Bioimpedance. ICEBI 2019, Joinville, Santa Catarina, Brazil, 9-14 June 2019. IFMBE Proceedings. Singapore: Springer Singapore 2020, S. 55–59
- [59] Wikipedia: Newtonsches Fluid, 2020. https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Newtonsches_Fluid&oldid=196418806, abgerufen am: 17.04.2020

9 Anhang



ABBILDUNG 49 PUMPE MIT STRÖMUNGSGESCHWINDIGKEIT VON 0,60 M/S BEI 41 % HÄMATOKRIT



ABBILDUNG 50 PUMPE MIT STRÖMUNGSGESCHWINDIGKEIT VON 0,67 M/S BEI 41 % HÄMATOKRIT



Abbildung 51 Pumpe mit Strömungsgeschwindigkeit von 0,56 m/s bei 48 % Hämatokrit



ABBILDUNG 52 PUMPE MIT STRÖMUNGSGESCHWINDIGKEIT VON 0,64 M/S BEI 48 % HÄMATOKRIT



Abbildung 53 Messzelle – Edelstahlelektrode



Abbildung 54 Messzelle - Verbindungsstück Ende lang



Abbildung 55 Messzelle - Verbindungsstück Ende kurz



Abbildung 56 Messzelle - Verbindungsstück lang



Abbildung 57 Messzelle - Verbindungsstück kurz